

# Preeklampside Hiperkoagülabilité Çalışması

Turgay SENEN

Semra V.DÜNDAR (KALDIRIMCI)

Ali AYHAN

A STUDY OF HYPERCOAGULABILITY  
IN PREECLAMPSIA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları-Hematoloji,  
Kadın-Doğum Anabilim Dalları, ANKARA

Geliş Tarihi: 12 Aralık 1988

## SUMMARY

*Thrombotic facts are frequently diagnosed in the clinic in preeclampsia. In order to show hypercoagulability by the laboratory coagulation tests, platelet counts. ATIII and protein C levels (last two are main coagulation inhibitors) determinations were studied in IS normal women, 15 healthy pregnant women, 17 slight preeclampsia cases and 18 severe preeclampsia cases. DIC was found in 17.6% of slight preeclampsia and in 38.8% of severe preeclampsia groups. ATIII and protein C levels were lower in healthy pregnant women than the nonpregnant counterparts. In the preeclamptic groups, ATIII and protein C levels more lower than the other groups; and iher, was a very good correlation between ATIII and protein C levels and severity of eclampsia. As a result, it can be said that development of DIC and reduction of the levels of ATIII and protein C might be partly responsible for the hypercoagulability of preeclampsia and also 'severity of preeclampsia can be estimated by the examination of ATIII and protein C levels.*

**Key words:** Preeclampsia, hypercoagulability

## ÖZET

*Preeklampside klinik olarak sıklıkla trombotik olaylar saptandığından, IS normal kadın, IS sağlıklı gebe, 17 hafif preeklamptik gebe ve 18 şiddetli preeklamptik gebede koagülasyon testleri, trombosit sayıları, koagülasyon inhibitörlerinden ATIII ve protein C düzeyleri tayin edilerek gerçekten laboratuvarında hiperkoagülabilitéye işaret eden bulguların bulunup bulunmadığı araştırıldı. Hafif preeklamptik gebelerde % 17.6; şiddetli preeklamptik gebelerde % 38.8 oranında kompanse UİK saptandı. ATIII ve protein C düzeyleri normal gebelerde normal kadınlara göre daha düşük düzeylerdeydi. Preeklampside ATIII ve protein C düzeyleri daha fazla düşük seviyelerde idi ve preeklampsinin şiddeti arttıkça bu düşüş de artıyordu; protein C ve ATIII'deki bu azalmalar birbiri ile yakından korele idi.*

*Sonuçta preeklampsinin şiddeti ile paralel olarak ATIII ve protein C düzeylerinin azaldığı, bu azalmanın birbiri ile korele olduğu, preeklampside ortaya çıkan DİK'in ve ayrıca ATIII ve protein C düzeyleri azalmasının trombotik olayların gelişmesinden kısmen sorumlu olduğu, hatta ATIII ve protein C düzeylerindeki azalma ile preeklampsinin şiddetinin değerlendirilebileceği söylen e bitir.*

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsia, hiperkoagülabilité

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.6, S.1, 1988 36-44

T J Research Med Sci V,6, N-1, 1988 36-44

## GİRİŞ

Preeklampsia, bilindiği gibi bir hiperkoagülabilité sendromu veya pretrombotik bir olaydır. Vakaların bir kısmında dissémine intravasküler koagülasyon (DİK) da klinik tabloya eşlik eder (2, 3, 8, 10, 26, 27, 29, 33, 36, 37, 38, 46). Bazı çalışmalarda, preeklampside antitrombin III (ATIII) un azaldığı gösterilmiştir (7, 19, 22, 47, 49, 50, 51). DİK'te de ATIII un azaldığı-

na ayrıca protein C düzeyinin düştüğüne ait çalışmalar vardır (4, 14, 19, 21, 24, 25, 31, 33, 35, 40, 43, 53). Bu çalışmanın amacı, preeklampsia olgularında, ATIII ve protein C düzeylerini tayin edip, normal gebelikteki durum ile karşılaştırarak, bu koagülasyon inhibitörlerinin tromboz gelişmesindeki etkinliğini araştırmaktır.

**Tablo - 1**

Olguların Gebelik Haftaları Dağılımı

Hafta	KontrolGebe	Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi
25-28			1
29-32	2	3	4
33 = 36	7	2	6
37-40	4	11	7
40 +	2	1	-

**MATERYAL VE METOD**

Çalışma, H.Ü. Tıp Fakültesi Kadın-Doğum ve Erişkin Hematoloji bölümlerinde prospektif olarak 65 olguda yapıldı. 65 olgunun 15'i sağlıklı normal kadın, 15'i sağlıklı normal gebe, 17'si hafif preeklampşik gebe, 18'i şiddetli preeklampşik gebe idi. Hafif ve şiddetli preeklampsi kriterleri olarak Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti Terminoloji Komitesinin tanımı esas olarak alındı (39).

Kontrol grubunu oluşturan normal kadınların hepsinin adetleri muntazamdı ve hiçbirini herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Bunlardan adetlerinin 9-11. nci günlerinde kan alındı.

Kontrol gebeler yaşları, gebelik haftaları ve doğum sayıları bakımından preeklampşiklere uygun seçildi.

(Normal kadınların yaşları  $26.137 \pm 1.23$ , normal gebelerin yaşları  $24.6 \pm 1$ , hafif preeklampşik gebelerin yaşları  $25.58 \pm 1.54$ , şiddetli preeklampşik gebelerin yaşları  $25.61 \pm 1.21$ ).

Gebe olmayan kadınların 8'i nullipar, normal gebelerin 13'ü, hafif preeklampşik gebelerin 10'u, şiddetli preeklampşik gebelerin 10 u primipar idi.

Tablo-I'de olguların gebelik haftaları dağılımı, Tablo-II'de arteriel kan basıncı düzeyleri görülmektedir.

Ödem, hafif preeklampside lokal, şiddetli preeklampside yaygındı.

Günlük idrar miktarı, tüm olgularda normal sınırlarda idi.

Tüm olgularda kalitatif ve kantitatif idrar proteinleri hastanemizde öteden beri kullanılmakta olan mutad metodlarla tayin edildi. Hafif preeklampşik grupta Esbach  $0.512 \pm 0.19$  gm/lt, şiddetli preeklampşik grupta  $2.17 \pm 0.25$  gm/lt idi.

Tüm olgulardan idrar kültürü alındı.

Dört gruptaki vakalarda protein C, ATIII, koagülasyon testleri ve kan biyokimyası çalışıldı. Kan biyokimyası, hastanemiz merkez klinik patoloji laboratuvarında bilinen yöntemlerle çalışıldı. Hematolojik testler ya hemen çalışıldı veya serum ve plazmalar çalışma gününe kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  'de saklandı.

Bütün olgulardan periferik yayma yapılarak Wright boyası ile boyanarak erişkin hematoloji laboratuvarında incelendi.

ATIII tayini, radial immunodiffüzyon tekniği ile yapıldı (12, 30).

Protein C düzeyi, Diagnostica Stago firmasından sağlanan protein C kitleri ile "Sandwich Type" ELİSA metodu ile tayin edildi (1, 5).

Fibrin yıkım ürünleri (FÜP) düzeyi kalitatif olarak ethanol jelasyon ve protamin sülfat testleri ile, kantitatif olarak thrombowelcotest yöntemi ile Diagnostica Stago firmasından sağlanan Spli Prest Latex Hemagglütinasyon kitleri ile saptandı (6, 42).

Protrombin zamanı (PT) için Ouiek'in tek safhalı protrombin zamanı testi uygulandı (41).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), Diagnostica Stago firmasının kiti ile tayin edildi (23, 40).

Fibrinojen düzeyi plazma üzerine trombin ilavesinden sonra teşekkül eden fibrinojen ağırlığının ölçülmesi ile, Bio-Merieux firmasının Fibrinomat kitleri kullanılarak saptandı (6).

Euglobulin erime zamanı (ELT), Buckell metodu ile Bio-Merieux firmasının Euglobulyse-kiti ile tayin edildi (52).

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tanısı aşağıdaki kriterlere göre belirlendi (14, 31, 34, 53).

1- Periferik yaymada trombositlerin görünümü (DİK'te azalmıştır; kompanse DİK'te belirgin bir azalma olmayabilir).

**Tablo - II**

Olguların Kan Basıncı Dağılımı

Kan Basıncı (mmHg)	Normal Kadın	Kontrol Gebe	Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi
Sistolik	117.33 ± 2.38	111.66 ± 2.10	150.58 ± 2.01	182.788 ± 3.21
Diastolik	73.33 ± 1.72	72.33 ± 1.75	101.176 ± 1.01	116.11 ± 2.0

**Tablo - III**

Dört Gruptaki Olguların Antitrombin III ve Protein C Değerleri

Vaka No.	Normal Kadın		Kontrol Gebe		Hafif Preeklampsisi		Şiddetli Preeklampsisi	
	P.C. %	ATIII mg/dl	P.C. %	ATIII mg/dl	P.C. %	ATIII mg/dl	P.C. %	ATIII mg/dl
1	100	27	90	29	100	26	85	26.8
0	140	34	140	31.6	63	27.5	100	27
3	136	34	110	31.4	50	24	22.7	25
4	125	32.4	110	32	100	27	22.7	23
5	115	32	80	30	85	28	85	26
6	125	29	135	34.6	72	27	65	24.4
7	125	34	95	31	72	28	63	24
8	140	36	85	29	72	27	100	26
9	90	30	110	32	50	26.4	72	25.2
İÜ	135	34	80	28	14	24	35	25
11	120	34	100	28.8	35	25.2	63	24.6
12	78	29.2	115	31	18	18	63	25
13	110	30	90	30	120	31	45	25
14	80	30	100	32.4	42.5	24	100	27
15	95	32	125	32.6	110	29	28	24
16					100	27	7.5	22
17					120	30	60	26
18							50	23

2- Eritrositlerin yapısı (belirgin anizositoz, poikilositoz, gözyaşı hücreleri, püro şeklinde hücreler vs).

3- PT: DİK'te uzar. Kompanse DİK'te normaldir veya hafif uzar.

4- APTT: DİK'te uzar. Kompanse DİK'te normaldir veya hafif uzar.

5- FDP: Kalitatif ve kantitatif olarak artar.

6- Fibrinojen düzeyi: DİK'te normalin altına iner. Kompanse DİK'te normalin altına inmeyebilir, fakat hafif bir azalma vardır.

7- Eğer DİK'e sekonder fibrinolitik eklenmişse ELT kısa bulunur.

Elde edilen sonuçlar H.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü'nde varyans analizi, korelasyon matrisi ve Mann-Whitney testleri yapılarak değerlendirildi (44).

## BULGULAR

Dört gruptaki ATIII ve protein C değerleri Tablo-III'de görülmektedir. Ortalama ATIII değeri normal kadınlarda  $31.84 \pm 0.65$  mg/dl; kontrol gebelerde  $30.893 \pm 0.46$  mg/dl; hafif preeklampstiklerde  $26.418 \pm 0.71$  mg/dl; şiddetli preeklampstiklerde  $24.944 \pm 0.33$  mg/dl idi. Normal kadın ve kontrol gebeler arasındaki fark istatistik olarak önemsiz idi ( $p > 0.05$ ). Preeklampstik gebelerde ATIII değerleri

normal kadın ve kontrol gebe gruplarına göre daha düşüktü. Kontrol gebeler ile normal kadınlar ve preeklampstik gebeler arasındaki istatistik fark önemli ( $p < 0.05$ ); hafif ve şiddetli preeklampstikler arasındaki fark istatistik olarak önemsizdi ( $p > 0.05$ ). Fakat şiddetli preeklampstik grupta ortalama ATIII değeri, hafif preeklampstik grubundakinden daha düşüktü.

Protein C değerleri ortalamaları (kontrol plazma pool'u % 100 kabul edilerek) normal kadınlarda  $\% 114.26 \pm 5.47$ ; kontrol gebelerde  $\% 104.23 \pm 4.85$ ; hafif preeklampsisi grubunda  $\% 71.97 \pm 8.17$ ; şiddetli preeklampsisi grubunda  $\% 59.27 \pm 6.70$  idi. Normal kadınlar ve kontrol grubu arasındaki fark istatistik olarak önemsiz; kontrol gebeler ile normal kadınlar ve preeklampsisi grubundaki farklar istatistik olarak önemli idi ( $p < 0.05$ ). Hastalığın şiddeti arttıkça, protein C değerlerindeki azalma artıyordu; fakat hafif ve şiddetli preeklampsisi olguları arasındaki fark önemsiz bulundu.

ATIII ile protein C düzeyleri ilişkisi araştırıldığında normal kadın grubu için korelasyon  $r = 0.72$ , normal gebe grubu için  $r = 0.77$ , hafif preeklampstik grup için  $r = 0.81$ , şiddetli preeklampstik grup için  $r = 0.80$  idi. Bu sonuçlar istatistik olarak önemli idi.

Hafif preeklampstik gebe grubunda fibrin yıkım ürünleri kalitatif ve kantitatif olarak üç vakada artmış

Tablo - IV

Hafif Preeklampitik Gebelerde Koagülasyon Testleri Sonuçları

0	Protamin sülfat	Ethanol jelasyon	FDP (Ugr/ml)	APTT (sn)	PT (sn)	Euglobulin lizis	Fibrinojen (mg/dl)	ATIII (mg/dl)	P.C. (%)	Çomak	Parçalı	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil	Eritrosit	Trombosit	U S
1	0	0	5	36	13	0	500	26	100	3	76	18	-	3	-	NN*	Bol	-
2	0	0	5	37	13	0	470	27.5	63		84	12	2			NN	Bol	
3		0	5	40	13	0	450	24	50	6	62	24	5	2	1	NN	Bol	
4	0	0	5	37	12	0	650	27	100	-	78	20	-	2		NN	Bol	-
5	0	0	5	37	12	0	550	28	85	-	72	22	6	-	-	NN	Bol	-
6	0	0	5	37	13	0	500	27	72	5	76	10	4	5	-	NN	Bol	-
7	0	0	5	38	13	0	820	28	72	8	64	22	4	2		NN	Bol	-
8	0	0	5	39	13	0	700	27	72	4	68	20	2	6	-	NN	Bol	-
9	0	0	5	39	12	0	650	26.4	50	2	70	18	2	5	3	NN	Bol	-
10	++	++	20	46	14	0	450	24	14	2	70	20	2	4	2	Anizositoz	Yeterli	+
11	+++	+++	30	40	13	0	550	25.2	35	4	68	20	-	5	3	NN	Az	+
12	+++	+++	30	44	14	0	500	18	18	2	70	25	-	3	-	Gözyaşı h.	Az	+
13	0	0	5	37	11	0	600	31	120		88	12	-			NN	Bol	
14	0	0	5	40	12	0	650	24	42.5	30	61	5	4	-	-	NN	Bol	-
15	0	0	5	36	11	0	650	29	110	1	75	20	-	4		NN	Bol	-
16	0	0	5	35	12	0	700	27	100	1	87	7	„5	-		NN	Bol	-
17	0	0	5	32	12	0	520	30	120	10	74	8	.8	-		NN	Bol	-

(\*) Normokrom, normositer

bulundu. APTT ortalama değeri  $38.235 \pm 0.79$  sn (normal hudutlar içinde), PT  $12.52 \pm 0.21$  sn (normal hudutlar içinde), fibrinojen  $582.94 \pm 35.49$  mg/dl idi. Patolojik fibrinoliz yoktu. Trombositler 2 olguda azalmış (% 11.7), birinde ancak yeterli düzeyde idi. Fibrin yıkım ürünlerinin kalitatif ve kantitatif olarak artıp, APTT normalin üst sınırlarında, PT hafifçe uzamış, periferik kanda trombositlerin azalması, eritrosit morfolojisinin de bozulduğu 3 olguda (Tablo-IV'de 10, 11, 12 nolu olgular), kronik (kompanse) DİK olduğu düşünüldü. Tablo-V'de kompanse DİK saptanan ve DİK saptanmayan preeklampitik gebelere ait değerler görülmektedir. Kompense DİK saptanan olgularda ATIII  $22.4 \pm 2.23$  mg/dl, protein C  $7c$   $22.33 \pm 6.44$ ; DİK saptanmayanlarda ATII  $27.279 \pm 0.52$  mg/dl, proteinC %  $82.6 \pm 70$  idi.

Şiddetli preeklampitik gebe grubunda FDP kalitatif ve kantitatif olarak artmıştı. APTT  $39.38 \pm 0.93$  sn; PT  $12.5 \pm 0.27$  sn; fibrinojen  $556.66 \pm 19.60$  mg/dl idi. Patolojik fibrinoliz yoktu. Trombositler 6 vakada azalmış (% 33), birinde ancak yeterli idi (Tablo-VI). Yedi olguda kompanse DİK saptandı (% 38.8). DİK saptanan grupta ATIII  $23.85 \pm 0.46$  mg/dl, protein C %  $23.7 \pm 5.38$  bulundu. DİK saptanmayan grupta ATII  $25.63 \pm 0.32$  mg/dl, protein C %  $77.818 \pm 5.0$  idi (Tablo-VII).

DİK'te olan ve olmayan gebeler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Buna göre tüm değişkenlerde istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $U > 58$ ).

Tablo-VI'de normal kadınlar, Tablo-IX'da normal gebelerdeki koagülasyon testleri sonuçları görülmektedir.

## TARTIŞMA

Bilindiği gibi hemostaz olayında 3 temel faktöre gereksinim vardır; bunlar vasküler sistem, koagülasyon sistemi ve plateletlerdir. Endotel lezyonu ve doku harabiyeti ile, intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon sistemleri aktive olur; bu arada pek çok yerde plateletler de olaya katılır. İntrinsek yolda aktivasyon kendini PTT (veya APTT) uzaması ile, ekstrinsek yoldaki aktivasyon da protrombin zamanı (PT) uzaması ile gösterir (11, 13). Bu sistemlerdeki aşırı aktivasyon, hızlı bir şekilde koagülasyon faktörleri ve platelet tüketimine yol açar. İşte dissémine intravasküler koagülasyon, bu suretle gelişen bir tüketim koagülopatisidir (14,15, 43,53).

Harabiyete uğrayan endotel ve subendotelial dokulara plateletler, adezyon özellikleri dolayısıyla süratle yapışır, sonra agregasyonla üst üste kümelenerek bir tıkaç teşkil ederler. Tıkaç teşekkülünü takiben

**Tablo - V**

Hafif Preeklampitik Gebe Grubunda DİC'te Olan ve Olmayan Vakaların Koagülyasyon Testleri Sonuçları

	Protamin sülfat	Ethanol jelyasyon	FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )	Euglobulin lizi ;	Fibrinojen (mg/dl)	APTT (sn)	PT (sn)	ATIII (mg/dl)	Protin C (%)	Trombosit
DIC(+) n = 3	++/+++	++/+++	2666 ± 3.33	Patolojik fibr. 0	500 ± 2887	43.33 ± 1.76	1366 ± 0.33	224 ± 223	2233 ± 6.44	Az
DIC(-) n = 14	0	0	5	Patolojik fibr. 0	600714 ± 2839	3714 ± 0.56	1228 ± 0.19	27279 ± 0.52	82607 ± 7	Bol

**Tablo - VI**

Şiddetli Preeklampitik Gebelerde Koagülyasyon Testleri Sonuçları

Vaka No.	Protamin sülfat	Ethanol jelyasyon	5   5	APTT (sn)	PT (sn)	Euglobulin lizi	Fibrinojen (mı)	ATIII (mg/dl)	P.C. (%)	Çomak	Parçalı	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil	Eritrosit	Trombosit	U
1	<I>	0	5	35	12	0	650	26.8	85	9	80	10	1	-	-	NN*	Bol	-
2	0	<I>	5	35	11	<I>	600	27	100	-	78	20	-	1	-	NN	Bol	-
3	++	++	20	46	14	0	450	25	22.7	-	74	9	3	5	5	Gözyaşı h.	Az	+
4	++	++	20	43	14	0	500	23	22.7	5	70	24	1	-	-	Anizositoz	Az	+
5	0	0	5	36	11	0	580	26	85	-	69	30	1	-	-	NN	Bol	-
6	0	0	5	37	12	0	600	24.4	65	5	56	24	9	2	4	NN	Bol	-
7	0	<P>	5	38	13	0	570	24	63	4	70	20	4	2	-	NN	Bol	-
8	0	<S>	5	34	11	0	700	26	100	-	70	28	-	2	-	NN	Bol	-
9	0	<I>	5	37	12	0	750	25.2	72	-	69	24	7	-	-	NN	Bol	-
10	++	++	20	43	13	0	500	25	35	7	71	19	-	2	1	Gözyaşı h.	Az	+
11	0	0	5	40	12	0	480	24.6	63	5	81	10	2	2	-	Target h.	Bol	-
12	0	0	5	39	12	0	550	25	63	-	72	26	2	-	-	NN	Bol	-
13	++	+4	10	44	13	0	480	25	45	5	80	12	-	3	-	Gözyaşı h.	Az	+
14	0	0	5	36	11	0	600	27	100	-	78	21	-	1	-	NN	Bol	-
15	+++	+++	30	44	13	0	480	24	28	-	70	28	2	-	-	Anizositoz	Az	+
16	+++	+++	30	47	15	0	480	22	7.5	4	78	12	3	3	-	Gözyaşı h.	Az	+
17	0	0	5	43	13	0	550	26	60	-	80	16	-	4	-	NN	Bol	-
18	++	++	10	42	13	0	500	23	50	-	82	8	4	6	-	Anizositoz	Yeterli	+

(\*) Normokrom, normositer

**Tablo - VII**

Şiddetli Preeklampitik Gebe Grubunda DİC'te Olan ve Olmayan Vakaların Koagülyasyon Testleri Sonuçları

	Protamin sülfat	Ethanol jelyasyon	FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )	Euglobulin lizi	Fibrinojen (mg/dl)	APTT (sn)	PT (sn)	ATIII (mg/dl)	Protin C (%)	Trombosit
mc <S> n = 7	+	++	20 ± 309	Patolojik fibr. 4>	481.42 ± 6.39	4414 ± 0.67	1357 ± 0.29	2385 ± 0.46	237 ± 5.38	Az
DIC(-) n = 11	0	0	5	Patolojik fibr.	602.42 ± 22.4	3727 ± 0.78	1181 ± 0.22	2563 ± 0.32	77.818 ± 5	Bol
U = 58			77		72	75	73	66	77	

3-10 saniye içinde trombositlerden serotonin, tromboksan A<sub>2</sub>, platelet faktör 3 ve kalsiyum salınır. Tromboksan A<sub>2</sub>, platelet agregasyonunu artıran bir maddedir; buna karşılık damar duvarında bulunan Prostasiklin, vazodilatatör ve antiagregandır. Trombotik olaylarda tromboksan-prostasiklin dengesi, tromboksan lehine bozulmuştur (11,13).

Diğer taraftan koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan madde fibrindir. Fibrin oluşumunu takiben, normalde mevcut olan fibrinolitik sistemin işe karışması ile fibrin pıhtısı parçalanarak temizlenmeye çalışılır. Böylece dolaşımında, X, Y, D, E diye gösterilen fibrin parçalama ürünleri (FDP) belirir. DİK'te hem koagülasyon sistemi hem de fibrinolitik sistemin işleyişleri çok hızlanmıştır. Böylece DİK'i sekonder fibrinolisiz takip eder. Fibrinolisiz olduğunda kanda fibrinojen düzeyi azalır ve euglobülin erime zamanı kısalır. DİK'in hızına göre, sekonder fibrinolisiz çok belirgin olmayabilir. Yani her DİK olgusunda, fibrinolisizi gösteren testler bozulmuş değildir (11, 13).

Pıhtılaşma olayını aktive ve inhibe eden birçok faktör vardır. Platelet faktör 1,2,4 aktive edenler; alfa 2 makroglobulin, alfa 1 antitripsin, protein C ve antitrombin III inhibe edenler arasındadır (11, 13).

DİK'da ATIII ve protein C düzeylerinin de azaldığını gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (14, 15, 43, 53).

ATIII, karaciğer ve damar endotel hücrelerinde sentezlenen bir proteinaz inhibitörüdür. Trombin, faktör IX, faktör X'un aktivasyonunu önler. Doğuştan ATIII eksikliği, doğumdan itibaren sık trombotik olaylarla giden nadir bir hastalıktır. Akkiz olarak çeşitli nedenlerle ATIII eksikliği gelişebilir (karaciğer sirozu, oral kontraseptif kullanımı, postoperatif dönem, derin ven trombozu gibi). DİK'da koagülasyon faktörlerinin tüketimi sırasında, ATIII de tüketilir ve sekonder olarak ATIII seviyesinde azalma ortaya çıkar (2, 4, 25, 28).

Protein C, vitamin K'ye bağımlı bir koagülasyon inhibitörüdür. Aktif protein C etkisini, faktör Va ve Villa'yı inaktive ederek gösterir. Ayrıca fibrinolisizi stimüle ettiği bildirilmiştir. Aktif protein C, bir diğer vitamin K'ye bağımlı faktör olan protein S'e ihtiyaç gösterir; protein S yoksa protein C nin etkisi yetersizdir.

Protein C'nin konjenital eksikliği olguları hayat boyu trombozisle seyrederek, genellikle ailevi olgulardır. Akkiz olarak karaciğer hastalığında, ağır enfeksiyonlarda, DİK'da, Warfarin tedavisi ile protein C düzeyi azalır (9,16,18,31,35,45).

Çalışmamızın sonuçlarına göre normal gebelerde ATIII düzeyleri hafifçe azalmakla beraber, normal kadınlarla karşılaştırıldığında istatistik olarak önemli bir sonuç elde edilmemektedir. Preeklampitik gebelerde ise ATIII azalması daha fazla olmakta ve hastalığın

Tablo - VIII

Normal Kadınlar Koagülasyon Testleri Sonuçları

Vaka No.	Protamin sülfat	Ethanol jelyasyon	FDP (irag/ml)	APTT (sn.)	PT (sn.)	Euglobülin lizis	Fibrinojen (mg/dl)	Eritrosit	Trombosit
1	0	0	5	37	14	0	420	NN*	Bol
2	0	0	5	36	12	0	450	NN	Bol
3	0	0	5	35	12	0	520	NN	Bol
4	0	0	5	35	14	0	500	NN	Bol
5	0	0	5	36	13	0	400	NN	Bol
6	0	0	5	35	12	0	450	NN	Bol
7	0	0	5	35	12	0	500	NN	Bol
8	0	0	5	30	12	0	450	NN	Bol
9	0	0	5	37	13	0	500	NN	Bol
10	0	0	5	35	12	0	650	NN	Bol
11	0	0	5	35	14	0	500	NN	Bol
12	0	0	5	42	12	0	400	NN	Bol
13	0	0	5	37	15	0	400	NN	Bol
14	0	0	5	37	13	0	500	NN	Bol
15	0	0	5	38	15	0	500	NN	Bol
Ortalama			5	36 ± 0.64	13 ± 0.29		476 ± 16.64		

(\*) Normokrom, normositer

**Tablo - IX**

Kontrol Grubu Gebeler Koagülasyon Testleri Sonuçları

Vaka No.	Protamin sülfat	Ethanol jelasyon	FDP (/Aıg/ml)	APTT (sn.)	PT (sn.)	Euglobülin lizis	Fibrinojen (mg/dl)	Eritrosit	Trombosit
1		0	5	35	13	0	680	NN*	Bol
2	0	0	5	32	12	0	700	NN	Bol
3	0	0	5	32	13	0	680	NN	Bol
4	<f>	0	5	30	12	0	750	NN	Bol
5	<f>	0	5	39	14	0	570	NN	Bol
6	0	0	5	32	12	0	720	NN	Bol
7	0	0	5	37	14	0	600	NN	Bol
8	<P>	0	5	37	14	0	650	NN	Bol
9	<f>	0	5	35	12	0	670	NN	Bol
10	<f>	0	5	40	14	0	650	NN	Bol
11	<f>	0	5	35	12	0	600	NN	Bol
12	0	0	5	30	12	0	720	NN	Bol
13	0	0	5	35	13	0	650	NN	Bol
14	0	0	5	32	12	0	620	NN	Bol
15	0	0	5	32	12	0	610	NN	Bol
Ortalama			5	34 + 0.80	12.73 ± 0.23		658 ± 13.35		

**(\*) Normokromn, normositer**

şiddeti ile paralellik göstermekte olup ayrıca normal gebeler ve normal kadınlarla karşılaştırıldığında sonuç istatistik olarak önemli olmaktadır. Bu bulgular bazı literatür verileri-ile uyumludur. Bazı otörler ise ATIII ile preeklampsinin şiddeti arasında bir ilişki bulamadıklarını ifade etmektedirler.

ATIII düzeyindeki azalmanın başlıca karaciğerde sentezinin azalmasına, artmış üriner kayba veya artmış tüketime bağlı olduğu düşünülür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sebep, çok muhtemelen artmış tüketimdir (DİK) (7,19, 22, 47, 48, 50).

Literatürde protein C düzeyinin preeklampsideki durumuna ait çalışma mevcut değildir. Normal gebelerde hafif bir protein C azalması olduğunu bildiren nadir çalışma vardır; yine nadir olan bazı bildirimlerde aksine protein C'nin gebelikte arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada normal gebelerde protein C değerleri biraz azalmış olmakla birlikte, normal kadınlarla karşılaştırıldığında istatistik bir fark yoktu. Preeklampitik gebe grubunda ise normal gebelere göre protein C düzeyleri daha fazla azalmış bulundu; protein C düzey-

leri azalması ile eklampsinin şiddeti arasında bir paralellik de mevcuttu. DİK tesbit edilen preeklampitik gebelerde protein C düzeyleri DİK'te olmayanlara göre daha düşüktü (U > 58). Bu bulgu literatür ile uyumlu idi (16,17, 20, 21, 31, 32).

Protein C azalması, gebelerde ve preeklampitiklerde ATIII düzeyleri azalması ve hastalığın şiddeti ile paralellik gösteriyordu (gebe olmayanlarda r= 0.72, normal gebelerde r = 0.77, hafif preeklampsilerde r = 0.80, şiddetli preeklampside r = 0.81).

**SONUÇ**

Protein C ve ATIII düzeyleri normal gebelerde ve preeklampitiklerde, normal kadınlara göre düşük bulunmuştur ve preeklampsinin şiddetine göre bu azalma birbirine paralel olarak koreledir. DİK saptanan olgularda ATIII ve protein C azalması daha barizdir. Preeklampside görülebilen trombotik olaylardan DİK; protein C ve ATIII azalması bir dereceye kadar sorumlu tutulabilir.

1. Amiral J: Development and Performance Characteristics of an Enzyme Immunoassay for Coagulation Protein C. VIII. International Congress on Thrombosis, Istanbul-Turkey, 1984. Abstract Book. Abstract Number 72, Printed by Ak Reklamcmk, 1984.

2- Beecham JB, WS Watson, JF Clapp III: Eclampsia, preeclampsia and DIC. Obst.Gynecol. 43:576-585, 1974.

3. Beller FK: DIC in pregnancy. Clin.Obst.Gynecol. 17: 250-258, 1974.

4. Bick R, M Bick, L Fekete: Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation. *Am.J.Clin.Pat-hol.* 73(4):577-583, 1980.
5. Boyer C, C Borhchild, M Wolf, J Amiral, D Meyer, MJ Larriean: A new Elisa for the estimation of protein C. Laboratoire Central d'Hematologie and inserm 4.143 Ho'pital de Brcetre, le Kremlin-Brcetre and Diagnostica Stago Franconville, France.
6. Brown AB: Hematology. Second edition. Lea and Febiger Company, 170, 1976.
7. Buller RH, ADH Weenink, EP Treffers, HL Kahle, AH Often, JWT Kate: Severe antithrombin III deficiency in a patient with pre-eclampsia. *Scand.J.Haematol.* 25:81-86, 1980.
8. Chanarin: Pregnancy and the Blood. Blood and its disease. Churchill Livingstone Company, 1985, 1976.
9. Cluft C, RM Bertina, FE Preston, RG Malia.SL Blamen, GO Lowe, CO Forbes: Protein C, an anticoagulant protein, is increased in healthy volunteers and surgical patients after treatment with stanozolol. *Thrombosis Research* 33:297-304, 1984.
10. Dube B, S Bhattacharya, RK Dube: Blood coagulation profile in Indian patient with pre-eclampsia and eclampsia. *Brit.J.Obst.Gynecol.* 82:35-39, 1975.
11. Dündar S: Behçet Hastalığında Platelet Faktör 4 ve Antitrombin III Düzeyleri. Doçentlik Tezi, Hacettepe-Ankara, 1980.
12. Dündar S, E Caner, Ş Çağlar: Nefrotik sendromda plazma antitrombin III düzeyleri. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 3:187-193, 1983.
13. Dündar S: Hiperkoagülabilité ve tromboz. İç Hastalıkları El Kitabı, 102, H.O. Yayınları, Ankara 1984.
14. Eastham RD: Classification of disseminated intravascular coagulation. *Clinical Haematology*. Sixth edition, Wright, Bristol, 363-364, 1984.
15. Eastham R: Disseminated intravascular coagulation. *Clinical Haematology*. Sixth edition, Wright and Sons Ltd., Bristol-England, 361, 1984.
16. Eastham R: Protein C. *Clinical Haematology*. Sixth edition, Wright, Bristol, 273-274, 1984.
17. Epstein D, P Bergum, P Majaj, S Rapaport: Radioimmunoassays for protein C and factor X. *Am.J.Clin.Pat-hol.* 82(5):573-581, 1984.
18. rison C: Protein C. *Biochemistry, physiology and clinical implications*. *Blood* 62:1155-1158, 1983.
19. Goubran, et al.: Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy and preeclampsia. VIII. International Congress on Thrombosis. Istanbul-Turkey, 1984. Abstract Book, Abstract Number 269. Printed by Ak Reklamçılık, 1984.
20. Griffin J, B Evalt, T Zimmerman, A Kleiss: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J.Clin. Invest.* 68:1370-1373, 1981.
21. Griffin J, D Mosher, T Zimmerman, A Kleiss: Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. *Blood* 60(1): July, 1982.
22. Hellgren M, EB Nygards, H Robbe: Antithrombin III in late pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 61:187-189, 1982.
23. Hirsh J, AS Gallus: The activated partial thromboplastin time. *N.Engl.J.Med.* 288:1410, 1973.
24. Imrie AH, CGL Paper: Severe intravascular coagulation preceding severe pre-eclampsia. *Brit.J.Obstet.Gynaecol.* 84:71-72, 1977.
25. Jorgensen KAJ, E Stoffersen: Venous thrombosis, heparin-induced antithrombin III deficiency, and factor VIII. *Lancet* 2:1231, 1977.
26. Kaulla Von E, W Drogemüller, N Aoki, KN von Kaulla: Effect of estrogens on postpartum hypercoagulopathy and antithrombin III activity. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 113:920-926, 1972.
27. Kitzmiller J, JEL Captain, P Yelenosky, W Lucas: Hematologic assays in pre-eclampsia. *Am.J.Gynecol.* 118(3):362-367, 1974.
28. Liebmann H, W McGhee, MJ Patch, D Feinstein: Severe depression of antithrombin III associated with disseminated intravascular coagulation in women with fatty liver of pregnancy. *Ann.Int.Med.* 98/3:330-333, 1983.
29. LudwigH: Surface structure of the human term placenta and the uterine wall postpartum in the screen scan. *Am.J.Obst.Gyn.* 111:328, 1971.
30. Mancini G, AO Carbonora, JF' Heremons: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235, 1965.
31. Manucci M, S Vigano: Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 2:463-467, 1982.
32. Manucci PM, S Vigano, B Bottasso, G Candotti, P Bozzetti, E Rossi, G Pardi: Protein C antigen during pregnancy, delivery and puerperium. *Thromb.Haemostaz (Stuttgart)*, 52(2):217, 1984.
33. McKay D: Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Contr.Nephrol.* 25:108-119, 1981.
34. Nielsen N: Influence of pre-eclampsia upon coagulation and fibrinolysis in women and their newborn infants immediately after delivery. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 48:523-541, 1969.
35. Philip C Comp: Mechanisms of action of protein C. VIII. International Congress on Thrombosis. Istanbul-Turkey, 1984. Abstract Book, Abstract Book Number 68, printed by Ak Reklamçılık, 1984.
36. Pritchard JA, R Weisman, VD Ratnoff, G Vosburgh: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N.Engl.J.Med.* 250:89-91, 1954.
37. Pritchard JA, FG Cunningham, RA Mason: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 124:855-864, 1976.
38. Pritchard JA, P McDonald, N Gent: Williams Obstetrics. Blood coagulation in pregnancy, 193. Appleton-Century-Crofts, 1985.



39. Pritchard JA, P McDonald, N Gent: Williams Obstetrics. Hypertensive disorders in pregnancy, 425, Appleton-Century-Crofts, 1985.
40. Proctor R, S Rapaport: The partial thromboplastin time with kaolin. AmJ.Clin.Pathol. 36(3):212-219, 1961.
41. Quick AJ, CV Hussey: Comparison of the trombotest with the onestage protrombin time. N.EnglJMed. 1265-1286, 1961.
42. Rapaport S: Plasma paracoagulation test for fibrin monomer. Hematology. Williams, McGraw-Hill Book Company, 1408-1409, 1972.
43. Spero J, J Lewis, U Hasiba: Disseminated intravascular coagulation. Thromb.Haemostasis 43(1):28-33, 1980.
44. Sümbülođlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matis Yayınları, Ankara 1978.
45. Ulutin ON, NB Emekli: Protein C and autoprothrombin II - Anticoagulant. New İstanbul Contr.Clin.Sci. 13:171-185, 1982.
46. Warley J, MB Richard: Thrombocytopenia in PIH. Clin. Obstet.Gynecol. 27(2):829, 1984.
47. Weenink GH, JJJ Borm, JWT Cate, PE Treffers: Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. Gynecology Obstet.Invest. 16:230-242, 1983.
48. Weenink GH, LH Kahle, RJ Lamping, JW Ten Cate, PE Treffers: Antithrombin III in oral contraceptive users and during normotensive pregnancy. Acta Obstet. Gynecol.Scand. 63:57-61, 1984.
49. Weiner PC, J Brandt: Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. Obstet.Gynecol. 56(5):601-603, 1980.
50. Weiner C, J Brandt: Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. AmJ. Obst.Gynec. 142(3):275-281, 1982.
51. Weiner C, H Kwan, C Xu, P Michael, B Leon, H Walter: Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. Obstetrics and Gynecology 65(3): 301-306, 1985.
52. Williams W, E Beutier, A Erslev, W Rundiers: Hematology. Williams, McGraw-Hill Book Company, 1408, 1972.
53. Wintrobe MM: Laboratory diagnosis in DIC. Clinical Hematology. Eight edition, Lea and Febiger, 1220-1222, 1981.