



6. BÖLÜM

GEBELİK DÖNEMİNDE HEMOSTAZ İLE İLİŞKİLİ PARAMET- RELER

Gebelik ve lohusalık dönemi tromboz eğiliminin arttığı bir dönem olarak kabul edilir. Gelişmiş ülkelerde pulmoner embolizm, yüzbinde 2.1'lik oranla maternal mortalitenin en başta gelen sebeplerinden birini oluşturur. Bu haliyle pulmoner embolizmin, hipertansiyona bağlı anne kayıplarından 2.5 kat, kanamaya bağlı kayıplardan 5 kat daha fazla mortaliteye sebep olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾.

Gebelik sırasında genel olarak venöz tromboembolizme rastlanma oranının binde 0.55-0.86 arasında değiştiği bildirilmektedir^(2,3). Gebelik sırasında karşılaşılan derin ven tromboembolizm vakalarının sayısı, pulmoner embolizm vakalarının yaklaşık iki katı kadardır^(2,3). Pulmoner embolizm vakalarının yaklaşık yarısı doğum öncesinde, yarısı doğum sonrasında görüldüğü halde, derin ven trombozlarının çok daha önemli bir kısmı doğum öncesi dönemde görülür. Doğum sonrası pulmoner emboli görülme sıklığının sezeryan sectio ile yapılan doğumlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Derin ven trombozuna en çok proksimal iliofemoral venlerde rastlanır ve anatomik yapı özelliği nedeniyle derin ven trombozlarının %90 kadarı sol bacakta görülür.

Gebelik sırasında venöz tromboembolizm olaylarının nispeten yüksek oranda görülmesine karşın, gerek gebelik sırasında ve gerekse hemen sonrasında arterial aterosklerotik olaylara rastlanma sıklığı çok daha düşüktür^(4,5). İnme olayları ise tromboembolik bir sebebe bağlı olmaktan ziyade, hipertansiyona



veya sezeryan sectio uygulamasına ait bir komplikasyon olarak görülür⁽⁴⁾.

Gebelik döneminde primer hemostaz mekanizmalarının durumu:

Primer hemostaz mekanizmalarının değerlendirilmesi amacıyla, trombosit sayımı, von Willebrand faktör (vWF) antijen konsantrasyonu veya aktivitesi ölçümü, kanama zamanının ölçümü, trombosit agregasyon fonksiyonlarının ölçümü gibi testler uygulanabilir.

Gebelik sırasında trombosit sayısında önemli bir değişiklik meydana gelmediği önceki bölümde belirtilmişti. Araştırmaların bir kısmında gebelik sırasında kanama zamanında kısalma meydana geldiğinin bildirilmesine karşın⁽⁶⁾, herhangi bir değişme olmadığını bildiren araştırma raporları da mevcuttur⁽⁷⁾. Aynı tartışmalı sonuçlara, kollajen, ADP, araşidonik asit ve adrenalin gibi agregasyon uyarıcıları kullanılarak yapılan, trombositlerin agregasyon yeteneklerini değerlendiren araştırma raporlarında da rastlanmaktadır. Literatürde, komplikasyonsuz gebeliklerde trombosit fonksiyonlarında anlamlı bir değişme olmadığı⁽⁸⁾ sonucuna varan araştırmaların yanında, agregasyon eğiliminde azalma⁽⁹⁾ ve artma^(10,11) tespit edildiğini bildiren araştırmalar da mevcuttur. Bu nedenle gebelik döneminde, koagülasyon eğilimindeki artışa trombosit aktivitesindeki artışın da katkıda bulunabileceğine dair, yeterince ikna edici veri birikimi olmadığını söyleyebiliriz.

Glikoprotein yapısında, büyük molekül ağırlığına sahip multimerik bir plazma proteini olan vWF, bir yandan trombositlerin endotelial hasar bölgesine yapışmalarını kolaylaştırıp primer hemostaz mekanizmalarında rol alırken, diğer yandan FVIII'e bağlanıp onun yıkılımını yavaşlatarak sekonder hemostaz mekanizmalarına destek olur⁽¹²⁾. von Willebrand hastalığı, kanamaya sebep olan kalıtsal hastalıkların en sık rastlananıdır. Batı toplumlarında semptomatik von Willebrand hastalığı sıklığının %0.01 civarında olduğu bildirilmektedir⁽¹²⁾. Hastalığın üç tipi ta-



nımlanmıştır. Tip I ve tip III'te faktörün kantitatif eksikliği, tip II'de ise molekülün yapısal bozukluğu söz konusudur. Semptomatik hastaların yaklaşık %80 kadarı tip I olarak sınıflanır. Bu hastalarda genellikle vücutta sık sık morluk oluşumu, muköz membranlarda kanama ve menoraji gibi komplikasyonlara rastlanır⁽¹³⁾. Gerek vWF'ün belirgin derecede düşük seyrettiği tip III'te ve gerekse yapısal bozukluğun söz konusu olduğu tip II'de gebelik sırasında ve sonrasında kanama riski yüksektir. Tip I olarak sınıflanan hastalarda ise, gebelik sırasında vWF antijen konsantrasyonunda ve FVIII aktivitesinde progressif şekilde bir artış meydana gelerek, sağlıklı kişilerdekine yakın bir seviyeye ulaşılır. Bu nedenle de gebelik sırasında hemorajik komplikasyonlara rastlanma olasılığı azalır. Doğum sonrasında ise bu faktörlerin konsantrasyonları süratli bir şekilde doğum öncesindeki düşük seviyeye indiğinden, vajinal kanama uzayabilir⁽¹⁴⁾.

Von Willebrand hastalığının her tipinde, gerek gebelik sırasında ve gerekse doğum sonrasında karşılaşılan hemorajik komplikasyonların tedavi edilmesi amacıyla, bu faktörü içeren kan komponentlerin transfüzyonuna ihtiyaç duyulur⁽¹⁵⁾.

Gebelik döneminde sekonder hemostaz mekanizmalarının durumu:

Sekonder hemostaz mekanizmalarının kontrolü amacıyla protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri kullanılır.

Protrombin zamanı ölçümü, koagülasyon şelalesinin ekstrinsek yolunun değerlendirilmesi imkanını verir. Bu testin uygulanması sırasında, sitratlı plazmaya doku tromboplastini eklenerek, FVII'nin aktive edilmesinden, fibrinojenin fibrine dönüşmesine kadar geçen süre ölçülür. aPTT testinde ise sitratlı plazmaya fosfolipitlerin ve negatif yüklü bazı maddelerin eklenmesiyle FXII'nin ve dolayısıyla koagülasyon şelalesinin intrinsek yolunun aktive olması sağlanır. FXII'nin aktive edilmesinden, fibrinojenin fibrine dönüşmesine kadar geçen süre, genel olarak intrinsek yolda yer alan faktörlerin aktivitesi hakkında fikir verir. Bu testler



dışında, tek tek koagülasyon faktörlerinin ve bunların aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu proteinlerin fonksiyonlarından veya antijenik özelliklerinden yararlanılarak kantitatif ölçüme tabi tutulması mümkündür.

Gebelik sırasında protrombin zamanında ve parsiyel tromboplastinde zamanında kısalma eğilimi olduğu bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Ancak bu değişiklikler klinik olarak anlam taşıyacak seviyede değildir. Koagülasyon, fibrinolizis faktörlerinin ve antikoagulan proteinlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, gebelik sırasındaki protrombotik eğilimin anlaşılması açısından büyük önem taşır. Fibrinojen konsantrasyonu gebelik boyunca düzenli bir şekilde artarak termde gebelik öncesi konsantrasyonun %20-50 üzerinde bir seviyeye ulaşır^(17,18). Üretimi K vitamini-ne bağımlı serin proteazlar olan FII (protrombin), FVII, FIX ve FX'un konsantrasyonları gebelik süresince, gebelik öncesi döneme göre yüksek bulunur^(17,18). Bu faktörlerin artış oranları birbirinden farklılıklar gösterir. vWF antijen konsantrasyonunda %200-300 civarında artış meydana gelirken, kanda vWF ile nonkovalent bağlı şekilde dolaşan FVIII konsantrasyonunda gebeliğin sonuna kadar, %50-100'e varan oranda artış olur⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak rol oynayan FV konsantrasyonunda gebelik boyunca anlamlı bir değişim meydana gelmez veya çok hafif derecede bir artış olurken, FXI konsantrasyonunda ise gebelik ilerledikçe düşme meydana gelir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Bir transglutaminaz enzimi olan ve fibrin monomerlerinin çapraz bağlanmasından sorumlu olan FXIII'ün plazma konsantrasyonu da gebelik boyunca düşük bulunur. Ancak bu son durumun klinik olarak bir önem taşımadığı bildirilmektedir⁽²⁰⁾.

Trombin üretimini düzenleyen üç proteinden ikisi olan protein C ve antitrombin'in plazma konsantrasyonları gebelik boyunca anlamlı bir değişim göstermediği halde, protein S'in fonksiyonca aktif olan serbest formunun konsantrasyonunda ikinci trimestirin başlangıcından itibaren düzenli bir şekilde düşme meydana gelir^(21,22). Konu ile ilgili araştırmaların tamamında, koagülasyon faktörlerinin aktivasyon markerları olarak kabul edilen, trombin-



antitrombin komplekslerinin konsantrasyonunda^(23,24) ve trombinin aktivasyonu sırasında serbestlenen, protrombin'in peptit yapısında bir fragmanı olan F¹⁺² konsantrasyonunda^(24,25) gebelik sırasında artış meydana geldiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, bireysel olarak gebelerin trombotik komplikasyon riskinin değerlendirilmesi amacıyla, koagulasyon aktivasyon markerlarının konsantrasyonunun ölçümünden yararlanılabileceğine dair yeterince veri birikimi mevcut değildir.

Gebelik döneminde fibrinolitik mekanizmanın durumu:

Gebelik döneminde fizyolojik önemi henüz tam olarak anlaşılamayan, çok önemli değişiklikler meydana gelir⁽²⁶⁾. Genel olarak fibrinolitik mekanizmada, uteroplasental vasküler bütünlüğün muhafaza edilmesine hizmet edecek tarzda inhibisyon meydana geldiği kabul edilir⁽²⁷⁾. Normal gelişen gebeliklerde, plazmada fibrinojen konsantrasyonuna paralel olarak plazminojen konsantrasyonunda artma meydana gelmekle birlikte, doku plazminojen aktivatör (t-PA) konsantrasyonunda progressif bir şekilde düşme ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesinde artma meydana gelir. Bütün bu değişikliklerin nihai etkisinin euglobulin lizis metodu ile değerlendirilmesi sonucunda fibrinolitik aktivitede düşme meydana geldiği gösterilmiştir⁽²⁸⁾. PAI-1'e ek olarak, gebelerin kanında plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) olarak adlandırılan, antijenik özellikleri ve fonksiyonları itibarıyla farklı özellikler taşıyan plasenta kaynaklı bir doku plazminojen aktivatör inhibitörü bulunur. PAI-2 konsantrasyonu, bazı gebelerde ölçülemeyecek kadar düşük bulunabilirken, bazı gebelerde ise PAI-1 konsantrasyonunu aşan bir seviyede bulunabilir⁽²⁷⁾. Bununla birlikte değişik metotlar kullanılarak yapılan araştırmalar arasında fibrinolitik aktivitede değişme olmadığı⁽²⁶⁾ sonucuna varanların yanında, artma olduğunu⁽²⁹⁾ bildirenler de vardır.

Komplikasyonsuz olarak seyreden gebeliklerde, FDP ve D-dimer konsantrasyonlarında artma olduğu mevcut araştırmaların tamamında tespit edilen bir bulgu olarak bildirilmektedir^(17,30). Bu bulgulara dayanılarak, gebelik süresince uteroplasental ünite



içinde fibrin birikimi olduğu ve bunun sürekli bir şekilde yeniden şekillenmeye tabi tutulduğu düşünülmektedir.

Doğum öncesindeki ve sonrasındaki hemostatik değişiklikler

Gebelik sonrasında plasentanın uterus duvarından ayrılmasından hemen sonra, uterus kontraksiyonlarının oluşturduğu mekanik etkiler ve hemostatik faktörler beraberce, kan kaybının en düşük seviyede kalmasını temin eder. Doğum sırasında ve hemen sonrasında koagülasyon şelalesinin intrinsek yolunda aktivasyon meydana gelerek, trombin ve buna bağlı olarak fibrinojenden fibrin üretimi hızlanır^(19,20). Bu arada trombosit sayısında geçici bir düşme ve fibrin yıkılımında da artma meydana gelir^(17,19). Plasentanın ayrılmasından sonraki saatler içinde PAI-1 seviyesi gebelik öncesine döner. Buna karşılık PAI-2 konsantrasyonu günlerce yüksek seviyesini muhafaza eder⁽²⁶⁾. Doğumun tamamlanmasından 6-8 hafta kadar sonra FVIII ve vWF ile birlikte, bütün koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri gebelik öncesindeki durumuna dönmüş olur^(19,26).

Gebelik komplikasyonlarının sebep olduğu hemostatik değişiklikler

Fetüs ve plasentaya ait dokularda ve amniyon sıvısında hemostaz şelalesinin ekstrinsek yolunu aktive eden doku faktörleri çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle fetal-maternal bariyerin bozularak doku faktörlerinin geçişine izin vermesi, annede aniden ekstrinsek yolun aktivasyonuna ve buna bağlı olarak dissemine intravasküler koagülasyon gelişimine neden olur. Bu sırada pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tükenmesi ile birlikte fibrinolitik aktivitenin aşırı şekilde artması yaşamı tehdit eden seviyede kanama riskini ortaya çıkarır. Böyle bir durumda, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrinojen konsantrasyonunda ve trombosit sayısında düşme ile birlikte D-dimer konsantrasyonunda belirgin derecede artma meydana gelir. Amniyon mayii embolizmi, abruptio plasenta ve düşük komplikasyonları, gebelik sırasında akut



dissemine intravasküler koagulasyon atağını en sık olarak başlatan sebepleri oluşturur. Fetüsün uterus içinde ölümünün erken dönemde tespit edilerek tahliye edilememesi halinde ise, fetüsten anne kanına sızan doku faktörleri biraz daha hafif şekilde seyreden dissemine intravasküler koagulasyon atağını tetikleyebilir. Bunların dışında, hipertansif hastalıklar da dissemine intravasküler koagulasyon tablosunun ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Gebelik sırasında karşılaşılan dissemine intravasküler koagulasyon tablosunun ortadan kaldırılması için öncelikle sebebin belirlenmesi gereklidir. Tablo, preeklampsi, abruptio plasenta ve fetüs ölümü gibi sebeplere bağlı olarak gelişmişse, fetüsün ve plasentanın alınması, hemostatik bozukluklarda süratli bir şekilde düzelme sağlar. Amniyon mayii embolisine bağlı olarak gelişen kardiyopulmoner komplikasyonlar, annenin kaybedilmesine sebep olacak kadar şiddetli değilse, genellikle kendiliğinden kontrol altına alınır. Koagulasyon bozukluğunun ve trombositopeninin ileri derecede olması halinde çoğu zaman, destek amacıyla kan komponentlerinin transfüzyonuna ihtiyaç duyulur⁽³¹⁾.

Venöz tromboz ile ilişkili kalıtsal risk faktörlerinin gebeliğe etkisi

Faktör V Leiden mutasyonu (G1691A), protrombin gen mutasyonu (G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR C667T) gibi venöz tromboz riskini artıran mutasyonları taşıyan kadınların hamlelikleri sırasında maternal ve fetal komplikasyon riski artar.

K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde üretilen ve antikoagulan etkiye sahip bir proenzim olan Protein C, endotelial hücre kaynaklı trombomodülin mevcudiyetinde, trombin tarafından aktive edildikten sonra, FVa ve FVIIa'yı proteolitik olarak inaktive etmek suretiyle etkisini gösterir. Böylece koagulasyon mekanizması üzerinde frenleyici bir etki meydana gelir. Faktör



V'in amino asit dizilimini bir noktada değişikliğe uğratan **FV Leiden mutasyonu**, aktive protein C'nin bu etkisini engelleyerek FVa'nın aktivitesini normalden daha uzun süre muhafaza etmesine ve dolayısıyla Protein C'nin koagülasyonu frenleyici etkisini yeterince gösterememesine neden olur. Bu mutasyon, FV proteininin 506 pozisyonuna glutamin (Q) yerine argininin (R) girmesine neden olur. Bu nedenle bu mutasyon FV R506Q, 1691 G→A substitüsyonu olarak da adlandırılır. Toplumdan topluma farklılıklar bulunmakla birlikte, genel olarak venöz tromboembolizm vakalarının %12-52 kadarında altta yatan sebebin aktive protein C rezistansı bulunduğu ve bu vakaların %90 kadarından FV Leiden mutasyonunun sorumlu olduğu bildirilmektedir.

Heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu mevcudiyetinde, venöz tromboembolizm riski normal popülasyona göre 8 kat artar. Mutasyonu homozigot olarak taşıyanlarda ise risk oranı 80 kata kadar yükselir. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde venöz tromboembolizm riskini diğer genetik ve çevresel risk faktörleri de etkiler. Oral kontraseptif kullanmayan heterozigotlarda venöz tromboz gelişme riskinin normal popülasyona göre 8 kat artmasına karşın oral kontraseptif kullanımı, bu oranı 30 kata kadar yükseltebilir. Gebeliğin ve doğumun da oral kontraseptif kullanımına benzer şekilde risk artışına sebep olduğu bilinmektedir. Batı toplumlarında %5'e varan sıklıkla görülen FVL mutasyonunun gebelik sırasında karşılaşılan venöz tromboembolizm olaylarının %8-46 kadarından sorumlu olduğu bildirilmektedir^(3,32). FVL mutasyonunun rölatif olarak belirgin derecede risk artışına sebep olmasına rağmen, venöz tromboembolizme rastlanma sıklığının 1/1500 olduğu dikkate alınır, bu mutasyonu taşıyan bireylerde sorun yaşanma olasılığının %0.2 olduğu hesaplanmaktadır⁽³³⁾.

Protrombin gen mutasyonu, FII geninde 20210G>A substitüsyonu sonucunda oluşan otozomal resesif geçiş gösteren bir mutasyondur. Protrombin gen mutasyonunun derin ven trombozuna ek olarak, serebral ven trombozuna da sebep olabileceği bildirilmektedir. Bu mutasyonun gebelik sırasında venöz tromboembolizm riskini artırmak açısından sebep olduğu rölatif



ve mutlak risk oranlarının FVL mutasyonuna benzerlik göstermesine rağmen, toplumda görülme sıklığının daha düşük olması sebebiyle, gebelik sırasında karşılaşılan venöz tromboembolizm olaylarının %9-17 kadarından sorumlu olduğu bildirilmektedir^(33,34).

5,10,-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimini kodlayan gende rastlanan mutasyon (MTHFR C667T), plazma homosistein konsantrasyonunda belirgin derecede artışa sebep olmakla birlikte, bu durumun bağımsız bir risk faktörü olarak venöz ve arteriyel tromboemboli olaylarından sorumluluk derecesi hakkında fikir birliği yoktur^(35,36). Mevcut veriler, bu mutasyonun venöz tromboembolizm ile ilişkisini kanıtlamak açısından ikna edici düzeyde değildir^(33,34,37).

Koagulasyon mekanizmasının düzenlenmesinde rolü olan antitrombin III, protein C ve protein S yetersizliğine rastlanma sıklığı, yukarıda sıralanan diğer mutasyonlara göre belirgin derecede düşük olduğundan, bunların gebelik sırasında karşılaşılan tromboembolizm olaylarından hangi oranda sorumlu oldukları konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Klinik gözlemlere dayanılarak, bu faktörler arasında, antitrombin III eksikliğinin venöz tromboembolizm olaylarına sebep olmak açısından en yüksek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir⁽³⁸⁾. Karaciğerde sentez edilen bu protein, trombine ek olarak IX, X, XI ve XII numaralı faktörlerin aktif formlarını ve prekallikrein gibi serin proteazlarını inhibe ettiğinden, yani koagulasyon şelalesini birden fazla noktada yavaşlattığından, eksikliğinde trombotik olaylara rastlanma potansiyelinin yüksek olması beklenen bir durumdur.

Venöz tromboembolizm olasılığını artıran kalıtsal faktörlerin mevcudiyeti, aynı zamanda diğer obstetrik komplikasyonlara rastlanma sıklığını da belirgin derecede artırır. Preeklampsi, abruptio plasenta, ölü doğum ve intrautein gelişme geriliği, bu faktörlerin varlığında en sık rastlanan komplikasyonlardır⁽³⁹⁾. Bir araştırmada, bu komplikasyonlardan herhangi birine maruz kalan 110 kadının yaklaşık olarak yarısında, Faktör V Leiden mutasyo-



nu, protrombin gen mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonlarından birine rastlandığı belirlenmiştir. Kalıtsal trombofili sebepleri ile fetal kayıplar arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analiz raporunda da Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliği ile erken veya geç dönemde görülün, tekrarlayan veya tekrarlamayan fetal kayıplar arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Buna karşılık aynı raporda MTHFR C677T mutasyonu, protein C eksikliği ve antitrombin III eksikliği ile fetal kayıplar arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

Trombofilik risk faktörlerinin intrauterin gelişme geriliğine sebep olma olasılığını araştıran çalışmalar, hipertansif komplikasyonların bulunmaması halinde, bu faktörlerin risk artışına sebep olmadığını göstermiştir⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Hipertansif komplikasyonların, gebelik sırasında protrombotik yönde hemostatik değişikliklere sebep olduğundan kuşku duyulmamakla birlikte, Faktör V Leiden, MTHFR ve protrombin gen mutasyonlarının preeklampsi gelişmesi üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumlu değildir^(14,44,45). Diğer yandan venöz tromboembolizm riskini artıran faktörlerin plasental vasküler yetersizlik, plasental infarksiyon ve diğer maternal-fetal komplikasyonlara sebep olabileceği hipotezini değerlendirmeye yönelik bir araştırmada da yeterince destekleyici veri elde edilemediği bildirilmiştir.

Bütün bilgiler bir arada değerlendirildiğinde, trombofilik risk faktörlerinin venöz tromboembolizm ile ilişkisi yeterince açık bir şekilde görüldüğü, bu faktörlerin maternal-fetal komplikasyonlarla ilişkisi hakkında da yeterince veri birikimi bulunduğu halde, bu testlerin herhangi bir şikayeti olmayan gebelere tarama amacıyla yapılması tavsiye edilmemektedir. Çünkü, asemptomatik bir gebede elde edilen pozitif veya negatif sonucun, komplikasyon gelişme olasılığını doğru bir şekilde tahmin ettirme gücü ve neticenin pozitif bulunması durumunda uygulanacak tedavi tedbirlerinin etkinliği tam olarak bilinmemektedir.



Referanslar

- 1-de Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:760-6.
- 2-Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(Suppl.)
- 3-McColl MD, Ramsay JE, Tait RC. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemostasis* 1997;78:1183-8.
- 4-Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1271-82.
- 5-Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996;125:751-62.
- 6-Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1982;13:177-97.
- 7-Reid DE, Frigoletto FD, Tullis JL, Hinman J. Hypercoagulable states in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:493-504.
- 8-Whigham KAE, Howie PW, Drummond AH, Prentice CRM. Abnormal platelet function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:28-32.
- 9-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* 1986;155:486-90.
- 10-Norris LA, Sheppard BL, Bonnar J. Increased whole blood platelet aggregation in normal pregnancy can be prevented in vitro by aspirin and dazmegrel. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:253-7.
- 11-Lewis PJ, Boylan P, Friedman LA, Hensbey CN, Downing I. Prostacyclin in pregnancy. *Br Med J* 1980;282:1581-2.
- 12-Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998;67:395-424.



13-Nichols WC, Cooney KA, Ginsberg D, Ruggeri ZM. Von Willebrand disease. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. Thrombosis and Hemorrhage. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998, pp. 729-55.

14-Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 4999;353:1258-65.

15-Greer IA, Lowe GDO, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:909-18.

16-Frigoletto FD, Tullis JL, Reid DE, Hinman J. Hypercoagulopathy in the dysmature syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:867-73.

17-Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176-82.

18-Clark P, Brennan J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70.

19-Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery, and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141-54.

20-Suzuki S, Sakamoto W. The kinetics of blood coagulability: fibrinolytic and kallikrein-kinin system at the onset and during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;17:209-18.

21-Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-50.

22-Comp PC, Thurnas GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986;68:881-5.

23-Bombeli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:382-9.

24-Eichinger S, Weltermann A, Philipp K. Prospective evaluation of hemostatic system and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999;82:1232-6.



- 25-Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.
- 26-Kruithof EKO, Tran-Thang C, Gudinchet AH. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:440-66.
- 27-Bonnar J, Daley L, Sheppard B. Changes in the fibrinolytic system during pregnancy. *Sem Thromb Hemost* 1990;16:221-9.
- 28-Wright JG, Cooper P, Astedt B. Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex interrelationship between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and euglobulin lysis clot lysis time. *Br J Haematol* 1988;69:253-8.
- 29-Arias F, Andrinopoulus G, Zamora J. Whole blood fibrinolytic activity in normal and hypertensive pregnancies and its relation to the placental concentration of urokinase inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:624-9.
- 30-Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
- 31-Oshiro BT, Branch DW. Maternal hemostasis: coagulation problems of pregnancy. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*, Baltimor: Williams&Wilkins, 1998, pp.1005-1026.
- 32-Bokareva MI, Bremme K, Blomback M. Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996;92:473-8.
- 33-Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N engl J Med* 2000;342:374-80.
- 34-McColl MD, Reid DE, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin G20210A, MTHFR C677T mutation in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:565-9.



- 35-Ray JG, Schmorgun D, Chan WS. Common C6778T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:51-58.
- 36-Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S. Homocysteine, MTHFR C677T polymorphism and risk of ischemic strokes: results of metanalysis. *Neurology* 2002;59:529-36.
- 37-Martineli IM, De Stevano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5.
- 38-Ginsberg JS, Greer IA, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119(Suppl):122S-131S.
- 39-Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systemic review. *Eur J Obstet Gynecol* 2002;101:6-14.
- 40-Rey E, Kahn SR, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
- 41-McCowan LME, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:981-5.
- 42-Infante-Reivard C, Rivard G, Yotov WV, Genin E, Guriegeut M, Weinbert C. Absence of association of thrombophilia polymorphism with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
- 43-Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borgy JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:28-33.
- 44-Morrison ER, Meidzbrodzka H, Campbell DM. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87:779-85.



45-Benedetto CM, Salton L, Maula V, Chieppa G, Massobrio M. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1095-1100.