

# Preeklampside Dissemine İntravasküler Koagülasyona Eğilim

Gürkan UNCU, Serhat TATLIKAZAN, Candan CENGİZ, Osman MANAVOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

## ÖZET

### PREEKLAMPSİDE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONA EĞİLİM

**Amaç:** Preeklampşik gebelerin koagülasyon profillerini çıkararak dissemine intravasküler koagülasyona eğilimi araştırmak ve bu amaçla hangi testlerin kullanılmasının gerektiğini ortaya çıkarmak.

**Metod:** Çalışmaya 10 hafif preeklampşik, 7 ağır preeklampşik, 9 eklampşik ve 20 sağlıklı gebe dahil edildi. Tüm olgularda kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit agregasyonu, fibrinojen düzeyi ve fibrin yıkım ürünleri saptandı.

**Bulgular:** Preeklampşik ve eklampşik gebelerde kontrol gebelere göre kanama zamanında uzama, trombosit sayısında azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve trombosit agregasyonunu uyarıcı etkisi olan ADP'ye in vitro agregasyon cevabında anlamlı azalma bulundu. Protrombin zamanı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve plazma fibrinojen düzeylerinde farklılık bulunamadı.

**Sonuç:** Preeklampşik gebelerde hastalığın ciddiyetiyle beraber dissemine intravasküler koagülasyona eğilimin arttığı ve bu eğilimin belirlenmesi için kanama zamanı, trombosit sayısı, plazma fibrin yıkım ürünleri düzeyi ve trombosit agregasyonu ölçümlerinin yapılmasının uygun olacağına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklamps, Eklamps, Trombosit agregasyonu, Kanama zamanı, Fibrin yıkım ürünleri.

## SUMMARY

### DISSEMINATED INTRA VASCULAR COAGULATION TENDENCY IN PREECLAMPSIA

**Objective:** The purposes of the study were to investigate the coagulation profile of preeclamptic pregnant and to find the proper test prior to DIC develops.

**Methods:** Ten mild preeclampsia, seven severe preeclampsia, nine eclampsia and twenty healthy pregnant were included in the study. Bleeding time, coagulation time, thrombocyte levels, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombocyte aggregation, fibrinogen levels and fibrin degradation products were determined in all pregnant.

**Results:** In preeclamptic and eclamptic pregnant, bleeding time was longer, thrombocyte levels were lower, fibrin degradation products levels were higher than normal pregnant. A significant decrease in ADP-induced in vitro thrombocyte aggregation was found in severe preeclampsia and eclampsia, also. There was no difference regarding prothrombin time, activated partial thromboplastin time and plasma fibrinogen levels between the groups.

**Conclusion:** Disseminated intravascular coagulation tendency increases with the severity of disease and bleeding time, thrombocyte levels, plasma fibrin degradation products and thrombocyte aggregation tests are the proper tests in predicting DIC.

**Key Words:** Preeclampsia, Eclampsia, Thrombocyte aggregation, Bleeding time, Fibrin degradation products.

Preeklampside, vazospazm, uteroplazental damar yatağı dahil multiple organ sistemlerinde damar lezyonları, artmış trombosit aktivasyonu ile birlikte trombosit tüketimi ve takiben mikrovasküler dolaşımda koagülasyon sisteminde aktivasyon vardır (1). Gebelikte, damar duvarında vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu artırıcı etkiye sahip trombosan A2'ye (TxA2) karşı, vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyon etkisi olan prostasiklin (PGI2) üretimi olur. Preeklampside rölatif PGI2 yetersizliği ve TxA2 baskınlığı vardır (2). Endotelial ve subendotelial hücre hasarı trombosit aktivasyonunu

başlatabilir ve ekstrinsek koagülasyon yolunu başlatacak olan doku faktörünü direkt olarak serbestleştirebilir. PGI2/TxA2 oranının düşmesi ve fibrinolitik kapasitenin azalması sonucu trombosit aktivasyonunun sınırlandırılmaması koagulopatinin artarak devam etmesine neden olabilmektedir (1-3).

Bu çalışmanın amacı, preeklampşik gebelerin koagülasyon profillerini çıkararak dissemine intravasküler koagülasyona eğilimi araştırmak ve bu amaçla hangi testlerin kullanılmasının daha uygun olacağını bulmaktır.

## YÖNTEM

Çalışma, Nisan 1994-Aralık 1994 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları

**Yazışma adresi:** Dr. Gürkan Uncu  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
Görükle-BURSA

**Tablo 1. Olguların Demografik ve Obstetrik Özellikleri (Ortalama±Standart Hata)**

|                 | Kontrol Grubu | Hafif Preeklampsisi | Ağır preeklampsisi+eklampsisi |
|-----------------|---------------|---------------------|-------------------------------|
| Yaş             | 26.6±0.8      | 27.7±1.3            | 25.3±1.2                      |
| Gebelik Sayısı  | 2.1±0.5       | 2.2±0.7             | 1.7±0.3                       |
| Doğum Sayısı    | 0.7±0.3       | 10.9±0.4            | 0.6±0.2                       |
| Düşük Sayısı    | 0.7±0.3       | 0.3±0.2             | 0.1±0.08                      |
| Yaşayan Sayısı  | 0.7±0.3       | 0.7±0.3             | 0.4±0.2                       |
| Gebelik Haftası | 35.2±0.8      | 34.8±1.0            | 34.0±0.7                      |

**Tablo 2. Olguların Koagülasyon Parametreleri (Ortalama±Standart Hata)**

|                                   | Kontrol     | Hafif Preeklampsisi | Ağır preeklampsisi+eklampsisi |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|-------------------------------|
| Trombosit sayısı (ml)             | 219100±6917 | 189700±4384         | 177875±4620                   |
| Kanama Zamanı (dk)                | 4.1±0.4     | 4.7±0.4             | 6.6±0.7                       |
| Pıhtılaşma Zamanı (dk)            | 5.2±0.3     | 4.7±0.3             | 5.3±0.4                       |
| TrombositAgregasyonu (% amplitüd) | 58.9±2.2    | 56.0±4.8            | 47.3±4.9                      |
| PT* (sn)                          | 12.4±0.2    | 12.4±0.3            | 11.9±0.4                      |
| aPTT** (sn)                       | 28.8±0.4    | 29.2±1.4            | 28.0±1.0                      |
| Fibrinogen (mg/dl)                | 378.5±24.2  | 329.0±27.3          | 335.6±26.6                    |

\* PT: Pıhtılaşma Zamanı

\*\* aPTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı

ve Doğum Kliniği'nde preeklampsisi ve eklampsisi tanıları ile tetkik ve tedavi edilen 26, poliklinik kontrolünde olan 20 sağlıklı gebe olmak üzere 46 gebede prospektif olarak yapıldı. Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının sınıflaması ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) kriterlerine göre yapıldı. Olguların 10'u hafif preeklampsisi, 7'si ağır preeklampsisi ve 9'u eklampsiydi. Koagülasyon profilini değerlendirmek amacıyla tüm olguların, Ivy yöntemiyle kanama zamanı (KZ), Lee-White yöntemiyle pıhtılaşma zamanı (PZ), Quick 1 step yöntemiyle protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT, Diagnostica Stago, No: 0598), faz kontrast mikroskopta direkt yayma yöntemiyle trombosit sayısı, Biuret yöntemiyle fibrinojen düzeyi, fibrin yıkım ürünleri (FDP, Diagnostica Stago, No: 0540) ve trombosit agregasyonu ölçüldü. Trombosit agregasyonu Born'un optik dansite metodu ile Payton 800 B model agregometre kullanılarak ölçüldü, değer grafik üzerinde % maksimum amplitüd olarak çizdirildi. In vitro trombosit agregasyonunu sağlayıcı madde olarak ADP (Diagnostica Stago No: 0494) 0.25, 0.5 ve 1 mikrogram/ml'lik konsantrasyonlarda kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme student t testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Kontrol ve çalışma grupları arasında yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük ve yaşayan bebek sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Olguların koagülasyon parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Trombosit sayısı kontrol grubuna göre hafif preeklampsisi grubunda ve kontrol grubuna göre ağır preeklampsisi+eklampsisi grubunda düşüktü ( $p<0.05$ ). Hafif preeklampsisi ile ağır preek-

lampsisi+eklampsisi grupları arasında anlamlı fark yoktu. Kanama zamanı ağır preeklampsisi-eklampsisi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı uzama gösteriyordu ( $p<0.01$ ). Pıhtılaşma zamanı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamadı.

0.25, 0.5 ve 1 mikrogram/ml konsantrasyonlardaki ADP'ye üç grupta alınan disagregasyon-agregasyon cevapları % amplitüd olarak değerlendirilmesinde, kontrol grubunda 0.5 mikrogram/ml ADP ile agregasyon cevabı alınan 17 olguda (%85) deney 0.25 mikrogram/ml ADP ile tekrarlandı. 12 olguda (%70.6) disagregasyon görüldükten kalan 5 olguda agregasyon gözlemlendi. 0.5 mikrogram/ml ADP ile disagregasyon olan 3 olguda, 1 mikrogram/ml ADP ile 2 olguda (%66) agregasyon oldu. Hafif preeklampsisi grubunda 0.5 mikrogram/ml ADP ile 4 olguda (% 10) disagregasyon oluştu. Bu olgularda 1 mikrogram/ml ADP ile tekrar edildiğinde 2'sinde (% 50) disagregasyon görüldü. 05 mikrogram/ml ADP ile agregasyon cevabı alınan 6 hastada (%60) 0.25 mikrogram/ml ADP ile tekrarlandığında 3'ünde (% 50) disagregasyon saptandı. Ağır preeklampsisi-eklampsisi olgularından 7'sinde 0.5 mikrogram/ml ADP ile disagregasyon (% 44) oluştu. 1 mikrogram/ml ile tekrarlandığında disagregasyon 2 olguda görüldü. 05 mikrogram/ml ile agregasyon cevabı alınan 9 olguda deney 1 mikrogram/ml ADP ile tekrarlandı. 4'ünde (% 45) disagregasyon bulundu. 3 grupta 0.5 mikrogram/ml ADP ile elde edilen eğrilerin % amplitüd değeri ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre ağır preeklampsisi-eklampsisi grubunda anlamlı bir azalma bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubuna göre hafif preeklampsisi grubunda ve hafif preeklampsisi grubuna göre ağır preeklampsisi grubundaki azalma istatistiksel anlam taşımıyordu.

Olguların fibrin yıkım ürünleri plazma düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Tüm gruplar arasında  $p<0.001$  düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur.

Ağır preeklampsisi-eklampsisi grubundaki 2 hastada HELLP sendromu gelişti. Bunlardan birisi yaygın damarı içi pıhtılaşması nedeniyle oluşan multiple organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Preeklampsie trombosit agregasyonunu araştıran çalışmaların ortak sonucu, in vitro ADP'ye cevap olarak trombosit agregasyonunda azalma olduğudur (4-8). Benedetto ve ark. gebe olmayan, sağlıklı gebe ve preeklampitik gebelerden oluşturdukları gruplarda % amplitüd olarak preeklampitik gebelerde diğer gruplara göre in vitro ADP'ye cevap olarak trombosit agregasyonunda azalma saptamışlardır (5). O'Brien ve ark. da in vitro trombosit agregasyon incelemelerinde, preeklampitik gebelerin daha düşük agregasyon oranı verdiklerini ve agregat edici olan ADP'ye trombosit cevabında azalma olduğunu bildirmişlerdir (6). Sullivan ve ark. in vitro ADP'ye trombosit agregasyon

**Tablo 3. Olguların Fibrin Yıkım Ürünleri Düzeylerine Göre Dağılımı**

| (mikrogram/ml) | Kontrol | Hafif Preeklamps | Ağır preeklamps+ eklamps |
|----------------|---------|------------------|--------------------------|
| <5             | 20      | 8                | 6                        |
| 5-20           | -       | 1                | 5                        |
| >20            | -       | 1                | 5                        |

cevabını incelemişler, preeklampitik hastalarda agregasyonu cevabını normal gebeler göre azaldığını, preeklampitik gebelerde düşük doz aspirin tedavisi başladıktan 1-4 hafta sonra agregasyon cevabının arttığını ancak normal gebelerdeki seviyelere ulaşmadığını bildirmişlerdir (7). Çalışmamızda, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, trombosit agregasyon eğrilerinin % amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre ağır preeklamps-eklamps grubunda anlamlı bir azalma saptandı. İn vivo aktivasyon ve agregasyon süresince trombositlerin tüketildiği, in vitro çalışmalarda bu tüketilen trombositlerin hipoagregasyon oluşturdıkları ve ADP gibi agregatör ajanlara cevaplarının azaldığı düşünülmektedir (8).

Preeklampside dissemine intravasküler koagülasyonun etyolojisi tam bilinmemektedir. Preeklampsideki endotel hasar trombositleri aktive ederek eks-trensek ve intrinsek koagülasyon yolunun başlamasına ve bu da trombin yapımına yol açar. Trombositler aktive olduğunda vazospazma neden olacak serotonin salırlar. Bu olay endotel hasarını daha da artırır (9). Trombosit aktivasyonunda, intrinsek sistemi aktive ederek daha çok trombin oluşumuna neden olur. Böylece preeklampitik hastaların mikrodolaşımında dissemine intravasküler koagülasyon oluşmaya başlar (10). Bunun klinik göstergesi fibrin yıkım ürünlerinin artmasıdır ki, çalışmamızda da normal gebelerle karşılaştırıldığında, hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren, plazma fibrin yıkım ürünleri düzeylerinde anlamlı artış saptandı.

Koagülasyon profilini gösteren diğer parametrelerin incelendiği bir çalışmada, preeklampside, trombosit sayımında, hastalığın şiddeti ile azalmaya eğilim olduğu, PT ve aPTT'nin normal sınırlarda, fibrinojenin düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, dissemine intravasküler koagülasyona eğiliminin en iyi göstergesinin trombosit sayısının 100000/ml'nin altında olması olduğu ve bu durumda PT, aPTT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinin araştırılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır (11). Sibai ve ark. tarafından, 67 eklampitik hastanın % 71'inde FDP normal, PT tüm olgularda normal, aPTT % 42 olguda uzamış, trombosit ve fibrinojen düzeyleri normal olarak bildirilmiştir

(12). Yapılan diğer bir çalışmada, preeklampitik gebelerde trombosit sayı azalmasından çok, trombosit fonksiyon bozukluğu ile kanama zamanı uzaması arasında korelasyon olduğu ancak PT, aPTT ve pıhtılaşma zamanlarının normal gebelerdekine benzer seyrettiği bulunmuş, trombosit sayı azalması ile birlikte fonksiyon bozukluğu ve kanamaya eğilim riskini belirlemek için kanama zamanı ölçümünün önemi bildirilmiştir (13).

## SONUÇ

Çalışmamızda, preeklampitik gebelerde koagülasyon profilinin değerlendirilmesi ve dissemine intravasküler koagülasyona eğiliminin belirlenmesi, klinik gelişiminden önce gerekli önlemleri zamanında alabilmek için çok önemli görünmekte ve bu eğilimin belirlenmesinde kanama zamanı, trombosit sayısı, plazma fibrin yıkım ürünleri düzeyi ve trombosit agregasyon ölçümlerinin daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Pitkin RM, Scott RJ. Hypertension in pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. Philadelphia. Lippincott Company. 35 (2); 315-436, 1992.
2. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. In Sciarra JJ, ed, Sciarra Gynecology and Obstetrics. Harper & Row Publishers. Philadelphia. Vol. 2, Chap. 51: pp: 1-12, 1987.
3. Ballenger VC, Spitz B, De Baene LA, Van Asche AF, Hidajat M, Criel AM: Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol, 166: 629-33, 1992.
4. Norris LA, Glendon N, Sheppard BL, Bonar J: Whole blood platelet aggregation in moderate and severe preeclampsia. Br J Obstet Gynecol, 100: 684-8, 1993.
5. Benedetto C, Massorbrio M, Bertini E, Abbondanza M, Enrie N, Tetta C: Reduced serum inhibition of platelet activating factor activity in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 160: 100-4, 1989.
6. O'Brien WF, Saba HI, Knuppel RA, Scerbo JC, Cohen GR: Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 154:86-90, 1986.
7. Sullivan MHF, Elder MG: Changes in platelet reactivity following aspirin treatment for preeclampsia. Br J Obstet Gynecol, 100: 542-3, 1993.
8. Hutt R, Ogumiyi SO, Sullivan MHF, Elder MG: Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. Obstet Gynecol, 83:146-9, 1994.
9. Weiner CD: The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 156:885-8, 1987.
10. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. Am J Obstet Gynecol, 157: 131-6, 1987.
11. Leduc L, Wheeler JM, Krishon B, Mitchell P, Cotton DB: Coagulation profile in preeclampsia. Obstet Gynecol, 79: 14-18, 1992.
12. Sibai BM, Garland D, Anderson GA, Me Cubbin JH: Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol, 59: 153-7, 1982.
13. Kelton JG, Hunter DJS, Neraam PB: A platelet function in preeclampsia. Br J Obstet Gynecol, 65: 107-9, 1985.