



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI GEBELİKLERDE TAM KAN, KOAGÜLASYON TESTLERİ,
BÖBREK VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN
TRİMESTERLERE GÖRE DEĞİŞİMİ VE GESTASYON SPESİFİK
REFERANS ARALIKLARI

Dr. Nafiye Ecem ERÇİN KAHVECİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2022



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI GEBELİKLERDE TAM KAN, KOAGÜLASYON TESTLERİ,
BÖBREK VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN
TRİMESTERLERE GÖRE DEĞİŞİMİ VE GESTASYON SPESİFİK
REFERANS ARALIKLARI**

Dr. Nafiye Ecem Erçin KAHVECİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Selçuk TUNCER

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın yűrűtűlmesinde ve hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen, asistanlık hayatım boyunca paylaőtıđı bilgi ve tecrűbeleriyle beni her zaman destekleyen ve bana yol gűsteren; űđrencisi olmaktan her zaman gurur duyacađım tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Z. Selçuk TUNCER'e teőekkűrlerimi sunarım.

Tezimin geliőtirme aőamalarında ve sonrasında benden bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Z. Gűnnur DĐKMEN'e;

Uzmanlık eđitimimde bilgi ve tecrűbelerinden yararlandıđım baőtta Kadın Hastalıkları ve Dođum Anabilim Dalı baőtkanımız sayın Prof. Dr. G. Serdar GŪNALP olmak űzere tűm deđerli hocalarıma;

Hayatımın her alanında her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiđim sevgili aileme ve çok deđerli eőtime teőekkűr ederim.

ÖZET

Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerden dolayı gebelerin laboratuvar değerlerinin normal referans aralıklarını belirlemek, patolojik durumları tanımlamamız için önemlidir. Çalışmamız, popülasyonumuzdaki sağlıklı gebelerde trimesterlere ait tam kan sayımı parametreleri, koagülasyon ve antikoagülasyon ile ilgili parametreler, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin referans aralıklarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Veriler Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne 1 Aralık 2020 - 1 Ekim 2021 tarihleri arasında başvurmuş 152 sağlıklı gebenin dosyalarından toplanmıştır. Çalışmamızda genel olarak değerlendirildiğinde Hb, Hct, PLT, BUN, ALT, TP, Alb ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru azalma gözlenirken; WBC, Na, ALP değerlerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Fibrinojen, D-Dimer, ATIII, Prot C ve Prot S ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenirken; INR değerinde azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). aPTT ortalama değerinde ikinci trimesterde artış saptanmış olup, ikinci trimesterdeki bu yükseklik diğer trimesterdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Tüm değerlerin trimesterlere ait referans aralıkları da verilmiştir. Çalışmamız ile popülasyonumuzdaki sağlıklı gebelerin her üç trimesterde klinik olarak kullanılacak normal değerleri gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: gebelik, referans aralıkları, koagülasyon, hemogram

ABSTRACT

Due to physiological changes in pregnancy, we need to define the normal reference ranges of laboratory values which are important for defining pathological conditions. Our research was carried out to determine the reference ranges for full blood count parameters, coagulation and fibrinolysis parameters, kidney function tests, and liver function tests in healthy pregnancies in our population. The data was collected from 152 healthy pregnancy files applied to the Hacettepe University Department of Obstetrics and Gynecology. Overall, Hb, Hct, PLT, BUN, ALT, and total protein values decreased for the third trimester while an increase in WBC, Na, ALP values were observed for the third trimester ($p < 0.05$). An increase in the mean values of fibrinogen, D-dimer, ATIII, Prot C, and Prot S for the third trimester was observed, while a decrease in INR was observed ($p < 0.05$). An increase in the aPTT mean value was detected in the second trimester, and this increase in the second trimester was statistically significant compared to the values in the other trimesters.

Reference ranges of all values for trimesters are also given. Our studies show normal values of healthy pregnancies that can be used clinically for all three trimesters.

Key words: pregnancy, reference intervals, coagulation, hemogram

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar.....	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Kan Parametreleri	14
2.1.1. Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	14
2.1.2. Koagülasyon Sistemi Parametreleri ve Ölçüm Yöntemleri.....	15
2.1.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri.....	17
2.1.4. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri.....	18
2.2. Gebelik Fizyolojisi ve Gebelik Dönemleri.....	19
2.2.1. Gebelikte Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değişimi.....	19
2.2.2. Gebelikte Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem ile İlgili Parametrelerin Değişimi.....	20
2.2.3. Gebelikte Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değişimi	22
2.2.4. Gebelikte Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değişimi.....	23
3. GEREÇ YÖNTEM	24
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Hasta Seçimi	24
3.2. Araştırmanın Veri Toplama Aracı ve Araştırma Türü.....	24
3.3. Değişkenlerin Tanımlanması	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	68
KAYNAKÇA.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

Hb: Hemoglobin

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

ALT: Alanin Amino-Transferaz

AST: Aspartat Amino-Transferaz

GGT: Gama Glutamil-Transpeptidaz

g/dl: Gram / Desilitre

Na: Sodyum

K: Potasyum

Hct: Hematokrit

PLT: Platelet (Trombosit)

BUN: Kan Üre Azotu

Total Ca: Total Kalsiyum

TP: Total Protein

Alb: Albumin

BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri

INR: International Normalised Ratio

PT: Protrombin Zamanı

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

TT: Trombin Zamanı

tPA: Doku Plasminojen Aktivatörü

Lab: Laboratuvar

WBC: White Blood Cell

İnorganik P: İnorganik Fosfor

Bil: Bilirubin

İnd Bil: İndirekt Bilirubin

Direkt Bil: Direkt Bilirubin

BMI: Body Mass Index

AT III: Antitrombin 3

Prot C: Protein C

Prot S: Protein S

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fibrinojen ve D-Dimer Oluşumu.....	16
Şekil 2. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem.	17
Şekil 3. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralıkları.....	20
Şekil 4. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Parametrelerinin Referans Aralıkları. .	22
Şekil 5. Trimesterlere Göre Hb Değişimi.....	36
Şekil 6. Trimesterlere Göre Hct Değişimi.....	36
Şekil 7. Trimesterlere Göre WBC Değişimi	36
Şekil 8. Trimesterlere Göre PLT Değişimi	36
Şekil 9. Trimesterlere Göre BUN Değişimi	36
Şekil 10. Trimesterlere Göre Kreatinin Değişimi	36
Şekil 11. Trimesterlere Göre Na Değişimi.....	37
Şekil 12. Trimesterlere Göre K Değişimi	37
Şekil 13. Trimesterlere Göre ALT, AST, ALP, GGT Değişimi	37
Şekil 14. Trimesterlere Göre TP ve Alb Değişimi.....	37
Şekil 15. Trimesterlere Göre Total Bil, Direkt Bil, İnd Bil Değişimleri	38
Şekil 16. Trimesterlere Göre aPTT Değişimi.....	40
Şekil 17. Trimesterlere Göre INR Değişimi	40
Şekil 18. Trimesterlere Göre Fibrinojen Değişimi.....	40
Şekil 19. Trimesterlere Göre D-Dimer Değişimi.....	41
Şekil 20. Trimesterlere Göre ATIII, Prot C ve Prot S Değişimi	41
Şekil 21. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester)	47
Şekil 22. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester).....	48
Şekil 23 Kogülasyon Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester).....	49
Şekil 24 . ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester).....	50
Şekil 25. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (2. Trimester).....	52

Şekil 26. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi	
(2.Trimester).....	53
Şekil 27. Koagülasyon Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi	
(2. Trimester).....	54
Şekil 28. ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralıklarının Değişimi	
(2.Trimester).....	55
Şekil 29. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi	
(3. Trimester).....	57
Şekil 30. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi	
(3Trimester).....	58
Şekil 31. Koagülasyon Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi	
(3.Trimester).....	59
Şekil 32. ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralıklarının Değişimi	
(3. Trimester).....	60

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.	24
Tablo 2. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları.....	26
Tablo 3. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları.....	26
Tablo 4. Çalışma Grubunun Obstetrik Özgeçmişine Ait Tanımlayıcı Bulgular.....	26
Tablo 5. Çalışma Grubunun Birinci Trimestere Ait Lab. Bulguları	27
Tablo 6. Çalışma Grubunun İkinci Trimestere Ait Lab. Bulguları	28
Tablo 7. Çalışma Grubunun Üçüncü Trimestere Ait Lab. Bulguları.....	29
Tablo 8. Çalışma Grubunda Kilo Değişimi	30
Tablo 9. BMI ile Koagülasyon Faktörleri İlişkisi	30
Tablo 10. Yaş, Gravida, Parite ile Koagülasyon Faktörleri Arasındaki İlişki	32
Tablo 11. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Lab. Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması	34
Tablo 11. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Lab. Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması (devamı).....	35
Tablo 12. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Koagülasyon Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması	39
Tablo 13. Birinci Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi.....	42
Tablo 14. İkinci Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi.....	43
Tablo 15. Üçüncü Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi.....	44
Tablo 16. Birinci Trimester İçin Referans Değerler	46
Tablo 17. İkinci Trimester İçin Referans Değerler	51
Tablo 18. Üçüncü Trimester İçin Referans Değerler	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik sürecinde sağlıklı bir gebeliğin devam edebilmesi için anatomik, fizyolojik ve metabolik pek çok maternal adaptasyon ortaya çıkmaktadır. Hormonal değişiklikler maternal fizyolojiyi önemli ölçüde değiştirmektedir ve bu değişiklikler postpartum dönemde de devam etmektedir. Bu değişiklikler hemen hemen vücuttaki her sistemi etkilemektedir (1). Bu değişimin gebelerde fizyolojik olarak nasıl olduğunu ortaya koymak ve gebelerdeki fizyolojik değerleri belirlemek daha sonradan patolojik sonuçları doğru saptayabilmek açısından çok önemlidir.

Gebelikte kan parametreleri değişiklik göstermektedir. Plazmanın artışıyla hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit düşmektedir; ancak hemoglobinin 11 mg/dl altına düşmesi ve bu düşüşün özellikle son trimesterde ortaya çıkması fizyolojik değildir ve daha çok demir eksikliği anemisinde görülmektedir (1,2). Gebelik sürecinde lökositöz görülebilmekte ve lenfositlerin alt gruplarında da değişimler olabilmektedir. Trombosit sayılarında ise düşmeler olabilmektedir; bu durum gebelik sürecinde ortaya çıkan hemodilüsyon kaynaklı olabilmektedir.

Gebelik döneminde kadınlarda hiperkoagülabilité olmaktadır ve bunun sebebi bazı prokoagülanların artarken, doğal inhibitörlerle birlikte fibrinolitik aktivitedeki azalmadır. Fibrinojen değerleri ilk trimesterde artmaya başlarken üçüncü trimesterde gebelik öncesine göre %50 daha fazla olabilmektedir. Bu değişimler aslında gebelik sürecinde peripartum hemorajiye karşı vücudun yaptığı fizyolojik hazırlıktır (3,4).

Gebelik ilerledikçe GFR artmaktadır (%50'ye kadar) (5-7). Kreatinin düzeyleri ise gebelik öncesi döneme göre azalmaktadır ve ortalama 0.7 ile 0.5 arasında değişmektedir (5-8).

Gebelikte KCFT'de bir miktar değişiklik olmaktadır. ALT, AST, GGT ve bilirubin değerleri gebe olmayanlara göre bir miktar azalmaktadır; alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ise iki katına çıkabilmektedir (9,10).

Çalışmamızın amacı, gebelik boyunca değişime uğrayan adaptasyonların bir kısmındaki kan parametrelerinin değişiminin takibini yaparak, gebe popülasyonumuzdaki kan parametrelerinin referans aralıklarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kan Parametreleri

2.1.1 Tam Kan Sayımı Parametreleri

Hemoglobin (Hb) dokulara oksijen taşınmasından sorumlu olan eritrositlerdeki proteindir. Dokulardaki oksijenlenmenin korunması için Hb miktarının korunması gerekmektedir. Kadınlar için normal Hb seviyesi 12 ila 16 g/dl'dir. Hb seviyesinin normal sınırın altına düşmesi hastanın anemisi olduğunu göstermektedir (11). Hb tayini, EDTA'lı antikoagülan içeren tüple alınan kanın otomatik bir hücre sayacı ile değerlendirilmesi ile yapılmaktadır.

Hematokrit (Hct), eritrositlerin toplam kan hacmine oranını ölçer ve kadınlar için normali %36 ile %48 arasındadır. Hem Hb hem de Hct hastanın plazma volümünden etkilendiği için, hastanın volüm durumu bu değerlerde önemli rol oynamaktadır (12). Hct, Hb gibi otomatik sayaçla belirlenebildiği gibi bazı akut durumlarda veya yeterli ekipman olmadığında doğrudan ölçülebilir (12).

Lökositler, immün sistemde önemli rol oynayan heterojen bir hücre grubudur. Dolaşımdaki miktarları mikrolitrede 4000 ile 10000 arasında değişmektedir (13).

Lökositler manuel ya da otomatik makine aracılığıyla değerlendirilebilir. Kalitatif değerlendirmelerde özellikle morfolojik değerlendirmeler için manuel yöntemler, otomatik değerlendirmelerden üstündür (13).

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerin dolaşımdaki 3-4 mikrometre çapındaki çekirdeksiz fragmantasyonlarıdır. Normal değerleri pek çok laboratuvar da mm^3 'de 150.000 ila 400.000 arasında değişmektedir (14).

Trombositlerin değerlendirilmesinde de otomatik yöntemler kullanılmaktadır, ancak çeşitli nedenlerle trombosit sayımı etkilenebildiği için trombositopeni saptanan durumlarda bunun gerçek bir azalma olup olmaması açısından doğrulama için yayma ile kontrolü şarttır (15).

2.1.2. Koagülasyon Sistemi Parametreleri ve Ölçüm Yöntemleri

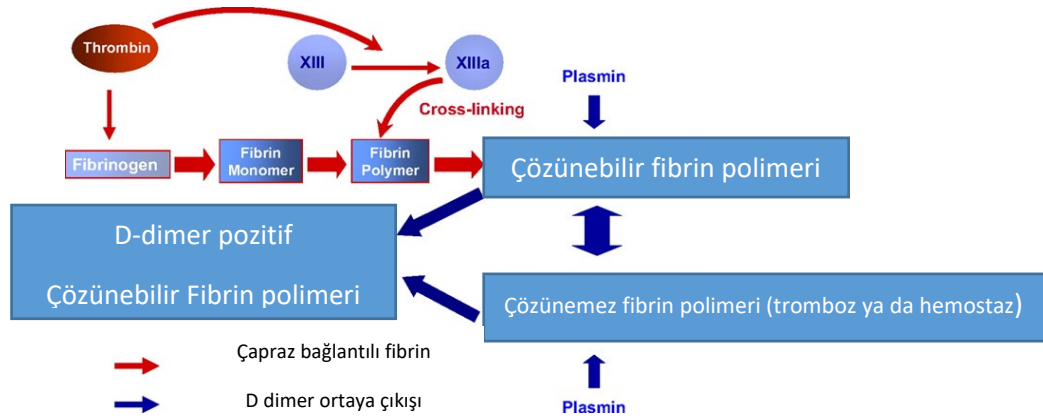
Hemostaz süreci; trombosit fazı, pıhtı oluşumunun sağlandığı koagülasyon fazı ve pıhtıyı sınırlamak için koagülasyon kaskadının aktivasyonunu sınırlayan kontrol mekanizmalarının aktivasyonundan oluşmaktadır (16,17).

Koagülasyon kaskadında fibrin oluşumuna kadar geçen süre protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT) olarak adlandırılan in vitro testler ile değerlendirilir (18).

Koagülasyon kaskadının intrinsik yolağını ve ortak yolağı değerlendiren test aPTT'dir. Saniye cinsinden bir sonuç verir ve bu yolaklardaki pıhtılaşma faktörlerindeki eksiklik veya engelleyici maddeler olması aPTT'yi uzatır (19).

INR (international normalised ratio), hastaların koagülasyon ve kanama durumlarının kontrolü için özellikle K vitamini antagonistleri kullanan hastalarda kullanılan bir testtir (20). Protrombin zamanı (PT) üzerinden hesaplanan bir değerdir (19). PT, koagülasyon kaskadının ekstrensek ve ortak yolaklarını değerlendiren, özellikle de Faktör II, V, VII, X ve fibrinojen eksikliğini saptanmasında kullanılan bir testtir (21).

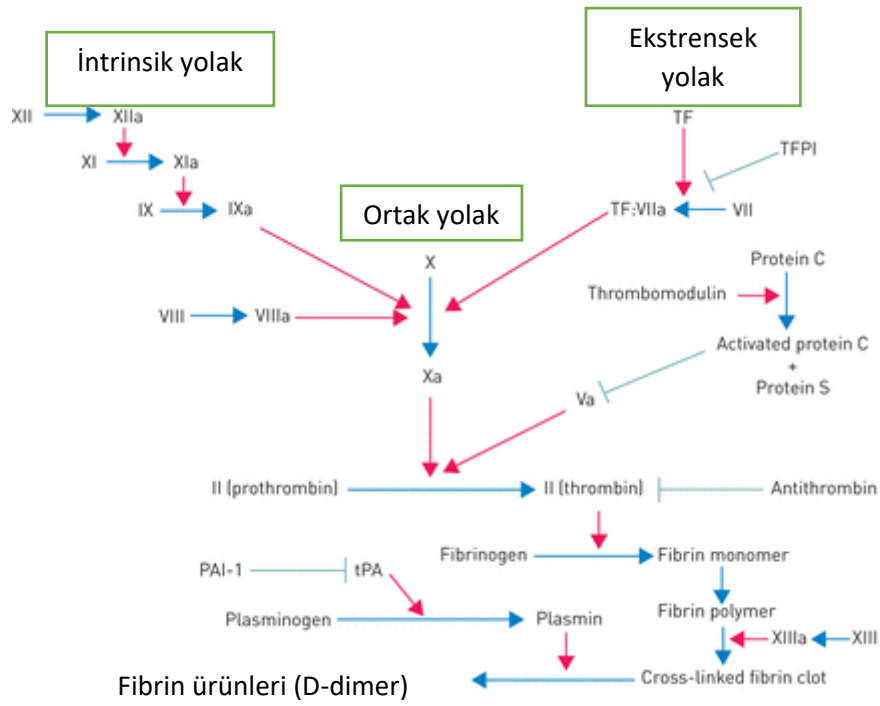
Fibrin oluşumu ile birlikte fibrinoliz sistemi aktive olur. Plazmin maddesinin fibrini etkilemesi ile fibrinoliz gerçekleşir. Plazmin ise plazmin aktivatörlerinin etkisi ile karaciğerde üretilir (22). Fibrinojen, trombin parçalanması sonucu yapışkan fibrin monomerlerinden oluşan bir plazma glikoproteinidir. Fibrin monomerlerinin bir dizi çeşitli polimerizasyon reaksiyonu ile ortaya çıkardığı fibrin yıkım ürününe ise D-dimer denmektedir. Fibrinden D-dimer oluşumuna kadar geçen biyokimyasal süreç Şekil 1'de gösterilmiştir (23,24).



Şekil 1. Fibrinojen ve D-Dimer Oluşumu.

Hemostatik süreçte antitrombin III ve Protein C de önemli rol oynamaktadır. Antitrombin III karaciğer tarafından üretilen, trombin ve aktive faktör X'u geri dönüşümsüz olarak bağlayan bir proteindir. Protein C ise K vitamini bağımlı, faktör V ve VIII'i inaktive ediyor gibi gözükten bir proteindir. Bu iki protein de pıhtının sınırlanmasında görev almaktadır (25).

Protein S ise Protein C'nin görevli olduğu faktör V ve VIII'in inaktive edildiği reaksiyonda bir kofaktör olarak görev alır (26). Protein S, K vitamini bağımlıdır. Protein S'nin heterozigot eksikliklerinde tromboembolik olayların artması klinik açıdan önemlidir (27). Protein C ve S'nin koagülasyon sisteminde etkili olduğu noktaların görsel hali Şekil 2'de verilmiştir (28).



Şekil 2. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem.

2.1.3 Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri

ALT ve AST klinik öneme sahip iki önemli aminotransferazdır (29). Temel olarak karaciğer hastalığı tanısı ve etiyolojik ayırıcı tanıda serum ALT ve AST değerleri sık kullanılır (30).

ALP, karaciğer, böbrek, kemik, bağırsak, retikuloendotelial sistem, plasenta gibi pek çok sistemde bulunan ve bu dokuların hepsindeki formu birbirinden farklı olan bir enzimdir (31). ALP'nin ölçüm yöntemine göre referans aralıkları değişebilmektedir. Organlara ait izoenzimlerin saptanması için çeşitli yöntemler geliştirilmekle birlikte henüz karaciğer ve kemik izoenziminin tam tayini için ideal yöntemin bulunduğu söylenemez (32,33). ALP genellikle kaynaklandığı dokuda bir metabolik stimülasyon olduğunda artar; bu duruma örnek olarak gebeliğin üçüncü trimesteri, çocuklarda kemik büyümesi ya da metabolik kemik hastalıkları verilebilir. Karaciğer kaynaklı ALP yüksekliğinde ise durum daha farklı olabilmekte ve tıkanma sarılığı, primer biliyer siroz gibi durumlarda ALP değerleri artmaktadır (34).

GGT enziminin yüksek konsantrasyonları böbrek, prostat, pankreas ve hepatobiliyer dokularda bulunmaktadır ve kas hariç hemen hemen her dokuda az

miktarda bulunmaktadır (35). Serumda ölçülerek değerlendirilen GGT enzimi için alınan kan örneğinin hemolizli olmaması önemlidir, ancak heparin gibi maddelerle reaksiyona girebileceği için de yalnızca EDTA'lı tüplerde örnek alınabilir (31,35). Erkeklerde GGT'nin referans aralığı 0-50 IU/L iken kadınlarda 0-30 IU/L'dir ve bu farkın prostat dokusundaki GGT'den kaynaklandığı düşünülmektedir (32,35,36). Serum GGT seviyesindeki artış hepatobiliyer hastalıkları düşündürür. Hepatit gibi durumlarda GGT 5 kat kadar artabilirken, kolestaz gibi durumlarda 30 kat kadar artabilmektedir (32). Kolestatik hastalıklarda GGT, ALP'ye göre hem daha erken yükselir hem de daha uzun süre yüksek kalır; ayrıca iskelet sistemiyle ilgili bozukluklarda GGT etkilenmediği için ALP'nin yüksek saptandığı durumlarda GGT ölçümü ayırıcı tanı açısından değerlidir (35).

Serumda protein tayini ile pek çok hastalık hakkında bilgi sahibi olunabilir. Total protein serumda 6 ile 8 g/dl iken; albumin normal değeri 3.5 ile 5 g/dl arasındadır ve geri kalan kısım globulinlerdir (37). Albumin artışı dehidratasyon durumlarında görülmekte iken, son dönem karaciğer hastalıklarında albumin sentezi azalmaktadır. Globulinlerde monoklonal artışlar hematolojik hastalıkları düşündürürken; poliklonal artışlar kronik enfeksiyonlarda ya da karaciğer hastalıklarında görülmektedir (38).

2.1.4 Böbrek Fonksiyon Testleri ve Ölçüm Yöntemleri

Üre ve kreatinin, metabolizmanın azotlu son ürünleridir. Ürenin normal değeri 5 ile 20 mg/dl arasındadır fakat renal üre atılımı, hepatik sentez gibi nedenlerden dolayı geniş bir normal referans aralığına sahip olabilmektedir (39). Gebeliğin 30. haftasındaki bir kadında üre değerinin 15 mg/dl olması bozulmuş GFR'yi gösterirken; çok fazla miktarda protein tüketen bir kişide 20 mg/dl üre normal olabilmektedir (40).

Normal serum kreatinini kişinin kas kütesine ve kreatininin ölçüm yöntemine göre değişmektedir. Enzimatik yöntem ile ölçüldüğünde yetişkin bir erkekte normal aralık 0.6 ile 1.2 mg/dl aralığındadır; yetişkin bir kadında ise normal aralık genellikle kadınlarda kas kütesi daha az olduğu için 0.5 ile 1.1 mg/dl aralığındadır (40,41).

Na ve K mineralleri böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kandan bakılan parametrelerdendir (42). Na normal değeri plazmada 137 -142 mEq/Ldir. Potasyumun ise normal değeri serumda 3.5 – 5.5 mEq/L'dir. K mineralinin uzun süreli dengesinin sağlanması böbrek tarafından gerçekleştirilir (43). Glomerülden serbest süzülen

potasyumun %90'ı distal tübülden geri emilir (44). Hiperkalemi durumları genellikle GFR'nin azaldığı böbrek yetmezlikleri durumlarında ortaya çıkarken, normal GFR'li bir hastada hiperkalemi genel olarak aldosteron mekanizmasındaki bir bozukluktan kaynaklanmaktadır (45,46).

2.2 Gebelik Fizyolojisi ve Gebelik Dönemleri

Gebelikte hormonal değişimlerle birlikte annenin fizyolojik sistemlerinde önemli değişiklikler meydana gelir. Hematolojik sistemde de özellikle kanama olasılığına karşı vücudun bir adaptasyonu olarak gerçekleşen değişikliklerin çoğu fizyolojiktir (47).

Ortalama gebelik süresi, son adet tarihinin ilk gününden hesaplanarak 280 güne ya da 40 haftaya yakındır. Gebeliği yaklaşık üçer takvim ayından oluşan üç eşit döneme bölmek (1 - 2 - 3. trimesterler) gelenek halini almıştır. Tarihsel olarak ilk trimester 14. haftanın sonuna kadar uzanırken, 2. trimester 28. haftaya kadar olan dönem, 3. trimester ise 29. haftadan 42. haftaya kadar olan dönemdir. Böylece her biri 14 hafta süren üç dönem vardır (47,48).

2.2.1 Gebelikte Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değişimi

Annenin kan hacmi 6. hafta itibariyle artmaya başlar ve bu haftalarda %10 seviyesinde bir artış varken, 30 - 34. haftalara kadar artış devam etmektedir (49,50). Kan hacmindeki artış ortalama %40 - %50 olabilmektedir, ayrıca çoğul gebeliğe sahip kadınlarda daha fazla olabilmektedir (51). Hacim artışı bebeğin doğum ağırlığı ile korele biçimde artmaktadır ancak buna etki eden faktör ortaya koyulamamıştır (52). Kan hacmindeki artışın nedeni bilinmemektedir ancak gebelikteki hormonal değişiklikler ve nitrik oksit (NO) artışının neden olduğu düşünülmektedir (47).

Eritrosit kütlesi gebeliğin 10. haftası civarında artmaya başlar ve plazma hacminin aksine term olana kadar plato çizmeden artmaya devam eder (53,54). Demir takviyesi olmadan eritrosit kütlesi yaklaşık %18 artmaktadır, demir takviyesi ile ise %30 artmaktadır (55).

Plazma volüm artışına rağmen eritrosit kütlelerinde gerçekleşen artış aynı düzeyde olmaz ve hematokritteki düşüş ile gebelerde anemi görülebilmektedir.

Fizyolojik bir gebelik ve komplike olmayan bir doğum sonrası hematokrit değeri 1 hafta içinde gebelik öncesi döneme dönmektedir (53–55).

Gebelikte lökosit değerleri gebelik öncesine göre daha yüksektir, normal değerlerin üst sınırı 15.000 olabilirken, doğum ve hemen sonrasında lökosit değerleri daha da yükselebilir (56). Lökositozun nedeni bilinmezken, lenfositlerin içerisinde de B lenfositlerin değil özellikle T lenfositlerin sayılarında artış olduğu gözlemlenmiştir.

Gebelik esnasında trombosit sayılarında da değişim olmaktadır ve gebe olmayanlara göre trombosit sayılarında düşme görülebilmektedir (57). Term döneme gelindiğinde gebelik öncesi döneme göre trombosit sayılarında %10'luk bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (58,59). Trombositopeni olarak kabul edilen değer ise 2.5 persantil altına denk gelen 116.000'dir. Trombosit sayısındaki azalma kısmen hemodilüsyon kısmen de trombosit yıkımı ile ilişkili görülmüştür (60). Gebeliğin ilerleyen döneminde ilk trimestere göre ciddi oranda bir dalak büyümesi olduğu gösterilmiştir ve bu durum trombosit azalmasının nedenleri arasında olabilmektedir. Şekil 3'de kaynak kitaplarda verilen trimesterlere göre tam kan sayımı parametrelerinin referans değerleri yer almaktadır.

	Gebe olmayan yetişkin	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Hb (g/dl)	12-15.8	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0
HTC(%)	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0
WBC	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9
Plt	165-415	174-391	155-409	146-429

Şekil 3. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralıkları.

2.2.2. Gebelikte Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem ile İlgili Parametrelerin Değişimi

Gebelik esnasında prokoagülasyon faktörlerinde artış, doğal antikoagülanlarda azalma ve fibrinolitik sistem ürünlerinin de değişimi ile birlikte hiperkoagülasyon olmaktadır (61–63). Gebe olmayan kadınlara göre, gebe kadınlarda pretrombotik durum venöz tromboemboli gibi trombotik hastalık riskini artırmaktadır (64). Faktör XI ve XIII dışındaki tüm faktörlerin arttığı gösterilmiştir (65,66). Plazma fibrinojeni (Faktör I) gebe olmayan kadınlarda ortalama 300 mg/dl iken; gebe kadınlarda

fibrinojen yaklaşık %50 artmaktadır (67,68). Gebeliğin ileriki döneminde ise sedimentasyon artışının katkısı ile ortalama 450 mg /dl olabilmektedir (68,69).

Pek çok kanıt gebelikte fibrinolitik aktivitenin azaldığını göstermektedir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinolyze katkı sağlar. Gebelikte plazminojen seviyelerinin artışı olsa da sonuçta gebelik prokoagülan bir dönemdir. Vücudun gebelikteki bu değişiminin, olası kanamaya karşı geliştirilmiş bir savunma mekanizması olduğu kabul görmektedir.

aPTT , PT, TT gebelik haftası ilerledikçe kısaldığı ile ilgili bilgiler yer almakla birlikte gebelik sürecinde değişmediği ile ilgili de bilgiler vardır ve bu konuda tam netlik olmayıp, toplumların kendi referans değerlerini belirlemesi klinik değerlendirme açısından daha sağlıklı olabilmektedir (70–72). INR değerinin ise gebelik sürecinde 0.9'un altında olduğu gösterilmiştir (3).

D-dimer seviyeleri gebelik ilerledikçe artmakta ve puerperyumda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (61,73). Sağlıklı bir gebede ikinci ve üçüncü trimesterde D-dimer seviyesi erişkin gebe olmayan kişilerin değerlerinin üzerinde olabildiği için gebelik döneminde normal referans aralıklarını belirlemek değerlidir (74).

Fibrinojenin gebelik döneminde arttığı gösterilmiştir ancak patolojik olarak fibrinojenin artması akut faz yanıtı artışı nedeni ile olmaktadır (75,76). Fibrinojenin en yüksek olduğu dönem ise doğumdan hemen önce ve doğum sonrası ilk birkaç gündür (77).

Protein C ve antitrombin doğal pıhtılaşma inhibitörleridir. Bu proteinlerin kalıtsal veya edinilmiş eksiklikleri hamilelik sırasında yaşanan tromboembolik olayları açıklayabilir (26).

Hamileliğin birinci trimesterinden üçüncü trimestere gelindiğinde Protein C seviyesi 2.4 V/ml'den 1.9 V/ml'ye düşer. Antitrombin seviyeleri gebeliğin ortasında %13 azalmış iken; term bir gebelikte doğumdan 12 saat sonrasına dek antitrombin seviyeleri %30 azalmıştır. 72 saat sonra ise normal değerlerine geri döner.

Protein S, Faktör V ve VIII'in inaktive edilmesinde görevli olduğu için pıhtılaşmayı önleyici görevi bulunmaktadır. Hamilelikte aktive protein C'ye artmış direnç ve protein S miktarlarında düşüş gerçekleşir iken; faktör VIII'de ise artış

görülmektedir. Birinci ve üçüncü trimesterler arasında Protein C 2,4'den 1,9 U/ml'e düşerken; Protein S 0,4'den 0,16 U/ml'ye düşmektedir (26,78). Antitrombin seviyeleri hamileliğin ortasında %13 azalmakta iken, term döneme gelindiğinde %30'a kadar azalma olmaktadır. Parametrelerin trimesterlere göre referans değerlerindeki değişim Şekil 4'de verilmiştir.

	Gebe olmayan yetişkin	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
AT III (%)	70-130	89-114	78-126	82-116
D dimer	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7
Fibrinojen(mg/dL)	233-496	244-510	291-538	301-696
INR	0.9-1.04	0.86-1.08	0.83-1.02	0.80-1.09
aPTT	26.3-39.4	23.0-38.9	22.9-38.1	22.6-35.0
Protein C	70-130	78-121	83-133	67-134
Protein S	70-140	39-105	27-101	33-101

Şekil 4. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Parametrelerinin Referans Aralıkları.

2.2.3. Gebelikte Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değişimi

Gebelik döneminde üriner sistemde bazı önemli değişiklikler olur. Böbrekler yaklaşık 1 cm civarında büyür ve renal vaskülaritede artış görülür (79). Ayrıca pelvikalisijel dilatasyon ve üreteral dilatasyon da görülmektedir. Postpartum 6. haftadan sonra üreteral dilatasyon geri dönerek normal haline gelmektedir. Üreterokalisijel dilatasyonun klinik sonucu olarak asemptomatik bakteriüri gravidalarda piyelonefrit insidansı artmaktadır (80). GFR konsepsiyon sonrası 2. Haftada %25, 2. Trimesterin başında ise %50'ye yükselmiş olur (81). GFR'deki artışın iki ana nedeni vardır. Birincisi hemodilüsyonun glomerüldeki mikrosirkülasyona giren protein konsantrasyonu ve onkotik basıncı düşürmesi iken, ikincisi renal plazma akışının ilk trimesterin bitiminden önce %80 artmasıdır. GFR artışı nedeniyle, nullipar kadınların %60'ı üçüncü trimesterde sık idrara gitme ve nokturi şikayetleri yaşar (82).

Serum kreatinin seviyesi normal gebelikte ortalama 0.7 mg/dl'den 0.5 mg/dl'ye geriler (81). Gebelikte 0.9 mg/dl ve üzerindeki değerler de daha ileri değerlendirmeyi gerektiren kreatinin değeridir. Gebe olmayan kadınlarda 100 ile 115 arasında olan kreatinin klirensi gebe kadınlarda %30 artmaktadır.

Hamile olmayan kişilerde proteinüri sınırı 150 mg'dır ve üzeri protein kaçağı olarak yorumlanır. Gebelik döneminde ise GFR artışı ve reabsorbsiyondaki azalma nedeniyle 300 mg'a kadar ulaşan protein atılımı görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda gebe bireylerde protein atılımının 270 mg değerinin normal olduğu, 24 saatlik ortalama protein atılımı 115 mg iken, en yüksek protein değeri 260 mg olabilmektedir ve trimesterler arasında bir fark saptanmamıştır. Proteinüri ortalamaları açısından trimesterler arası fark yoktur ancak gebelik haftası ilerledikçe proteinürinin arttığını göstermişlerdir.

2.2.4. Gebelikte Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değişimi

Gebelikte karaciğer boyutları değişmezken hepatik arter ve portal ven kan akımları değişmektedir (83). Normal bir hamilelikte bazı karaciğer fonksiyon testleri değişmektedir. Alkalen fosfataz enziminde 2 kat gibi bir artış olmasına rağmen bu artan, plasental alkalen fosfataz izoenzimidir ve karaciğer kaynaklı değildir. Serumda AST , ALT, GGT ve bilirubin değerleri gebe olmayanlara göre gebelerde daha düşük gözlemlenmektedir (9,10). Normalde kadınlarda albumin seviyesi 4.3 g/dl civarındayken geç gebelikte kadınlarda 3 g/dl civarında düşük bir değerde olabilmektedir (84).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Hasta Seçimi

Çalışmamız 1 Aralık 2020 – 1 Ekim 2021 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne başvurmuş olan sağlıklı gebelerin verileri ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil olma kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebe sayısı 152'dir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine 3 trimester boyunca takibe gelmiş olması 2. Dahili hastalığı olmaması 3. Riskli Gebelik takibi gerektirmemesi
--

3.2 Araştırmanın Veri Toplama Aracı ve Araştırma Türü

Araştırma verileri, 1 Aralık 2020 - 1 Ekim 2021 tarihleri arasındaki dahil olma kriterlerine uygun hastaların dosyalarının retrospektif taranması ile elde edilmiştir ve gerekli parametreler oluşturulan ankete kaydedilmiştir. Çalışmada taranan tüm kan parametreleri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Araştırmamızın türü kesitseldir.

3.3 Değişkenlerin Tanımlanması

Çalışma grubunun yaş, kilo, boy, BMI değerleri, gravida ve parite sayıları tanımlayıcı sürekli değişkenlerdir.

Hb, Hct, WBC, Plt, BUN, kreatinin, Na, K, Total Ca, İnorganik P, ALT, AST, ALP, GGT, Total protein (TP), Albumin (Alb), Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, aPTT, INR, Fibrinojen, D-dimer, ATIII aktivitesi, Protein C aktivitesi ve Protein S aktivitesi sürekli değişken olarak verilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı bulgular sürekli değişkenler için

ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanılarak; kategorik değişkenler için frekans ve sıklık kullanılarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov - Smirnov testi ile incelenmiştir.

Çalışma grubunda trimesterlerde ölçülen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında; iki ölçümün karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi, üç ölçümün karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve non-parametrik durumlar için Friedman analizi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Referans sınırları yüzdeler arasındaki aralık yöntemine göre, parametrik ve nonparametrik hesaplama formüllerine uygun olarak belirlenmiştir (86).

4. BULGULAR

Çalışma grubunun hiçbirinde dahili hastalık, Covid öyküsü, sigara kullanımı ve ilaç kullanımı bulunmamaktadır. Çalışmaya toplamda 152 sağlıklı gebe dahil edilmiştir.

Tablo 2. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

		Sayı	Yüzde
Dahili hastalık	Yok	152	100,0
Covid	Yok	152	100,0
Sigara kullanımı	Yok	152	100,0
İlaç kullanımı	Yok	152	100,0

Çalışma grubunun yaş ortalaması 27.07, boy ortalaması 161.69 cm, kilo ortalaması 62.69, BMI ortalaması 24.12, son kilo ortalaması ise 75.44'tür.

Tablo 3. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	152	19,00	38,00	27,0724	4,56027
Boy	149	150,00	178,00	161,69	5,2958
Kilo	136	43,00	88,00	62,6934	10,68487
BMI	127	16,90	32,81	24,1241	3,76406
Son kilo	136	52,00	103,00	75,4485	10,78876
Son BMI	128	21,16	39,26	28,9851	3,72525

Çalışma grubunun obstetrik özgeçmişine ait tanımlayıcı bulgular Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışma Grubunun Obstetrik Özgeçmişine Ait Tanımlayıcı Bulgular

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Gravida	151	1,00	5,00	1,8808	,93043
Parite	151	0	3,00	,7351	,78911

Çalışma grubunun birinci trimestere ait lab. bulguları Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışma Grubunun Birinci Trimestere Ait Lab. Bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hb	149	9,40	15,30	12,8966	0,99250
Hct	149	28,60	42,90	37,2020	2,49771
WBC	149	2,90	14,10	8,7523	2,07991
PLT	149	152,00	400,00	256,4295	53,45158
BUN	144	4,41	14,50	8,4960	2,09343
Kreatinin	145	0,34	0,79	0,4983	0,07762
Na	145	132,00	140,00	136,1586	1,33685
K	145	3,40	4,80	4,0519	0,26722
Total Ca	145	8,82	10,38	9,5524	0,33442
İnorganik P	76	2,16	4,86	3,4328	0,51122
ALT	145	4,00	56,00	16,7379	10,08438
AST	145	11,00	47,00	18,2966	4,70833
ALP	145	32,00	121,00	55,4276	15,69357
GGT	145	8,00	82,00	15,2828	9,43818
TP	76	6,30	8,19	7,1671	0,43108
Alb	144	3,50	4,88	4,2722	0,22979
Total Bil	75	0,19	1,58	0,4843	0,23179
Direkt Bil	75	0,05	0,81	0,1282	0,10141
İnd Bil	75	0,08	5,20	0,4185	0,59173
aPTT	150	22,70	33,20	26,7973	2,09531
INR	150	0,84	1,20	0,9688	0,05994
Fibrinojen	149	125,50	550,00	334,7177	77,55030
D-Dimer	150	0,19	4,10	0,5637	0,57181
ATIII aktivitesi	143	58,20	129,10	96,3818	11,24114
Prot C	145	61,70	140,00	93,8372	17,69496
Prot S	126	13,00	107,30	39,1603	17,13354

Çalışma grubunun ikinci trimestere ait lab. bulguları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışma Grubunun İkinci Trimestere Ait Lab. Bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hb	144	8,60	14,20	12,0965	0,92528
Hct	143	26,90	41,00	35,0217	2,40633
WBC	143	5,80	15,30	9,6888	1,90644
PLT	144	124,00	383,00	242,5972	50,27648
BUN	142	4,11	13,07	7,6015	1,93710
Kreatinin	141	0,32	0,62	0,4507	0,06436
Na	142	133,00	141,00	136,6831	1,35463
K	142	3,14	4,52	3,9430	0,23866
Total Ca	142	8,36	10,07	9,1470	0,34651
İnorganik P	142	2,05	4,62	3,3239	0,54400
ALT	142	4,00	77,00	17,0563	10,74249
AST	142	10,00	54,00	19,4437	6,85258
ALP	142	30,00	122,00	58,2606	15,60036
GGT	142	4,00	96,00	11,6620	8,51772
TP	141	5,73	7,33	6,5582	0,34610
Alb	142	3,09	4,25	3,6732	0,21124
Total Bil	142	0,13	1,25	0,3427	0,14670
Direkt Bil	142	0,03	0,40	0,0781	0,06040
İnd Bil	142	0,06	1,05	0,2647	0,13368
aPTT	143	22,60	52,60	27,3755	3,18056
INR	143	0,84	1,14	,9441	,05165
Fibrinojen	142	152,22	630,10	367,3525	86,06914
D-Dimer	143	0,19	3,26	,9855	,52545
AT3	141	75,50	129,10	100,0014	10,70956
Prot C	141	57,70	141,00	106,7071	19,57598
Prot S	76	10,70	103,30	48,9592	22,19881

Çalışma grubunun üçüncü trimestere ait lab. bulguları Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışma Grubunun Üçüncü Trimestere Ait Lab. Bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hb	135	8,20	14,60	11,9867	1,15892
Hct	135	26,10	41,60	35,2748	3,04647
WBC	135	5,00	15,40	9,9704	1,92660
PLT	135	136,00	392,00	232,6741	52,66209
BUN	125	3,20	12,10	6,9114	1,90187
Kreatinin	124	0,33	0,62	0,4524	0,06259
Na	126	133,00	140,00	136,8810	1,40061
K	126	3,30	4,70	3,9976	0,27561
Total Ca	125	7,76	9,82	9,0126	0,36803
İnorganik P	123	1,99	4,66	3,2556	0,49857
ALT	126	4,00	49,00	14,2778	7,25494
AST	126	9,00	69,00	18,8810	6,26304
ALP	126	49,00	252,00	107,9127	33,86751
GGT	126	3,00	91,00	13,1032	10,81764
TP	123	5,57	7,30	6,3642	0,32825
Alb	125	3,05	3,92	3,4503	0,18461
Total Bil	124	0,19	1,10	0,3960	0,14740
Direkt Bil	124	0,03	0,60	0,0949	0,07801
İnd Bil	124	0,03	0,86	0,3087	0,12442
aPTT	132	21,90	33,10	26,8833	2,29916
INR	133	0,82	1,16	0,9447	0,05676
Fibrinojen	131	146,89	647,40	407,9061	93,82400
D-Dimer	131	0,34	7,50	1,6882	1,20234
AT3	129	62,50	130,60	99,8969	12,74199
Prot C	129	48,10	140,00	100,0442	18,52499
Prot S	55	12,50	130,00	50,9709	22,90942

Çalışma grubunun ilk kilo ortalaması 62.90, son kilo ortalaması 75.07'dir. Son kilo ortalaması, ilk kilo ortalamasından 12.17 birim istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.001) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma Grubunda Kilo Değişimi

		Ortalama	N	Standart Sapma	Standart Hata	Kilo Değişimi (mean ± sd)	p
KİLO	İlk Kilo	62,9045	133	10,68950	,92690	12,17068 ± 4,95493	0.001
	Son Kilo	75,0752	133	10,58918	,91820		
<i>Bağımlı gruplarda t testi</i>							

BMI ile koagülasyon faktörleriyle ilişkisi Tablo 9'da sunulmuştur.

BMI ile 1. trimesterde ölçülen Fibrinojen ve Prot C aktivitesi değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

BMI ile 2. trimesterde ölçülen Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

BMI ile 3. trimesterde ölçülen Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Tablo 9. BMI ile Koagülasyon Faktörleri İlişkisi

1.trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
BMI	Korelasyon katsayısı	,043	-,101	,235**	,049	-,135	,179*	,106
	P	,622	,246	,006	,571	,131	,042	,268
	N	134	134	134	134	127	129	111
2.trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
BMI	Korelasyon katsayısı	,128	,054	,363**	-,045	-,031	,090	,197
	P	,152	,549	,000	,618	,735	,317	,116
	N	127	127	126	127	125	125	65
3.trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
BMI	Korelasyon katsayısı	-,062	,129	,261**	-,139	,055	,137	-,146
	P	,506	,163	,005	,136	,558	,145	,321
	N	118	119	117	117	115	115	48
<i>Pearson korelasyon testi</i>								

Yaş, gravida, parite ile koagülasyon faktörlerinin ilişkisi Tablo 10'da sunulmuştur. Yaş ile 1. trimesterde ölçülen INR değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Yaş ile 1. trimesterde ölçülen Prot C değerleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Gravida ile 1. trimesterde ölçülen INR değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Gravida ile 1. trimesterde ve 2. trimesterde ölçülen AT3 değerleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Parite ile 1. trimesterde ölçülen INR değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Parite ile 2. trimesterde ölçülen AT3 değerleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Yaş ile 2. trimesterde ölçülen INR değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Yaş ile 3. trimesterde ölçülen Prot C değerleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Yaş ile 3. trimesterde ölçülen D dimer değerleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Tablo 10. Yaş, Gravida, Parite ile Koagülasyon Faktörleri Arasındaki İlişki

1. Trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-,048	-,353	,056	,113	,007	,269	-,012
	P	,561	,000	,501	,170	,937	,001	,896
	N	150	150	149	150	143	145	126
Gravida	Korelasyon Katsayısı	,000	-,175	-,090	,049	,190	,155	,083
	P	,996	,033	,278	,554	,023	,063	,356
	N	149	149	148	149	142	144	125
Parite	Korelasyon Katsayısı	-,016	-,167	-,053	,123	,161	,121	-,005
	P	,843	,042	,522	,135	,055	,149	,952
	N	149	149	148	149	142	144	125
2. Trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-,063	-,220	,117	,024	,101	,056	,050
	P	,455	,008	,164	,772	,232	,511	,666
	N	143	143	142	143	141	141	76
Gravida	Korelasyon Katsayısı	,048	-,030	-,111	-,076	,170	,016	,057
	P	,567	,725	,188	,366	,045	,849	,624
	N	142	142	141	142	140	140	76
Parite	Korelasyon Katsayısı	,065	-,063	-,123	-,060	,214	-,010	,062
	P	,444	,458	,145	,480	,011	,909	,594
	N	142	142	141	142	140	140	76
3. Trimester								
		aPTT	INR	Fibrinojen	D-DİMER	AT3	ProtC	ProtS
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-,091	-,129	-,049	,178	,025	,174	,120
	P	,297	,139	,580	,042	,774	,048	,383
	N	132	133	131	131	129	129	55
Gravida	Korelasyon Katsayısı	-,023	-,060	-,102	-,060	,002	,048	-,112
	P	,796	,493	,246	,498	,978	,588	,417
	N	132	133	131	131	129	129	55
Parite	Korelasyon Katsayısı	-,002	-,072	-,103	,018	,011	,034	-,106
	P	,981	,410	,241	,835	,898	,700	,443
	N	132	133	131	131	129	129	55
<i>Pearson korelasyon testi</i>								

Çalışma grubunda birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde bakılan lab. değerlerinin değişiminin karşılaştırılması Tablo 11’de sunulmuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde Hb, Hct, PLT, BUN, Total Ca, ALT, TP, Alb ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru azalma gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p_{HB}=0.001$, $p_{HCT}=0.001$, $p_{PLT}=0.001$, $p_{BUN}=0.001$, $p_{TCA}=0.001$, $p_{ALT}=0.029$, $p_{TP}=0.001$, $p_{ALB}=0.001$).

WBC, Na, ALP değerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p_{WBC}=0.001$, $p_{NA}=0.001$, $p_{ALP}=0.001$).

Kreatinin ortalama değerinde ikinci trimesterde azalma, üçüncü trimesterde artma gözlenmiştir. Birinci trimesterdeki yükseklik diğer trimesterlerdeki kreatinin ortalama değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.001$).

Total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin ve GGT değerleri ikinci trimesterde azalıp, üçüncü trimesterde artmıştır. İkinci trimesterdeki azalış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p_{TB}=0.001$, $p_{DB}=0.032$, $p_{IB}=0.001$, $p_{GGT}=0.001$).

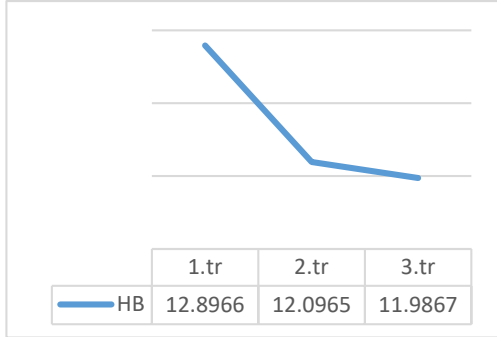
K, İnorganik P, AST değerlerinde trimesterlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 11. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Lab. Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması

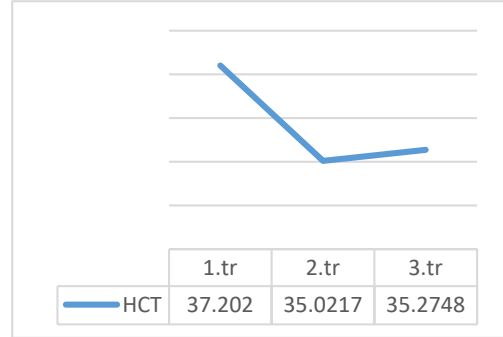
		Ortalama	Standart Sapma	N	F	P
Hb	1.tr	12,8944	1,03949	125	51,461	0,001
	2.tr	12,1472	0,89412	125		
	3.tr	12,0024	1,19734	125		
Hct	1.tr	37,1226	2,61720	124	37,149	0,001
	2.tr	35,1290	2,37068	124		
	3.tr	35,3081	3,16327	124		
WBC	1.tr	8,6798	2,09020	124	38,318	0,001
	2.tr	9,7177	1,95257	124		
	3.tr	9,9121	1,96360	124		
PLT	1.tr	254,4800	51,79046	125	19,249	0,001
	2.tr	241,7200	49,16080	125		
	3.tr	233,1040	52,45164	125		
BUN	1.tr	8,5077	2,16801	110	33,376	0,001
	2.tr	7,4681	1,87075	110		
	3.tr	6,8194	1,80675	110		
Kreatinin	1.tr	0,4961	0,07040	109	48,308	0,001
	2.tr	0,4482	0,06460	109		
	3.tr	0,4539	0,06011	109		
Na	1.tr	136,3036	1,23638	112	8,182	0,001
	2.tr	136,6875	1,38220	112		
	3.tr	136,9375	1,37074	112		
K	1.tr	4,0549	0,27743	112	6,418	0,112
	2.tr	3,9505	0,24359	112		
	3.tr	4,0000	0,26788	112		
Total Ca	1.tr	9,5188	0,32726	111	125,696	0,001
	2.tr	9,1163	0,34026	111		
	3.tr	9,0158	0,37207	111		
İnorganik P	1.tr	3,3653	0,51628	53	1,200	0,302
	2.tr	3,3626	0,43332	53		
	3.tr	3,2645	0,43028	53		
ALT	1.tr	17,1696	10,61945	112	3,849	0,029
	2.tr	16,4732	9,44396	112		
	3.tr	14,2946	7,48288	112		

Tablo 11. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Lab. Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması (devamı)						
AST	1.tr	18,3750	5,00113	112	,583	0,557
	2.tr	19,1071	6,27214	112		
	3.tr	18,8214	6,42660	112		
ALP	1.tr	56,6071	16,86585	112	272,519	0,001
	2.tr	59,3929	15,99232	112		
	3.tr	107,5268	31,97689	112		
GGT	1.tr	15,6071	10,41080	112	13,802	0,001
	2.tr	12,0268	9,42152	112		
	3.tr	13,0804	11,20741	112		
TP	1.tr	7,0842	0,43711	53	125,466	0,001
	2.tr	6,4983	0,33947	53		
	3.tr	6,3342	0,35352	53		
Alb	1.tr	4,2379	0,22217	110	806,394	0,001
	2.tr	3,6518	0,20003	110		
	3.tr	3,4472	0,18746	110		
Total Bil	1.tr	0,4877	0,21231	53	26,443	0,001
	2.tr	0,3662	0,15729	53		
	3.tr	0,4038	0,15790	53		
Direkt Bil	1.tr	0,1377	0,11552	53	3,619	0,032
	2.tr	0,0972	0,08593	53		
	3.tr	0,1044	0,07053	53		
İnd Bil	1.tr	0,3502	0,17712	53	10,174	0,001
	2.tr	0,2691	0,15526	53		
	3.tr	0,2992	0,13382	53		
<i>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measures)</i>						

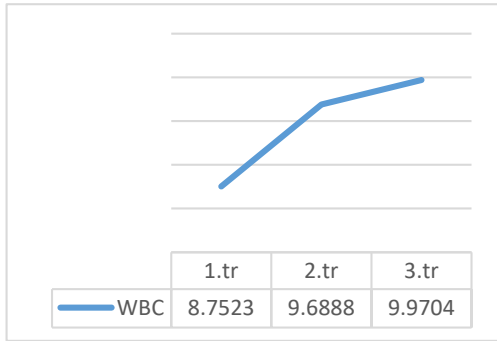
Şekil 5-15 aralığında laboratuvar değerlerinin trimesterlere göre değişimini gösteren grafikler verilmiştir.



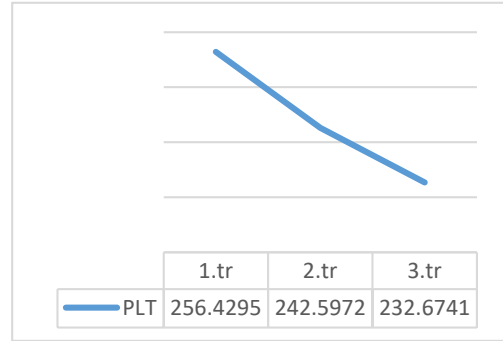
Şekil 5. Trimesterlere Göre Hb Değişimi



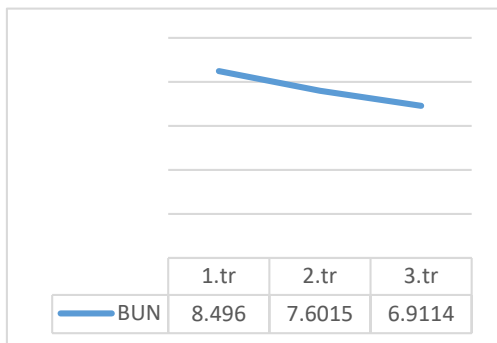
Şekil 6. Trimesterlere Göre Hct Değişimi



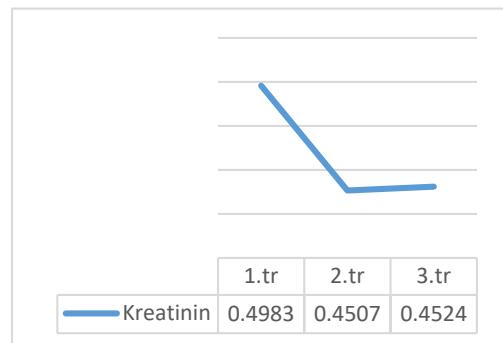
Şekil 7. Trimesterlere Göre WBC Değişimi



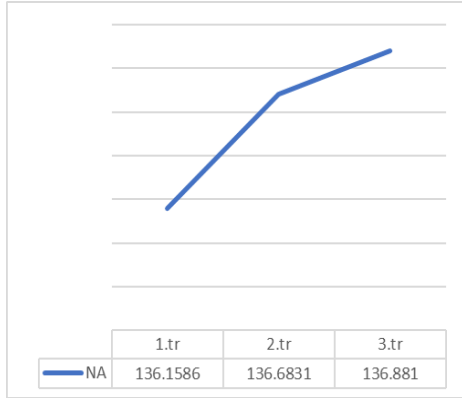
Şekil 8. Trimesterlere Göre PLT Değişimi



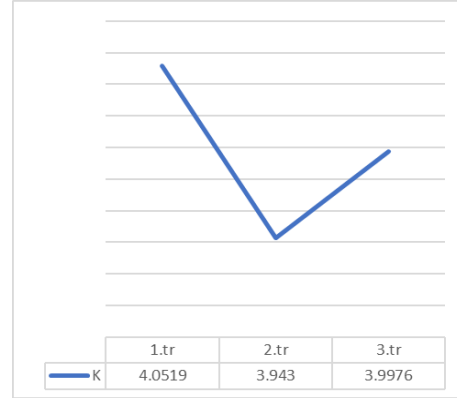
Şekil 9. Trimesterlere Göre BUN Değişimi



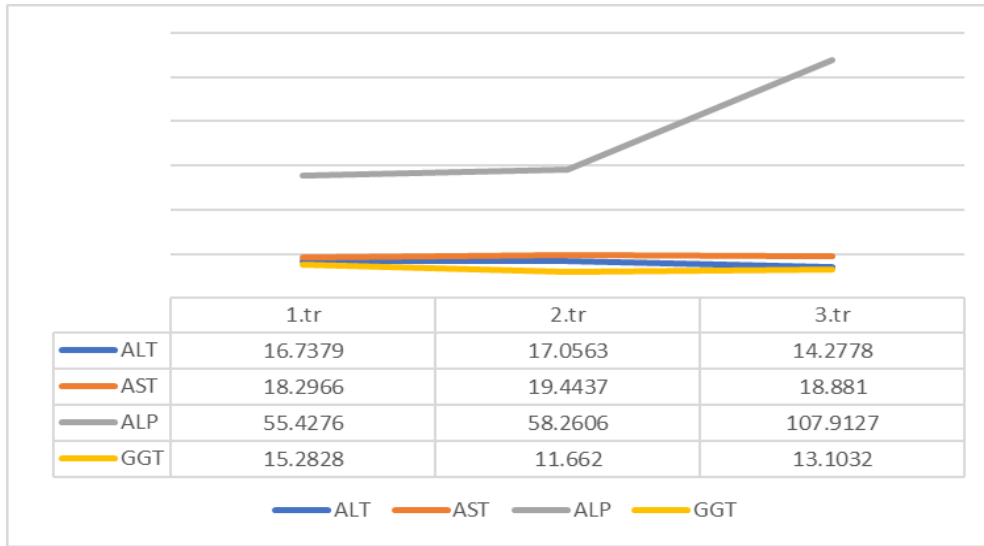
Şekil 10. Trimesterlere Göre Kreatinin Değişimi



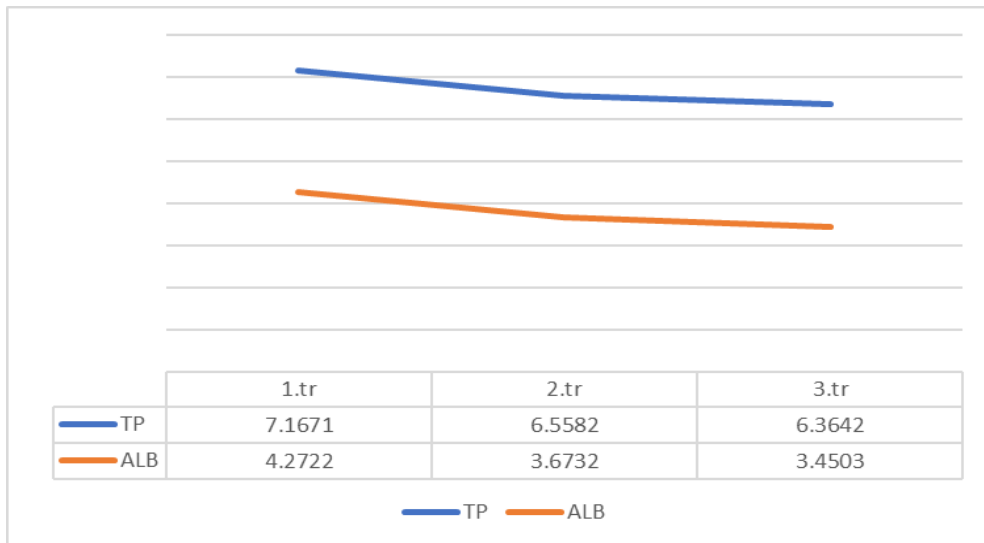
Şekil 11. Trimesterlere Göre Na Değişimi



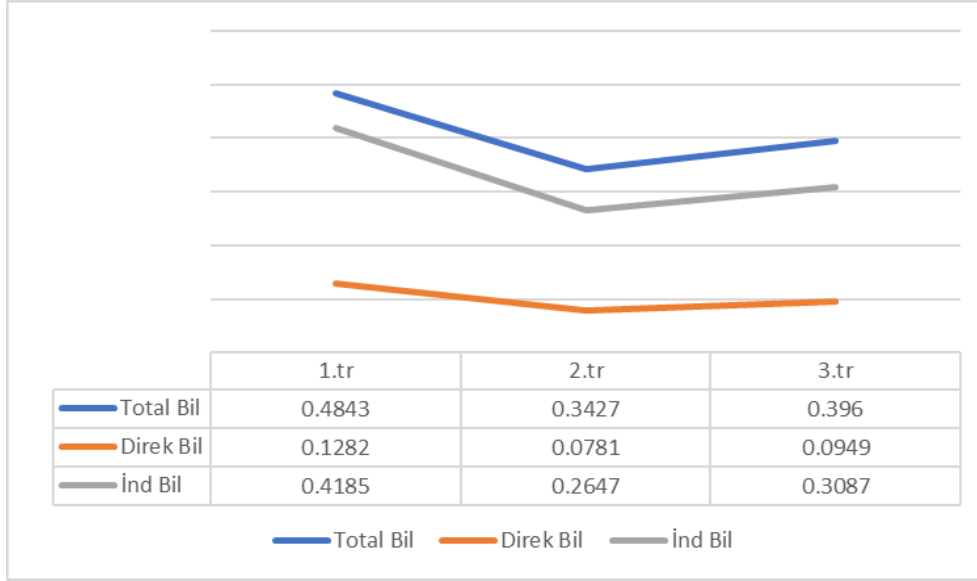
Şekil 12. Trimesterlere Göre K Değişimi



Şekil 13. Trimesterlere Göre ALT, AST, ALP, GGT değişimi



Şekil 14. Trimesterlere Göre TP ve Alb değişimi



Şekil 15. Trimesterlere göre Total Bil, Direkt Bil, İnd Bil Değişimleri

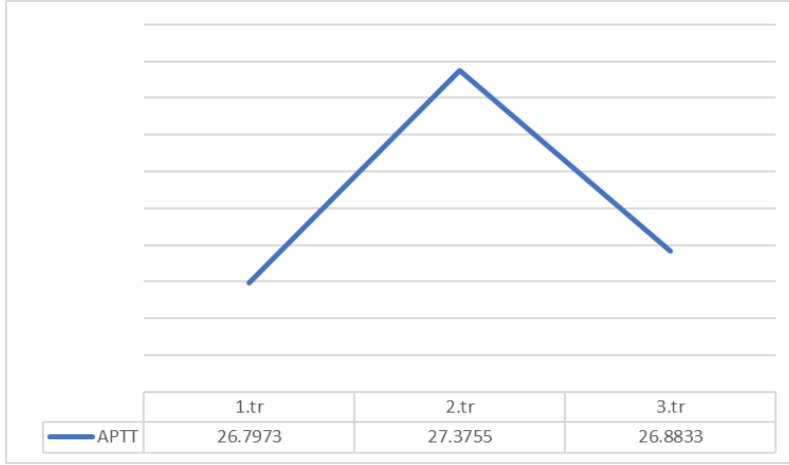
Çalışma grubunda birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde bakılan koagülasyon değerlerinin değişiminin karşılaştırılması Tablo 12’de sunulmuştur. Şekil 16-20 aralığında ise koagülasyon değerlerinin trimesterlere göre nasıl değiştiği ile ilgili görseller verilmiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde üçüncü trimestere doğru INR ortalama değerlerinde azalış gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p_{\text{INR}}=0.001$). Fibrinojen, D-dimer, AT3, Prot C ve Prot S ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p_{\text{Fib}}=0.001$, $p_{\text{D-dimer}}=0.001$, $p_{\text{AT3}}=0.001$, $p_{\text{Prot C}}=0.001$, $p_{\text{Prot S}}=0.001$).

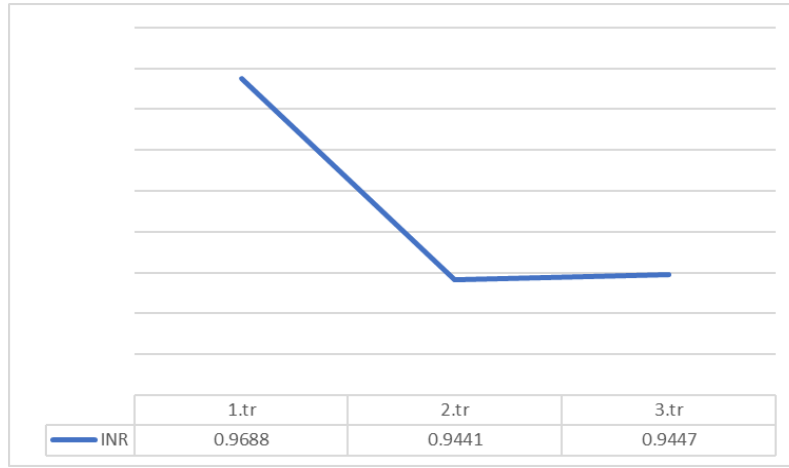
aPTT ortalama değerinde ikinci trimesterde artış ve üçüncü trimesterde azalış saptanmıştır. İkinci trimesterdeki bu yükseklik diğer trimesterdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.001$).

Tablo 12. Çalışma Grubunda Birinci, İkinci ve Üçüncü Trimesterde Bakılan Koagülasyon Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması

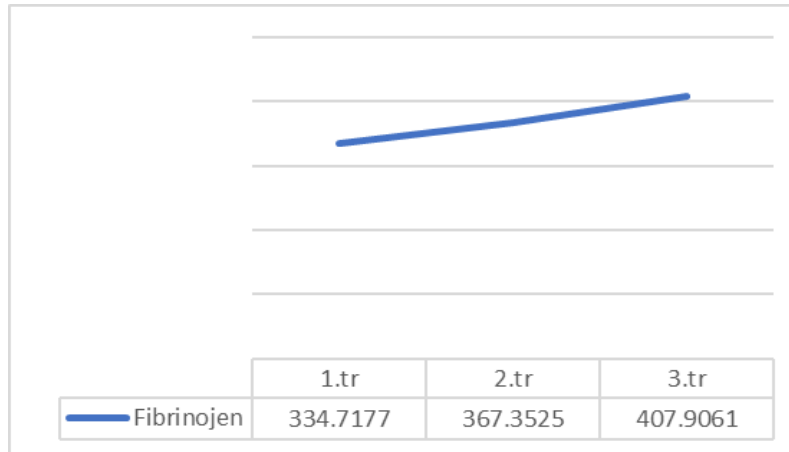
		Ortalama	Standart Sapma	N	F	P
aPTT	1.tr	26,7427	2,06969	124	4,211	0,021
	2.tr	27,4855	3,27989	124		
	3.tr	26,8339	2,28658	124		
INR	1.tr	0,9655	0,05854	125	18,737	0,001
	2.tr	0,9439	0,05379	125		
	3.tr	0,9434	0,05722	125		
Fibrinojen	1.tr	336,2734	78,85221	122	39,420	0,001
	2.tr	369,5693	84,09659	122		
	3.tr	410,4588	92,46442	122		
D-Dimer	1.tr	0,5756	0,61019	123	85,127	0,001
	2.tr	0,9707	0,52399	123		
	3.tr	1,6089	1,05176	123		
ATIII	1.tr	95,9913	10,84440	115	6,719	0,002
	2.tr	99,7600	10,56839	115		
	3.tr	100,1983	13,09664	115		
Prot C	1.tr	94,7231	17,88536	117	44,673	0,001
	2.tr	107,6231	18,95238	117		
	3.tr	100,9897	18,69606	117		
Prot S	1.tr	37,4214	14,79460	28	4,931	*0,012
	2.tr	49,5286	22,44577	28		
	3.tr	52,8250	26,89637	28		
<i>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measures)</i>						
<i>*Friedman testi</i>						



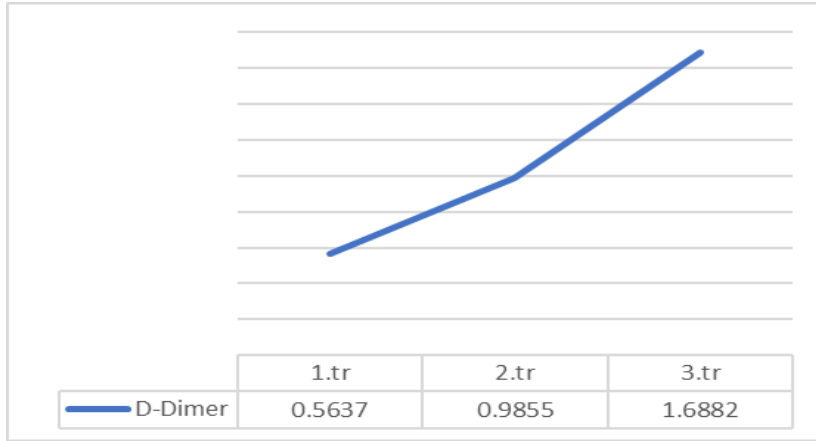
Şekil 16. Trimesterlere göre aPTT değişimi



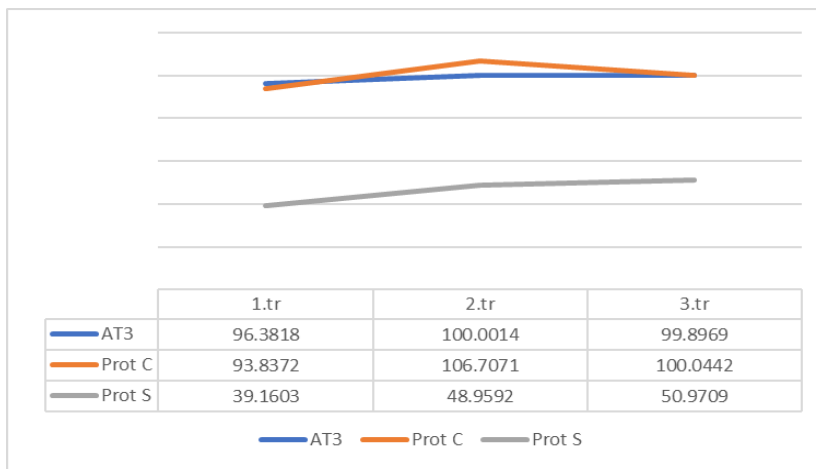
Şekil 17. Trimesterlere Göre INR Değişimi



Şekil 18. Trimesterlere göre Fibrinojen Değişimi



Şekil 19. Trimesterlere Göre D-Dimer Değişimi



Şekil 20. Trimesterlere Göre ATIII, Prot C ve Prot S Değişimi

Birinci trimestere ait laboratuvar parametrelerinin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre Hct, WBC, PLT, BUN, Total Ca, İnorganik P, TP, Alb, Fibrinojen ve AT3 değerlerinin normal dağılım gösterdikleri ($p>0,05$); Hb, Kreatinin, Na, K, ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, aPTT, INR, D-dimer, Prot C ve Prot S'nin ise normal dağılım göstermedikleri ($p<0,05$) anlaşılmıştır. Aşırı uç değerler box-plot grafiği yöntemi ile çıkarıldıktan sonra değişkenler tekrar analize alınmıştır ve bu şekilde Hb, kreatinin, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve Prot S'nin de normal dağılıma uyduğu gözlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Birinci Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi

Parametreler 1. trimester	Aşırı uç değerler çıkarılmadan		Aşırı uç değerler çıkarıldıktan sonra	
	N	P	N	P
Hb	149	,046	147	,200
Hct	149	,200	148	,200
WBC	149	,093	149	,093
PLT	149	,200	149	,200
BUN	144	,092	144	,092
Kreatinin	145	,001	138	,200
Na	145	,000	145	,000
K	145	,001	143	,001
Total Ca	145	,200	145	,200
İnorganik P	76	,200	74	,200
ALT	145	,000	136	,000
AST	145	,000	139	,003
ALP	145	,000	138	,200
GGT	145	,000	137	,000
TP	76	,200	76	,200
Alb	144	,200	141	,200
Total Bil	75	,000	71	,200
Direkt Bil	75	,000	69	,053
İnd Bil	75	,000	71	,200
aPTT	150	,005	146	,037
INR	150	,000	148	,003
Fibrinojen	149	,200	144	,200
D-Dimer	150	,000	140	,000
AT3	143	,200	139	,200
Prot C	145	,007	145	,007
Prot S	126	,042	124	,065

İkinci trimestere ait laboratuvar parametrelerinin analiz sonuçlarına göre WBC, kreatinin, Total Ca, inorganik P, TP, Alb, fibrinojen, AT3 ve Prot C değerlerinin normal dağılım gösterdikleri ($p>0,05$); Hb, Hct, PLT, BUN, Na, K, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, APTT, INR, D-dimer ve Prot S'nin ise normal dağılım göstermedikleri anlaşılmıştır. Aşırı uç değerler box-plot grafiği yöntemi ile çıkarıldıktan sonra değişkenler tekrar analize alınmıştır ve bu

şekilde Hb, Hct ve indirekt bilirubin de normal dağılıma uyduğu gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. İkinci Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi

Parametreler 2. trimester	Aşırı uç değerler çıkarılmadan		Aşırı uç değerler çıkarıldıktan	
	N	P	N	P
Hb	144	,023	139	,200
Hct	143	,018	138	,200
WBC	143	,200	140	,200
PLT	144	,004	142	,019
BUN	142	,002	141	,003
Kreatinin	141	,200	140	,200
Na	142	,000	142	,000
K	142	,000	141	,000
Total Ca	142	,200	141	,200
İnorganik P	142	,200	142	,200
ALT	142	,000	134	,000
AST	142	,000	137	,000
ALP	142	,002	140	,033
GGT	142	,000	134	,000
TP	141	,200	141	,200
Alb	142	,200	141	,052
Total Bil	142	,000	133	,006
Direkt Bil	142	,000	129	,000
İnd Bil	142	,000	133	,200
aPTT	143	,000	135	,036
INR	143	,000	139	,009
Fibrinojen	142	,200	140	,200
D-Dimer	143	,000	136	,200
AT3	141	,200	140	,200
Prot C	141	,200	141	,200
Prot S	76	,009	76	,009

Üçüncü trimestere ait laboratuvar parametrelerinin analiz sonuçlarına göre Hct, WBC, BUN, Total Ca, İnorganik P, Alb, aPTT, Fibrinojen, AT3 ve Prot C değerlerinin normal dağılım gösterdikleri ($p>0,05$); Hb, PLT, Kreatinin, Na, K, ALT, AST, ALP, GGT, TP, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, INR, D-dimer ve Prot

S'nin ise normal dağılım göstermedikleri anlaşılmıştır. Aşırı uç değerler box-plot grafiği yöntemi ile çıkarıldıktan sonra değişkenler tekrar analize alınmıştır ve bu şekilde PLT, total bilirubin ve Protein S'nin de normal dağılıma uyduğu gözlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Üçüncü Trimestere Ait Laboratuvar Parametrelerinin Kolmogorov Smirnov Testi ile Normal Dağılım Analizi

Parametreler 3. trimester	Aşırı uç değerler çıkarılmadan önce		Aşırı uç değerler çıkarıldıktan sonra	
	N	P	N	P
Hb	135	,001	133	,003
Hct	135	,058	133	,200
WBC	135	,200	135	,200
PLT	135	,045	131	,200
BUN	125	,200	123	,200
Kreatinin	124	,018	123	,032
Na	126	,000	126	,000
K	126	,001	126	,001
Total Ca	125	,200	123	,200
İnorganik P	123	,200	122	,200
ALT	126	,000	121	,000
AST	126	,000	112	,017
ALP	126	,001	123	,006
GGT	126	,000	114	,000
TP	123	,019	122	,010
Alb	125	,200	125	,200
Total Bil	124	,000	120	,200
Direkt Bil	124	,000	116	,000
İnd Bil	124	,000	120	,091
aPTT	132	,200	132	,200
INR	133	,000	127	,002
Fibrinojen	131	,200	127	,200
D-Dimer	131	,000	121	,000
AT3	129	,059	128	,029
Prot C	129	,200	129	,200
Prot S	55	,032	54	,055

Tüm parametrelerin aşırı uç değerleri çıkarıldıktan sonra her trimester için ayrı ayrı referans değerleri hesaplanmıştır. Referans sınırları yüzdeler arasındaki aralık

yöntemine göre belirlenmiştir. Yüzdeler arasındaki aralık yöntemine göre referans aralığını değerleri %2,5 ve %97,5 düzeyleri arasında kalan %95'lik merkezi alandır. Bu yöntemle göre yüzdelikler arasındaki aralığı hesaplama formülü parametrik ve nonparametrik değişkenler için farklılık göstermektedir.

Bu çalışmanın 1. trimester değişkenlerinden parametrik özellik gösteren Hct, WBC, PLT, BUN, Total Ca, İnorganik P, TP, Alb, Fibrinojen, AT3, Hb, Kreatinin, ALP, Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin ve Prot S için;

$$\%2,5 \text{ yüzdelik} = \text{Ortalama} - 1,96 \times \text{SD}$$

$$\%97,5 \text{ yüzdelik} = \text{Ortalama} + 1,96 \times \text{SD}$$

formülleri, nonparametrik özellik gösteren Na, K, ALT, AST, GGT, APTT, INR, D-dimer ve Prot C değişkenleri için ise;

$$\text{Alt değer (\%2,5 yüzdelik)} = 0,025 \times (n+1)$$

$$\text{Üst değer (\%97,5 yüzdelik)} = 0,975 \times (n+1)$$

formülleri kullanılmıştır. Nonparametrik yöntemde “n” veri sayısını ifade etmektedir. Hesaplama sonucunda n'in küsuratlı çıkması durumunda yuvarlama yapılır. Örneğin 9,5 çıkan bir değer 10'a yuvarlanır ve 10. Sıradaki veri dağılımın alt noktası olarak tanımlanır, üst nokta da aynı şekilde belirlenir (86).

Aşırı uç değerler çıkarıldıktan sonra birinci trimester için bu formüllere göre yapılan hesaplamalar sonucunda;

Hb veri sayısı 147'ye düşmüştür, ortalama $12,94 \pm 0,93$ g/dL, ortanca 13 g/dL ve referans aralık 11,11-14,76 g/dL olarak belirlenmiştir.

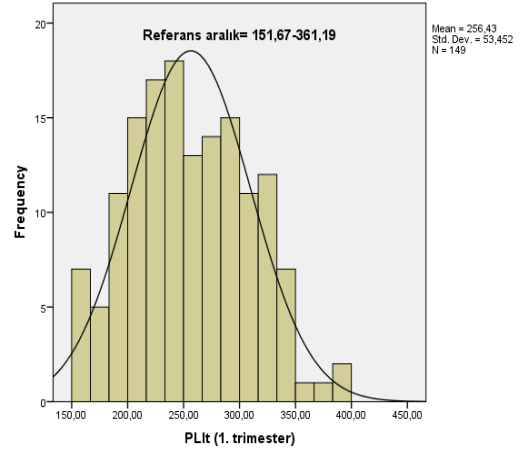
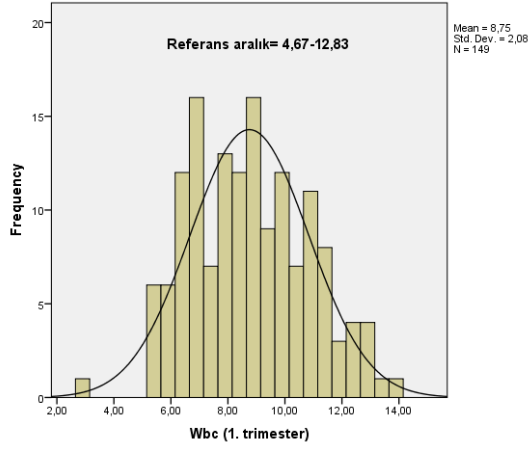
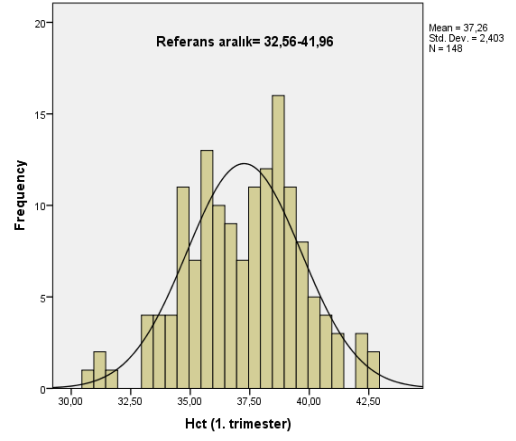
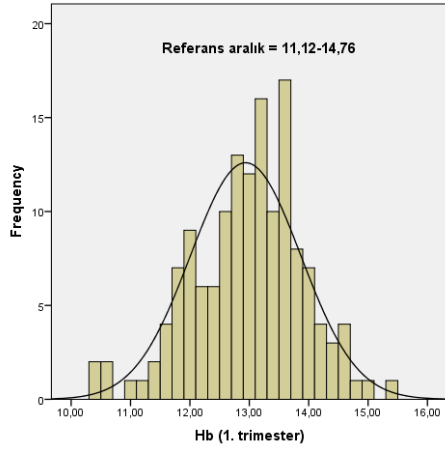
Na veri sayısı 145'e düşmüştür. Na değeri için ortalama $136,16 \pm 1,34$ mEq/L, ortanca 136 mEq/L ve referans aralık 134-138 mEq/L olarak belirlenmiştir. Na için alt sınır $0,025 \times (n+1)$ formülünden 3,6 olarak hesaplanmış ve 4'e yuvarlanmış, üst sınır ise $0,975 \times (n+1)$ formülünden 142,3 olarak hesaplanmış ve 142'ye yuvarlanmış, 4. Değer alt sınır, 142. Değer üst sınır olarak belirlenmiştir.

Diğer tüm parametreler de bu şekilde hesaplanmış ve sonuçlar tablo 4 ile sunulmuştur (Tablo 16, Şekil 21-23).

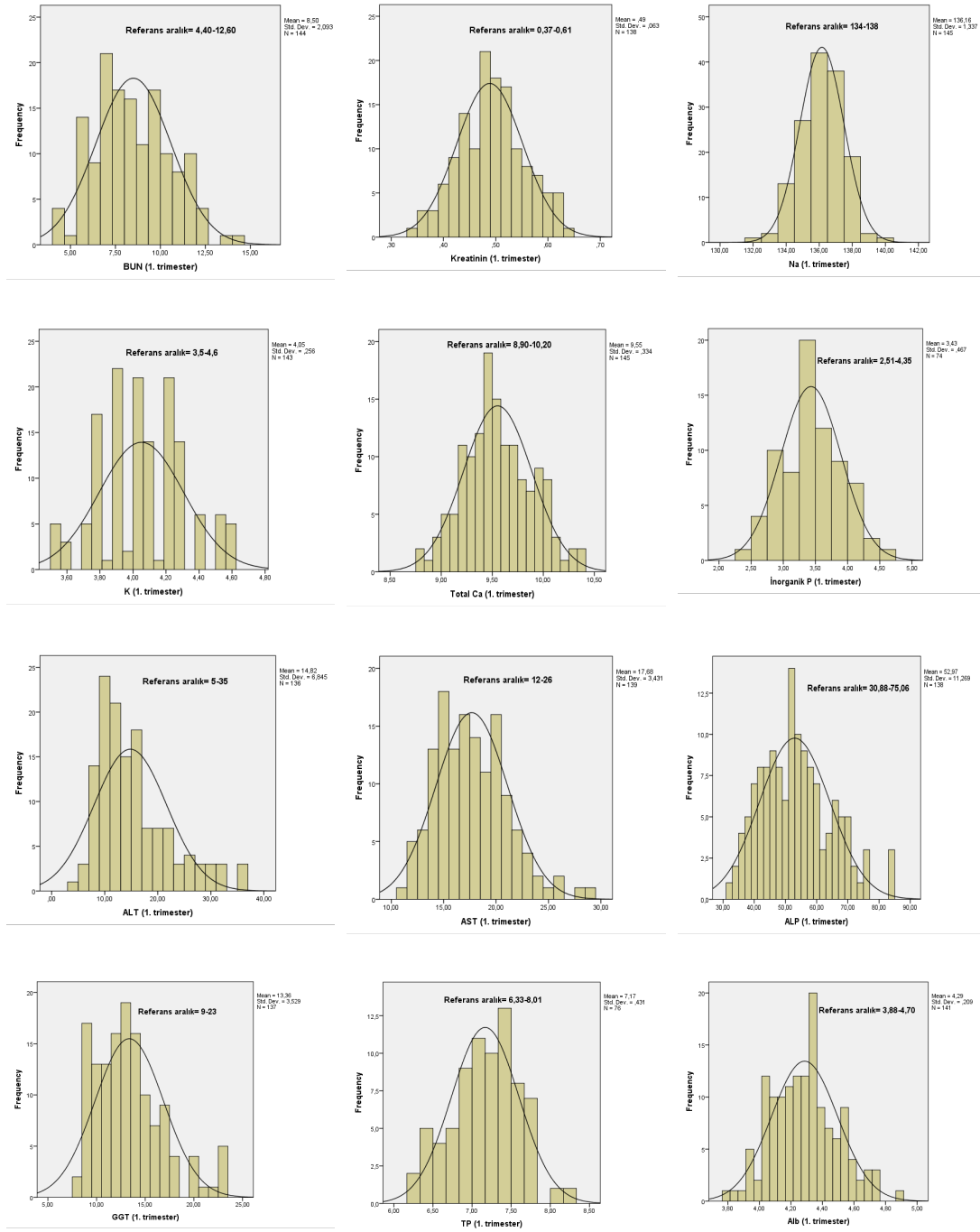
Tablo 16. Birinci Trimester İçin Referans Değerler

Parametreler	N	Ortalama	SS	Medyan	Min	Maks	%2,5	%97,5
1. trimester*								
Hb	147	12,94	0,93	13	10,4	15,3	11,12	14,76
Hct	148	37,26	2,4	37,5	30,7	42,9	32,56	41,96
WBC	149	8,75	2,08	8,7	2,9	14,1	4,67	12,83
PLT	149	256,43	53,45	251	152	400	151,67	361,19
BUN	144	8,5	2,09	8,4	4,41	14,5	4,40	12,60
Kreatinin	138	0,49	0,06	0,49	0,34	0,64	0,37	0,61
Na	145	136,16	1,34	136	132	140	134	138
K	143	4,05	0,26	4	3,5	4,62	3,5	4,6
Total Ca	145	9,55	0,33	9,51	8,82	10,38	8,90	10,20
İnorganik P	74	3,43	0,47	3,38	2,27	4,61	2,51	4,35
ALT	136	14,82	6,85	13	4	35	5	35
AST	139	17,68	3,43	17	11	29	12	26
ALP	138	52,97	11,27	52	32	84	30,88	75,06
GGT	137	13,36	3,53	13	8	23	9	23
TP	76	7,17	0,43	7,19	6,3	8,19	6,33	8,01
Alb	141	4,29	0,21	4,28	3,79	4,88	3,88	4,70
Total Bil	71	0,44	0,14	0,42	0,19	0,83	0,17	0,71
Direkt Bil	70	0,11	0,09	0,1	0,05	0,81	0,04	0,16
İnd Bil	71	0,32	0,12	0,32	0,08	0,67	0,08	0,56
aPTT	146	26,63	1,86	26,4	22,7	31,1	23,4	30,4
INR	148	0,97	0,06	0,96	0,84	1,13	0,88	1,07
Fibrinojen	144	333,26	69,16	325,47	195,85	507,15	197,71	468,81
D-Dimer	140	0,44	0,24	0,36	0,19	1,21	0,19	1,06
AT3	139	96,89	9,81	96,8	70,2	120,1	77,66	116,12
Prot C	145	93,84	17,69	92	61,7	140	64,2	134,5
Prot S	124	38,15	15,25	37,45	13	78,6	8,26	68,04

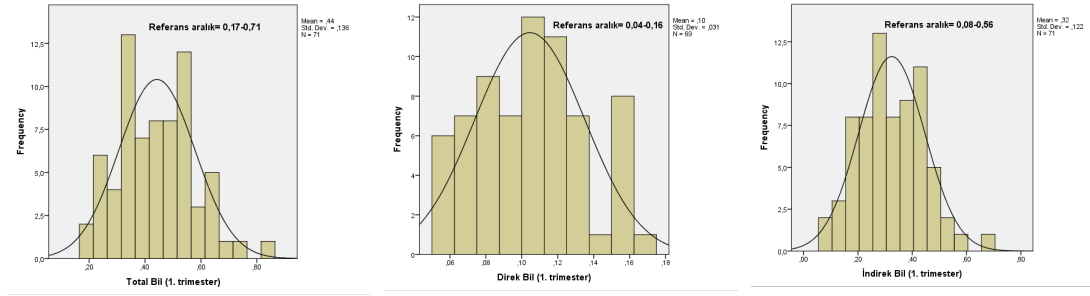
*Normal dağılım gösterenler koyu renk ile gösterilmiştir.



Şekil 21. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester)

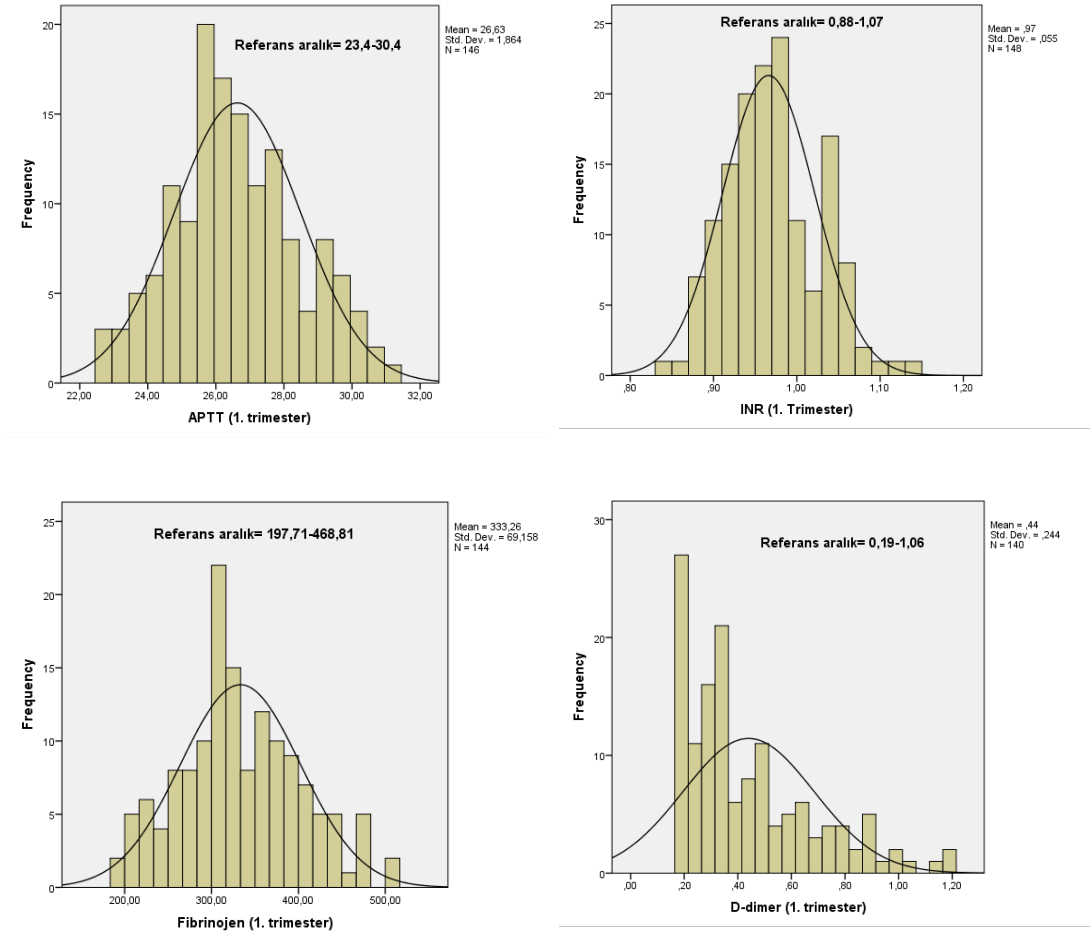


Şekil 22. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1.Trimester)

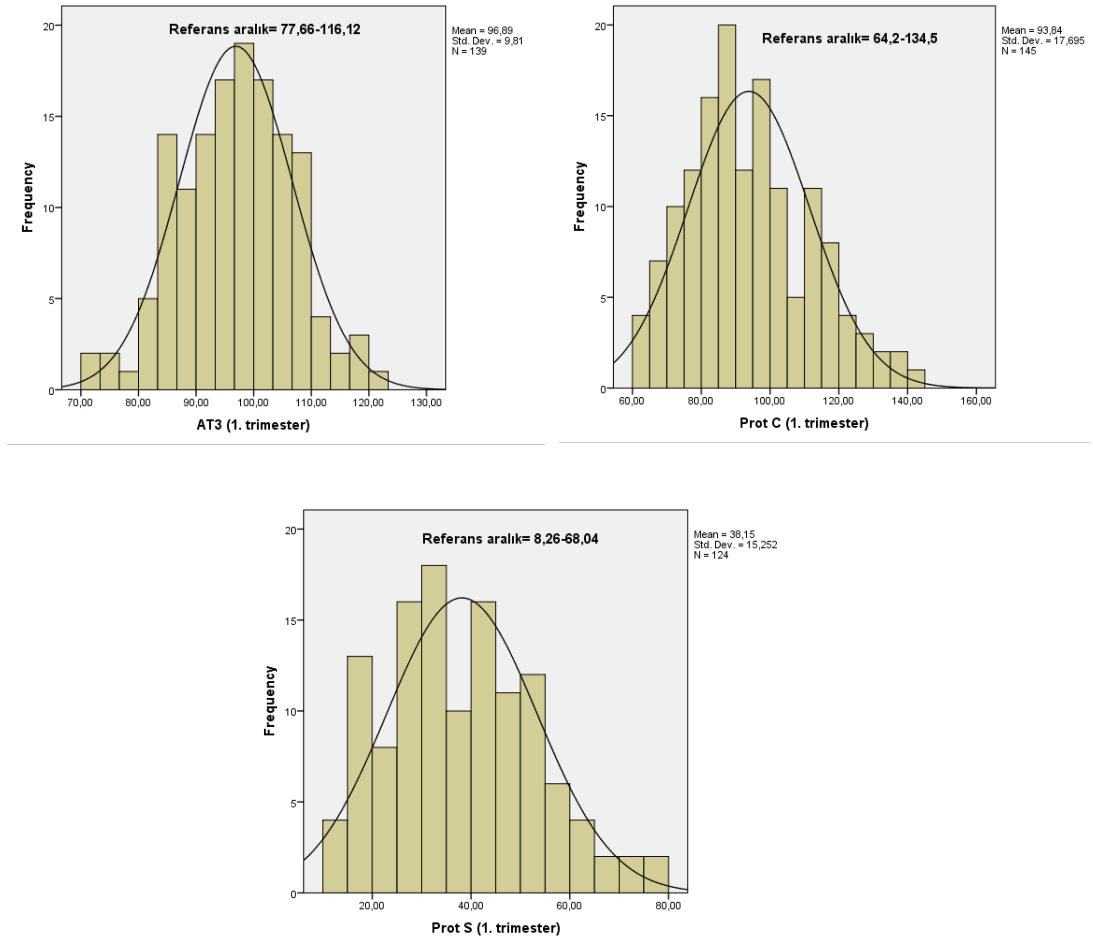


Şekil 22. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1. Trimester)

(Devamı)



Şekil 23. Kogülasyon Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (1.Trimester)



Şekil 24. ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralığı Değişimi (1.Trimester)

Aşırı uç değerler çıkarıldıktan sonra ikinci trimester için bu formüllere göre yapılan hesaplamalar sonucunda;

Hb veri sayısı 144'e düşmüştür, ortalama $12,19 \pm 0,79$ g/dL, ortanca 12,2 g/dL ve referans aralık 10,64-13,74 g/dL olarak belirlenmiştir.

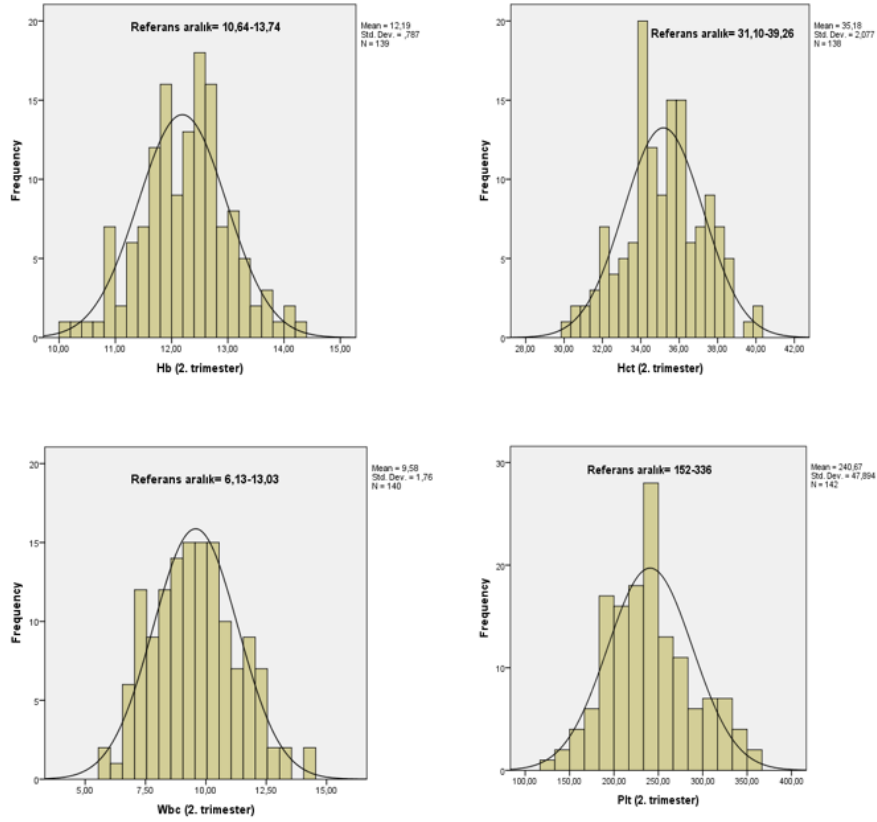
Na veri sayısı 142'ye düşmüştür. Na değeri için ortalama $136,68 \pm 1,35$ mEq/L, ortanca 137 mEq/L ve referans aralık 134-140 mEq/L olarak belirlenmiştir. Na için alt sınır $0,025 \times (n+1)$ formülünden 3,6 olarak hesaplanmış ve 4'e yuvarlanmış, üst sınır ise $0,975 \times (n+1)$ formülünden 142,3 olarak hesaplanmış ve 142'ye yuvarlanmış, 4. değer alt sınır, 142. değer üst sınır olarak belirlenmiştir.

Diğer tüm parametreler de bu şekilde hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 5 ile sunulmuştur (Tablo 17, Şekil 25-28).

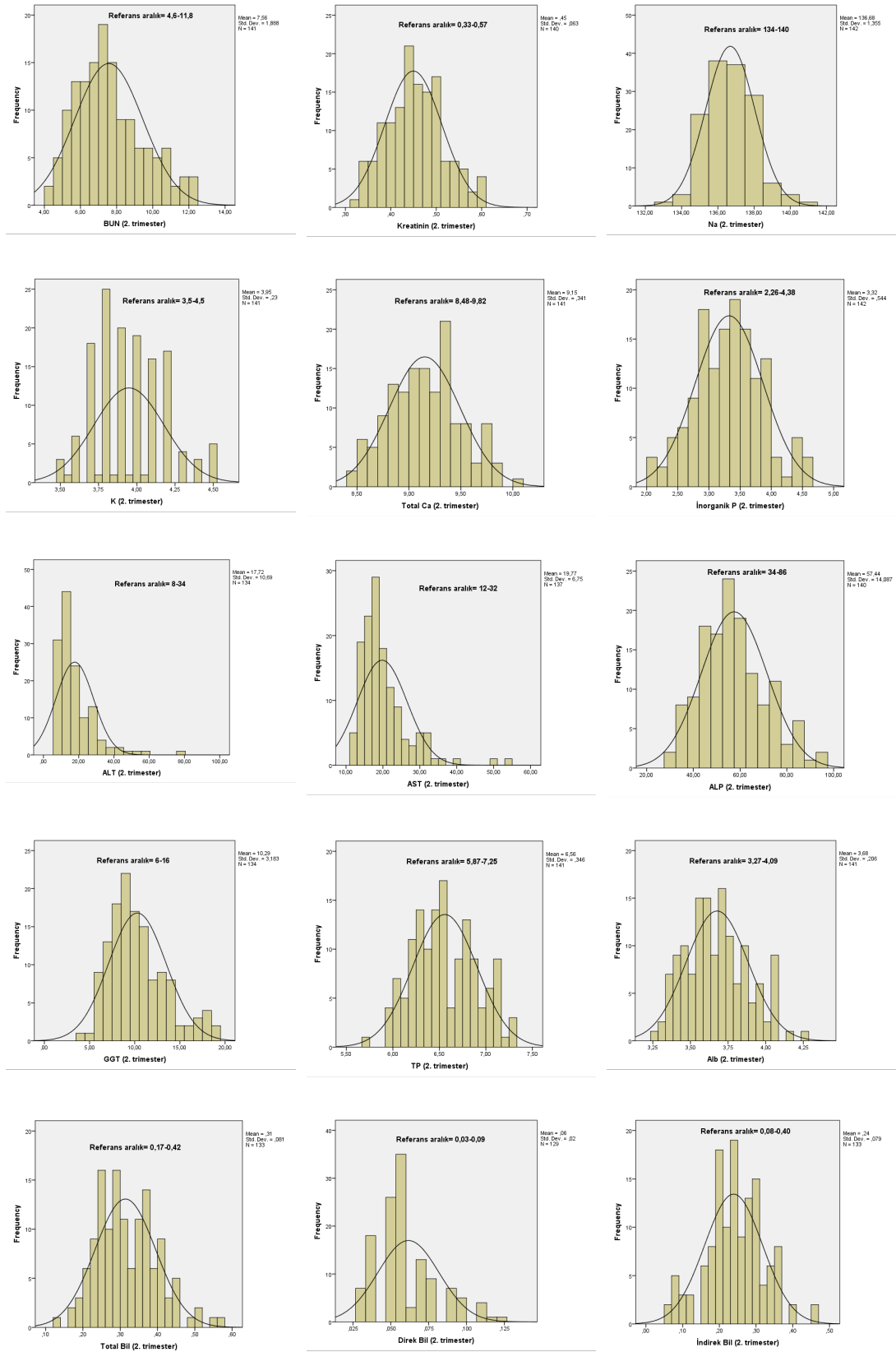
Tablo 17. İkinci Trimester İçin Referans Değerler

Parametreler	n	Ortalama	SS	Medyan	Min	Maks	%2,5	%97,5
2. trimester*								
Hb	144	12,19	0,79	12,2	10,1	14,2	10,64	13,74
Hct	143	35,18	2,08	35,2	30,1	40	31,10	39,26
WBC	143	9,58	1,76	9,5	5,8	14,1	6,13	13,03
PLT	144	240,67	47,89	238,5	124	363	152	336
BUN	142	7,56	1,89	7,2	4,11	12,4	4,6	11,8
Kreatinin	141	0,45	0,06	0,45	0,32	0,6	0,33	0,57
Na	142	136,68	1,35	137	133	141	134	140
K	142	3,95	0,23	3,9	3,5	4,52	3,5	4,5
Total Ca	142	9,15	0,34	9,14	8,46	10,07	8,48	9,82
İnorganik P	142	3,32	0,54	3,34	2,05	4,62	2,26	4,38
ALT	142	17,72	10,69	14	8	77	8	34
AST	142	19,77	6,75	18	12	54	12	32
ALP	142	57,44	14,09	56	30	96	34	86
GGT	142	10,29	3,18	10	4	19	6	16
TP	141	6,56	0,35	6,52	5,73	7,33	5,87	7,25
Alb	142	3,68	0,21	3,67	3,26	4,25	3,27	4,09
Total Bil	142	0,31	0,08	0,3	0,13	0,57	0,17	0,42
Direkt Bil	142	0,06	0,02	0,06	0,03	0,12	0,03	0,09
İnd Bil	142	0,24	0,08	0,24	0,06	0,46	0,08	0,40
aPTT	143	26,87	1,92	26,5	22,6	31,8	23,2	29,6
INR	143	0,94	0,04	0,93	0,84	1,05	0,85	1,03
Fibrinojen	142	363,75	81,16	366,93	152,22	590,48	204,68	522,82
D-Dimer	143	0,91	0,41	0,87	0,19	2,08	0,11	1,71
AT3	141	99,79	10,46	100,6	75,5	125,4	79,29	120,29
Prot C	141	106,71	19,58	106,6	57,7	141	68,33	145,09
Prot S	76	48,96	22,2	44,95	10,7	103,3	16,4	97,9

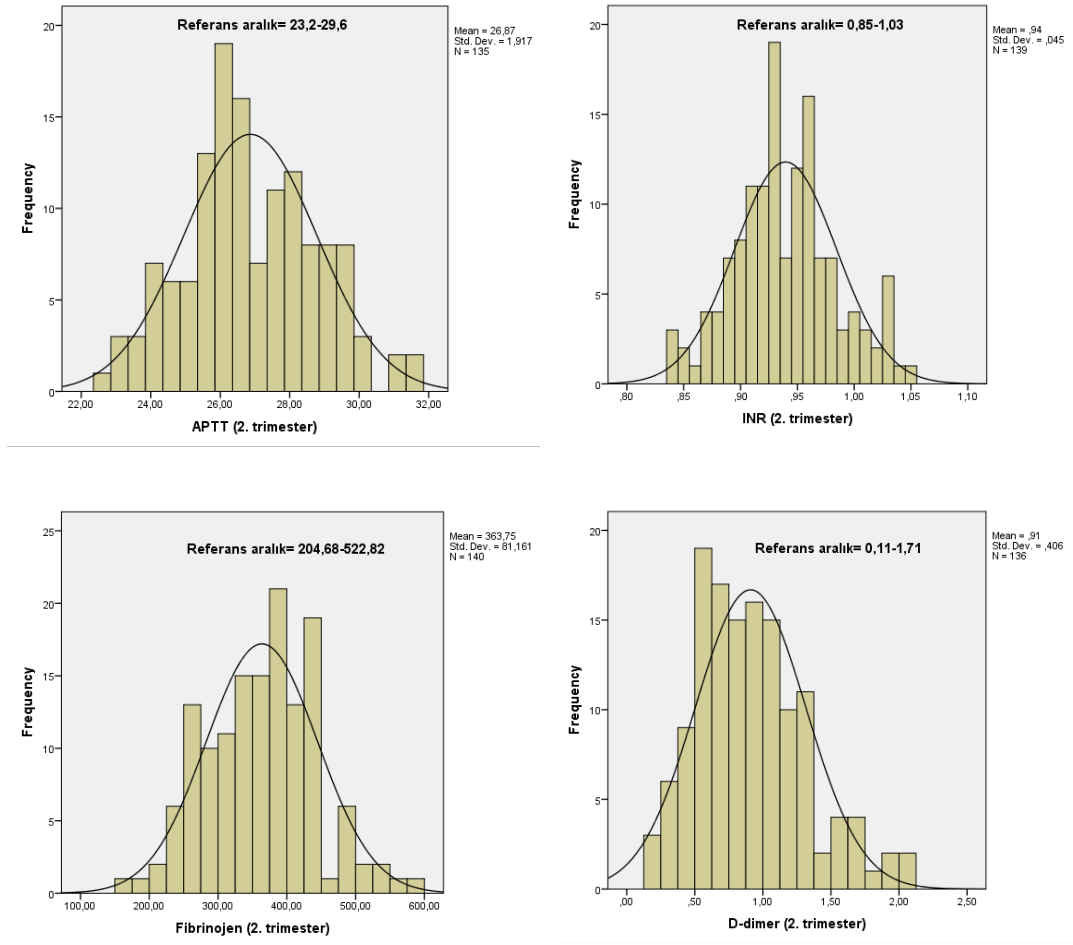
*Normal dağılım gösterenler koyu renk ile gösterilmiştir.



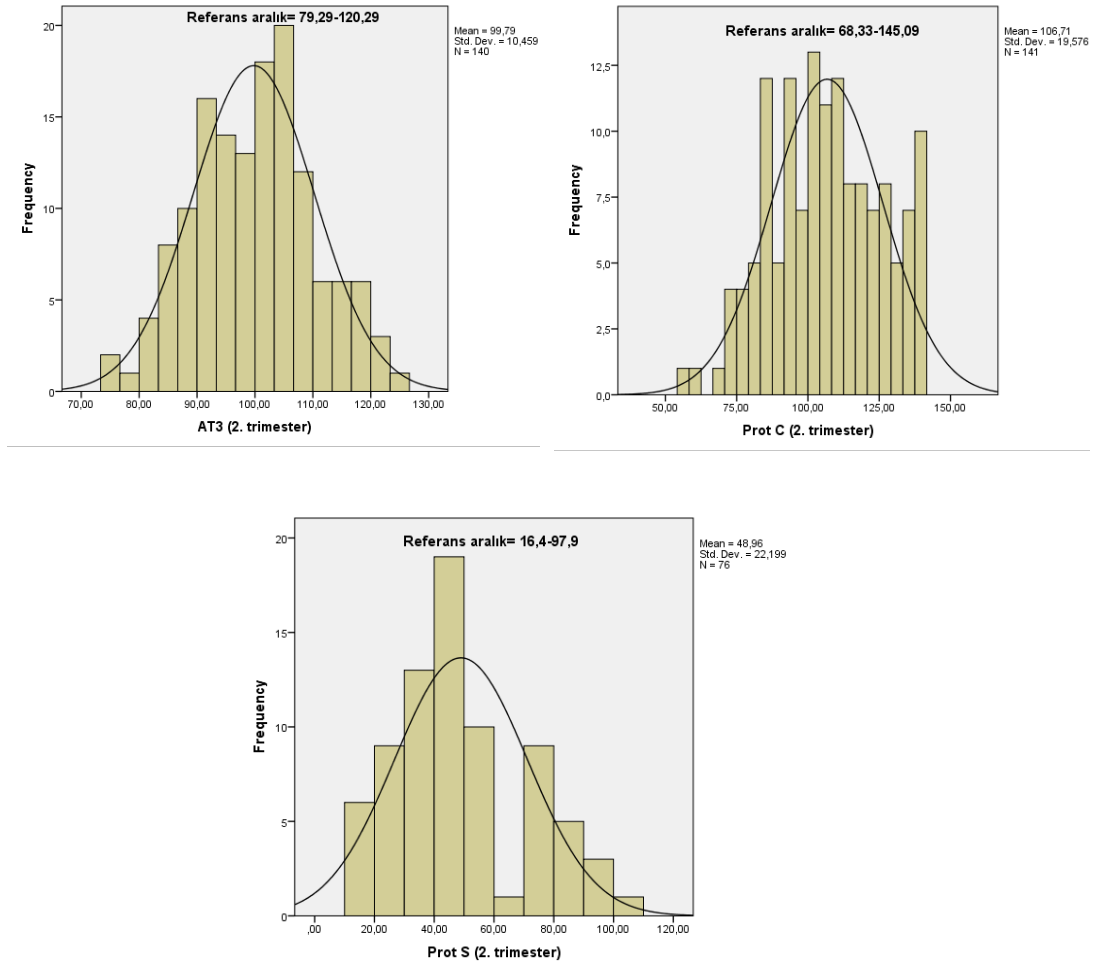
Şekil 25. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (2.Trimester)



Şekil 26. Biyokimya Parametrelerinin Referans Aralığı Değişimi (2. Trimester)



Şekil 27. Koagülasyon Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi (2.Trimester)



Şekil 28. ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralıklarının Değişimi (2. Trimester)

Aşırı uç değerler çıkarıldıktan sonra üçüncü trimester için bu formüllere göre yapılan hesaplamalar sonucunda;

Hb veri sayısı 135'e düşmüştür, ortalama $12,04 \pm 1,09$ g/dL, ortanca 12,3 g/dL ve referans aralık 9,7-13,8 g/dL olarak belirlenmiştir.

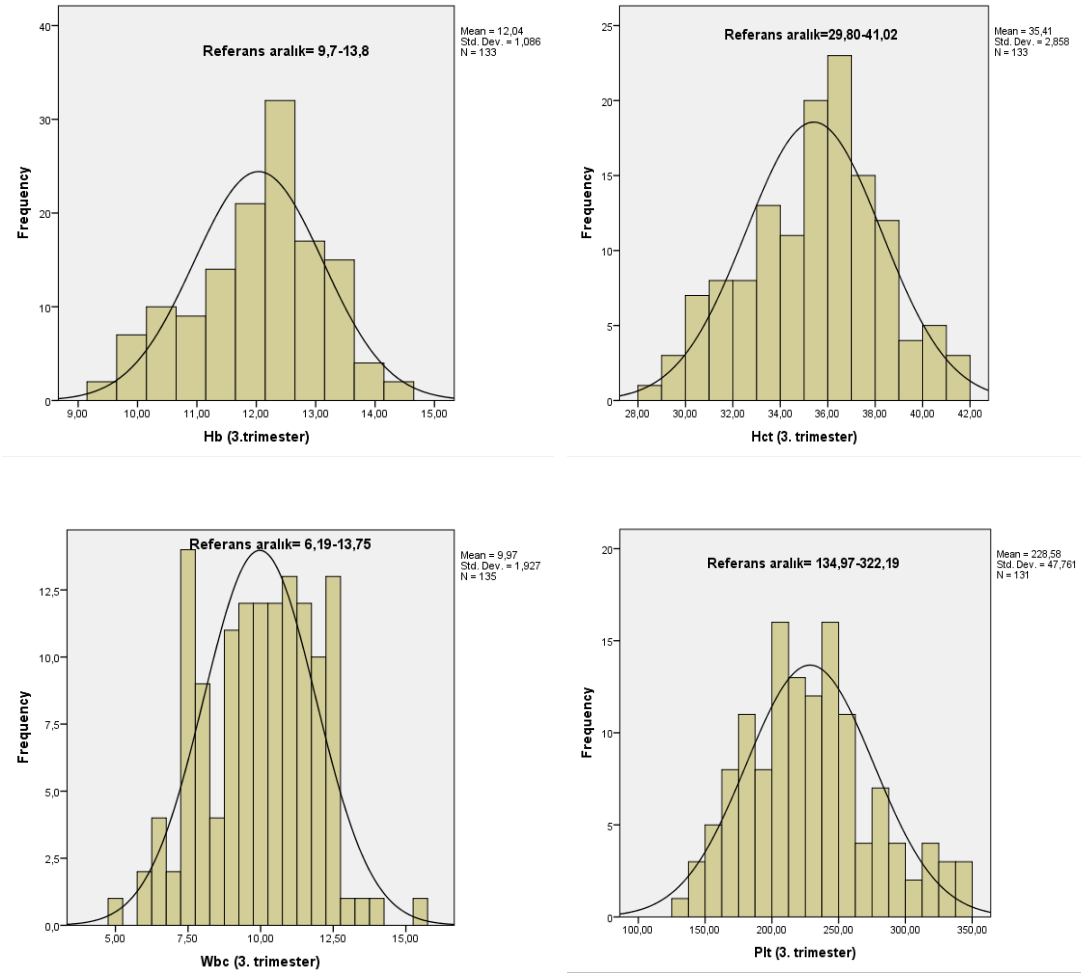
Na veri sayısı 126'ya düşmüştür. Na değeri için ortalama $136,88 \pm 1,4$ mEq/L, ortanca 137 mEq/L ve referans aralık 134-140 mEq/L olarak belirlenmiştir. Na için alt sınır $0,025 \times (n+1)$ formülünden 3,1 olarak hesaplanmış ve 3'e yuvarlanmış, üst sınır ise $0,975 \times (n+1)$ formülünden 123,8 olarak hesaplanmış ve 124'e yuvarlanmış, 3. değer alt sınır, 124. değer üst sınır olarak belirlenmiştir.

Diğer tüm parametreler de bu şekilde hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 6 ile sunulmuştur (Tablo 18, Şekil 30-33).

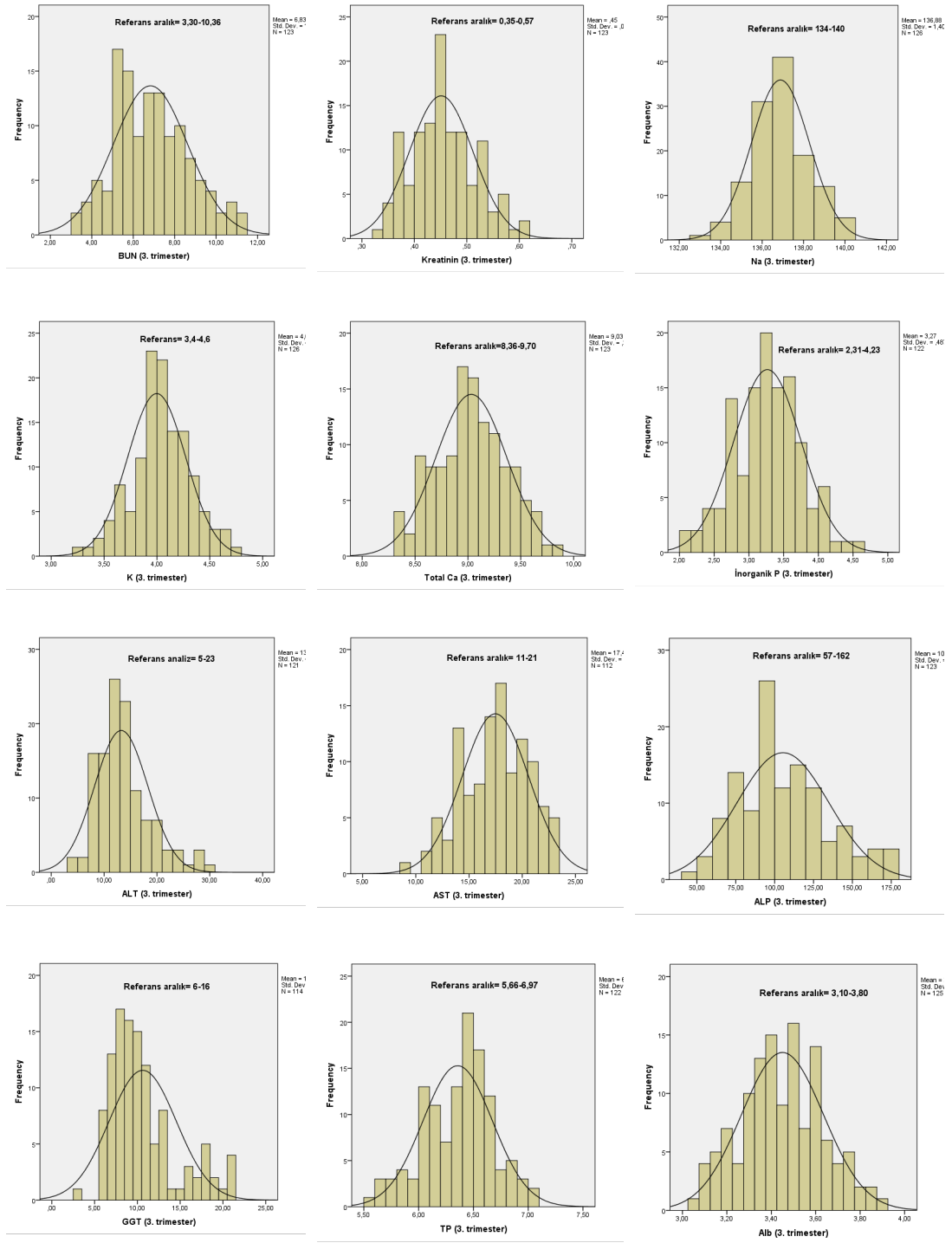
Tablo 18. Üçüncü Trimester İçin Referans Değerler

Parametreler	n	Ortalama	SS	Medyan	Min	Maks	%2,5	%97,5
3. trimester*								
Hb	135	12,04	1,09	12,3	9,4	14,6	9,7	13,8
Hct	135	35,41	2,86	35,8	28,7	41,6	29,80	41,02
WBC	135	9,97	1,93	10,1	5	15,4	6,19	13,75
PLT	135	228,58	47,76	226	136	344	134,97	322,19
BUN	125	6,83	1,8	6,7	3,2	11,4	3,30	10,36
Kreatinin	124	0,45	0,06	0,45	0,33	0,6	0,35	0,57
Na	126	136,88	1,4	137	133	140	134	140
K	126	4	0,28	4	3,3	4,7	3,4	4,6
Total Ca	125	9,03	0,34	9,02	8,31	9,82	8,36	9,70
İnorganik P	123	3,27	0,49	3,28	2,13	4,66	2,31	4,23
ALT	126	13,24	5,06	12	4	30	5	23
AST	126	17,47	3,13	18	9	23	11	21
ALP	126	105,33	29,56	100	49	178	57	162
GGT	126	10,62	3,94	10	3	21	6	16
TP	123	6,36	0,32	6,41	5,57	7,09	5,66	6,97
Alb	125	3,45	0,18	3,44	3,05	3,92	3,10	3,80
Total Bil	124	0,38	0,11	0,37	0,19	0,69	0,16	0,60
Direkt Bil	124	0,08	0,03	0,07	0,03	0,19	0,04	0,13
İnd Bil	124	0,29	0,09	0,28	0,03	0,56	0,11	0,47
aPTT	132	26,88	2,3	26,6	21,9	33,1	22,37	31,39
INR	133	0,94	0,05	0,95	0,85	1,05	0,86	1,01
Fibrinojen	131	408,05	85,06	409,62	202,45	616,72	241,33	574,77
D-Dimer	131	1,41	0,57	1,24	0,34	3,11	0,50	2,24
AT3	129	100,19	12,35	98,15	76,6	130,6	78,5	126,6
Prot C	129	100,04	18,52	98,4	48,1	140	63,74	136,34
Prot S	55	49,51	20,36	44,45	12,5	100,1	9,60	89,42

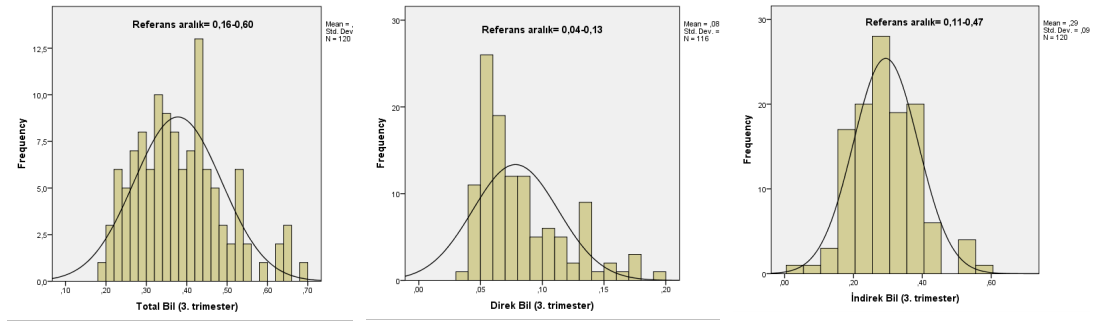
*Normal dağılım gösterenler koyu renk ile gösterilmiştir.



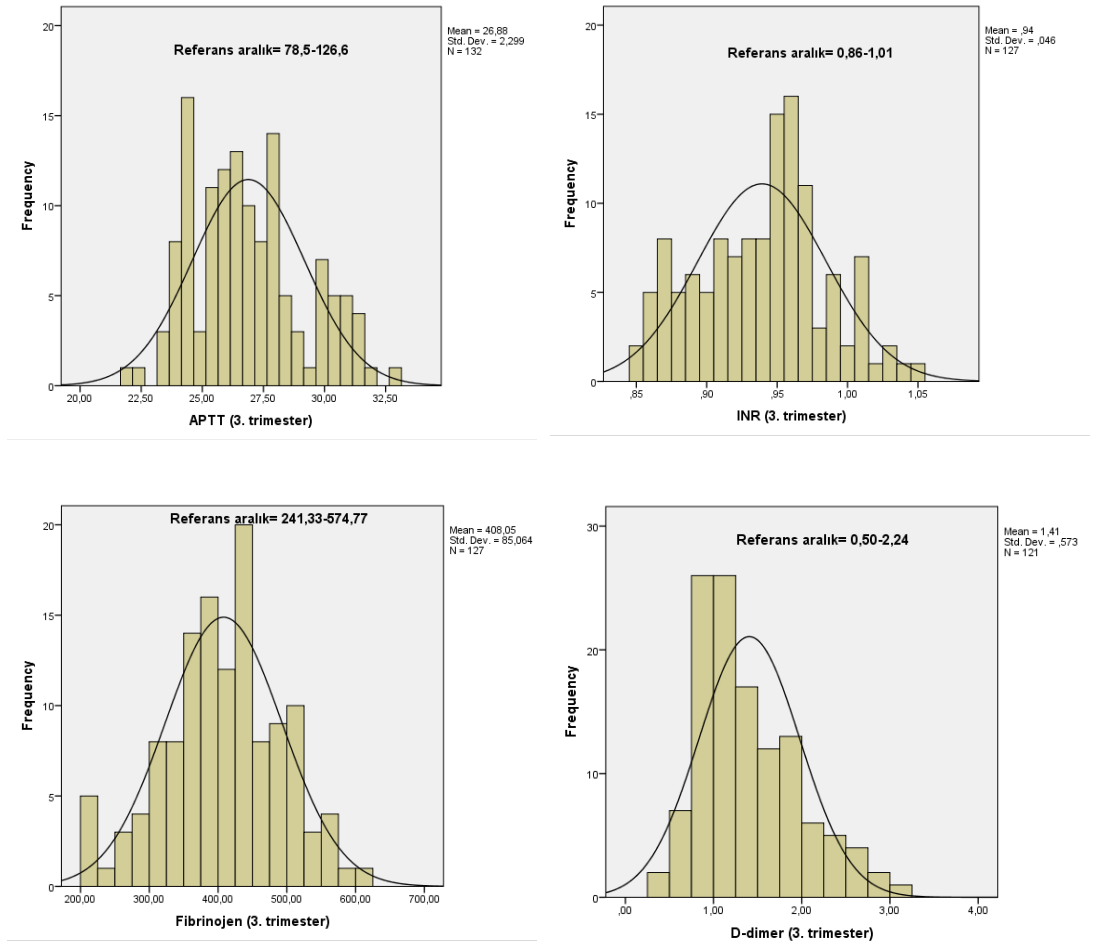
Şekil 29. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi (3. Trimester)



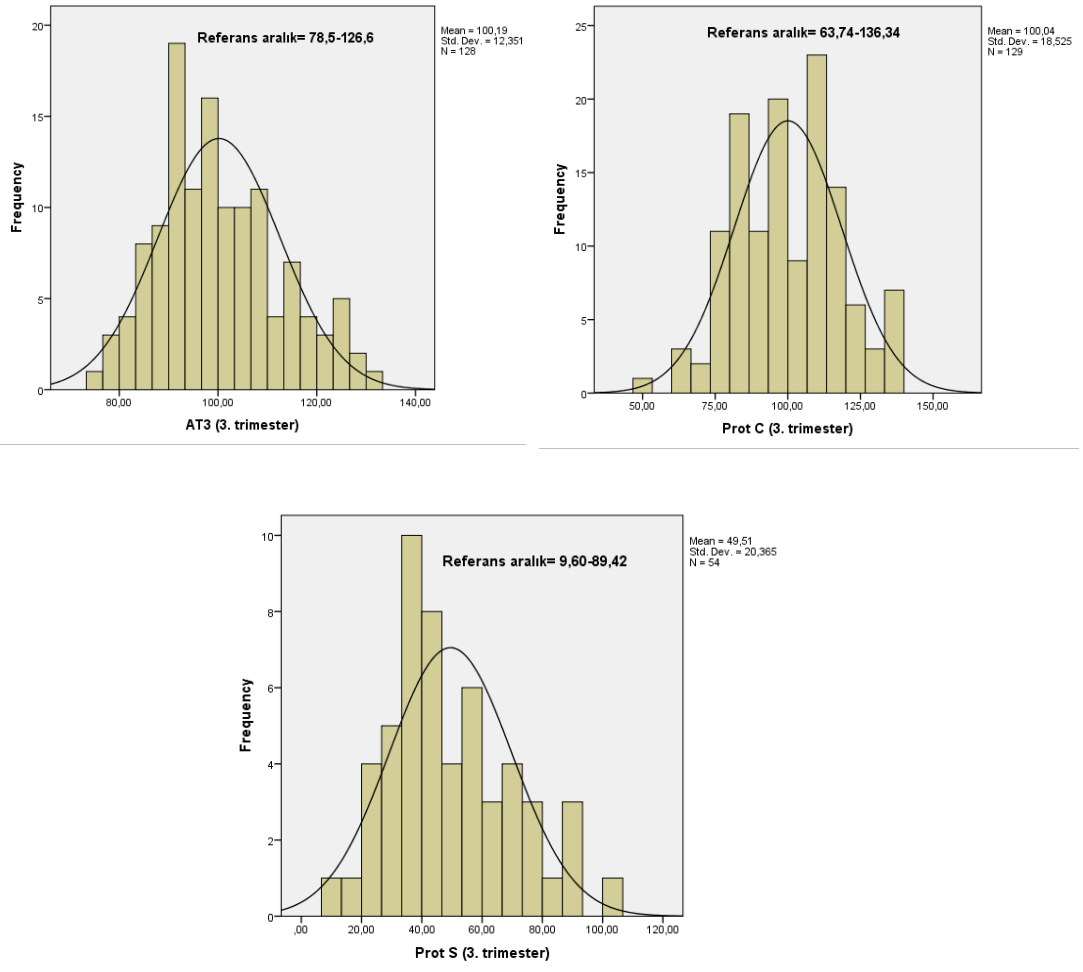
Şekil 30. Biyokimyasal Parametrelerin Referans Aralıklarının Değişimi (3. Trimester)



Şekil 30. Biyokimyasal Parametrelerin Referans Aralıklarının Değişimi (3. Trimester)
(Devamı)



Şekil 31. Koagülasyon parametrelerinin Referans Aralıklarının Değişimi (3. Trimester)



Şekil 32. ATIII, Prot C ve Prot S Referans Aralıklarının Değişimi (3.trimester)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran sağlıklı gebelerde tam kan, koagülasyon parametreleri, BFT ve KCFT değerlerinin gebelik sürecindeki değişiminin değerlendirilmesi ve popülasyona özgü referans aralıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kronik hastalığı olmayan, riskli gebelik takibi gerektirmeyen ve kliniğinizde 3 trimester takibi yapılmış 152 sağlıklı gebenin dosyalarının incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmamızda genel olarak değerlendirildiğinde Hb, Hct, PLT, BUN, ALT, TP, Alb ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca WBC, Na, ALP değerinde üçüncü trimestere doğru istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Kreatinin ortalama değerinde ilk trimesterde yükseklik diğer trimesterlerdeki kreatinin ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Total Bil, İnd Bil, Direkt Bil, GGT değerleri ikinci trimesterde azalıp, üçüncü trimesterde artmıştır. İkinci trimesterdeki azalış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p_{TB}=0.001$, $p_{DB}=0.032$, $p_{IB}=0.001$, $p_{GGT}=0.001$). Genel olarak değerlendirildiğinde üçüncü trimestere doğru INR ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Fibrinojen, D-dimer, ATIII, Prot C ve Prot S ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. aPTT ortalama değerinde ikinci trimesterde artış saptanmış olup, ikinci trimesterdeki bu yükseklik diğer trimesterdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda sağlıklı gebeler için belirlenen referans aralıklarında 1. trimester için Hb referans aralığı 11,12-14,76 mg/dl; Hct 32,5-41,9; WBC 4,67-12,83; PLT 151-361 olarak; koagülasyon parametrelerinin belirlenen referans aralıkları ise Fibrinojen için 197,71-469,81; D-dimer 0,19-1,06; aPTT 23,4-30,4; INR 0,88-1,07; AT3 77,66-116,12; Protein C 64,5-134,5 Protein S 64,2-134,5'dir. İkinci trimester için belirlenen referans aralıkları ise şu şekildedir: Hb 10,64-13,74 mg/dl; Hct 31,10-39,26; WBC 6,13-13,03; PLT 152-336; Fibrinojen 204,68-522,82; D-dimer 0,11-1,71; aPTT 23,2-29,6; INR 0,85-1,03; ATIII 79,29-120,79; Protein C 68,33-145,09; Protein S 16,4-97,9'dur. Üçüncü trimester için belirlenen referans aralıkları ise şu şekildedir: Hb 9,7-13,8 mg/dl; Hct 29,80-41,02; WBC 6,19-

13,75; PLT 134,97-322,19; aPTT 22,37-31,39; INR 0,86-1,01; Fibrinojen 241,33-574,77; D-dimer 0,50-2,24; ATIII 78,5-126,6; protein C 63,74-136,34; Protein S 9,60-89,42' dir.

Çalışmamızda Hb ve Hct için referans aralıkları değerlerine bakıldığında üçüncü trimestere doğru bir azalış mevcuttur; WBC değerlerinde ise artış söz konusudur. Hb değerlerinde ikinci trimesterden üçüncü trimestere geçerken olan düşüşün çok fazla olmaması gebelikte uygulanan rutin demir takviyesinin 20. hafta itibariyle başlamasından kaynaklı olduğu düşünülmüş olup, literatürle uyumlu bulunan bir bulgudur (87). Tam kan sayımı parametrelerinde genel olarak üçüncü trimesterde daha geniş referans aralıkları mevcuttur ve bu literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (88). Üçüncü trimesterde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin buna sebep olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada gebelerde Hb konsantrasyonunun 3. trimestere gelindiğinde 12.7 iken 11.3'e gerilediği gösterilmiştir ve bu çalışmadaki Hb konsantrasyonu ortalamalarındaki azalma bizim çalışmamıza göre daha fazladır; ancak bu çalışmada bölgede yaşayan tüm gebelerin sonuçları değerlendirilmiş, normal gebelik gibi bir tanımlama yapılmamıştır (89). Normal gebelik tanımlaması ile yapılan diğer çalışmalarda ise çalışmamız ile benzer sonuçlar bulunmuştur (54,55,90-92). Çalışmamızda üçüncü trimestere doğru lökosit sayısında bir artış söz konusudur. Lökositoz normal gebelik sürecinde beklenen fizyolojik bir değişikliktir (88). Çalışmamızda lökosit ortalamaları giderek artmakta aynı zamanda üst sınırdaki normal değerler içerisinde yer almaktadır ve Pakistan'da yapılan benzer bir çalışma ile sonuçları uyumludur (93).

Çalışmamızda trombosit sayısı ortalamalarında 3. trimestere doğru bir azalma söz konusudur ve üçüncü trimesterdeki trombosit değerleri diğer trimesterlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Özellikle üçüncü trimesterdeki bu düşüş literatürdeki bir çalışma ile uyumludur (93,94). Fakat trombosit sayısı ile ilgili yapılan bir derlemeye göre çalışmaların bazılarında gebelik sürecinde trombosit sayılarında düşme görülürken bazılarında değişim olmadığı bildirilmiştir ve bu nedenle bu konudaki çalışmaların artırılması gerektiği vurgulanmıştır (95). Bizim çalışmamız, trombosit sayısında düşme olan çalışmaları destekler nitelikte olmakla birlikte, trombosit sayıları hala erişkindeki normal sınırlar içerisinde ve bir trombositopeniden söz edemeyiz.

Çalışmamızda bulunan trombosit referans aralıkları değerleri özellikle ana kitaplara referans olan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir ancak literatürde ülkelere özgü değişiklikler de yer almaktadır. Örneğin Pakistan çalışmasında trombosit değerleri bizim referans değerlerimize göre her üç trimesterde de düşük bulunmuştur (93). Çin’de referans aralığı belirleme amacıyla yapılan çalışmada ise referans aralıkları literatürle uyumsuz şekilde yüksek bulunmuş fakat bu çalışma ile farklılığın nedeni ortaya koyulamamıştır (96). Bu da toplumlar arasında gebelik esnasında trombositlerin normal değerlerinin çok değişkenlik gösterdiğini destekler niteliktedir.

Antitrombin III aktivitesi ölçümleri açısından çalışmamızda ortalamalar trimesterler ilerledikçe bir artış olma eğilimindedir. Fakat uç değerlerin çıkarılması ile elde edilmiş referans aralığı hesabında bu artış gözlenmemiştir. Antitrombin III aktivitesi referans aralıkları birinci trimester için 77-116 bulunmuş olup bu değer ikinci trimesterde 79-120 iken, üçüncü trimesterde 78-126 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda Antitrombin III aktivitesinde gebelik esnasında gestasyonel hafta ile birlikte bir düşüş trendi olduğu gösterilmiştir (71,97,98). Bazı çalışmalarda ise Antitrombin III düzeylerinde gebelik esnasında bir değişim olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki ortalamaların literatürle uyumsuz bulunmasının ve bir artış varmış gibi gözükmesinin sebebi ortalamalarda hesaba katılan uç değerler olabilir ve bu değerlerin etkisi referans aralığı hesabında ortadan kalktığı için referans aralıkları literatürle benzer değerlerdedir (61). Ayrıca çalışmalarda Antitrombin III seviyesinde değişim olmama ya da azalma olma durumunun coğrafik ve etnik özelliklerden çok etkilendiği vurgulanmıştır (97). Fakat tüm bu farklılıklara rağmen Antitrombin III seviyesinin normal gebeliklerde yetişkin normal sayılabilecek referans aralıkları içerisinde kalmasından dolayı azalma ya da değişim olmamasının klinik önemi olmadığı da literatürde yer almaktadır (4).

Çalışmamızda D-dimer seviyeleri ortalamalarının trimesterler ilerledikçe arttığı bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda da normal gebelikte de D-dimer seviyelerinin her üç trimesterde arttığı ile ilgili bulgular mevcuttur (99,100). Bizim çalışmamızda özellikle üçüncü trimesterde D-dimer referans aralıkları literatüre göre yüksek bulunmuştur. D-dimer duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir test olduğu için klinikte kullanım alanı daha çok tromboembolik olayı dışlamak içindir, tek başına

tromboemboli tanısı koyduramaz (101). Bu nedenle üst sınır yüksekliklerinin ciddi farklar olmadığı sürece klinik anlamda çok büyük bir etkisi olmayacaktır.

Fibrinojen düzeylerinin gebelik dönemleri boyunca artışı beklenmektedir ve bizim çalışmamızda da üçüncü trimestere doğru fibrinojen değerleri artmıştır (61,102). Referans aralıkları ise literatüre göre biraz daha küçük değerlerde olmakla birlikte trimesterler ilerledikçe referans aralığı değeri de artmaktadır. Ayrıca literatürde referans aralıklarında azalma olan çalışmalarda mevcuttur (71,103,104). Küçük değerlerin sebebi çalışmalardaki normal gebelik tanımlamalarının farklılığından kaynaklanması veya gebelerin sigara içme durumu da fibrinojen değerlerini etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda Protein C aktivitesi ortalamaları 1. trimesterden ikinci trimestere geçerken arttığı, üçüncü trimestere geçildiğinde ise azaldığı görülmüştür. Bu konuda literatürde farklı çalışmalar vardır, Fu ve arkadaşlarının Çinli popülasyonda yaptığı çalışmada Protein C aktivitesinin trimesterler ilerledikçe arttığını bulmuş, fakat yine aynı Çin popülasyonunda da yapılan benzer bir çalışmada ise Protein C aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (97,105). Aynı zamanda literatürde gebelik sürecinde gebelik öncesi döneme göre Protein C miktarının değişmediği ile ilgili yayınlar mevcuttur (78). Hem bizim hem de diğer çalışmalarda mevcut olan bu farklı bulgulara Protein C miktarı gibi parametrelerin kişilerin sigara içme durumu, hayat tarzı değişiklikleri, coğrafya, etnik köken ve yeme içme davranışları etkili olmuş olabilir. Aynı zamanda araştırmalardaki hasta seçiminde ortaya çıkmış bias, laboratuvarla ilgili durumlar veya bilinmeyen sebeplerde literatürdeki bu tamamen farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Protein S daha önceki çalışmalarda gebelik sürecinde trimesterler ilerledikçe özellikle serbest formunda düşüş olmakla birlikte total Protein S miktarında da düşüş görülmektedir (26,27,78,106–110). Literatürün aksine bizim çalışmamızda Protein S düzeyleri trimesterler ilerledikçe artıyormuş gibi gözükmektedir. Ayrıca çalışmamızda bulduğumuz Protein S referans değerleri de kaynak kitaplar ve çalışmalara göre daha farklı ve uyumsuzdur. Bu durumun normalde çalışmaya dahil edilen 125 hasta var iken, laboratuvara yollanan kanlarda hemoliz vb. nedenlerle 3 trimester Protein S

ölçümü yapılabilen sadece 28 hasta olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde INR değerinin genellikle 3. Trimesterde 0.9'un altında olduğu gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise trimesterler arasında istatistiksel anlamlı fark olsa da genellikle INR değerinin ortalama 0.9 olduğu gösterilmiştir.

Literatürde bazı çalışmalarda aPTT değerlerinin gebelik sürecinde değişim göstermediği bulunmuşken, bazı çalışmalarda da üçüncü trimestere ilerledikçe aPTT değerlerinde azalma olduğu bulunmuştur (70–72). Bizim çalışmamızda aPTT ortalamaları istatistiksel anlamlı çıkmış olsa da bir artış ya da azalma trendi olduğu söylenemez. İkinci trimesterde ilk trimestere göre yüksek çıkmışken, üçüncü trimesterde ilk trimesterde tekrar düşmüştür.

Üre ve kreatinin değerleri gebeliğin son döneminde ilk trimestere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca Na trimesterler ilerledikçe anlamlı artıyor gibi gözükse de referans aralığı değerlerine bakıldığında ikinci ve üçüncü trimesterde 134-140 mEq/L olarak hesaplanmış bu sonuç da normal erişkine göre bir miktar düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum gebelik sürecinde ortaya koyulan osmalalite düşüklüğü ile açıklanabilir (111).

Çalışmamızda ALT değerleri üçüncü trimestere doğru istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, AST değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde 3. trimesterde AST yüksekliği olan çalışmalar da vardır fakat özellikle gebe olmayanlarla kıyaslayan bir çalışmada AST açısından fark bulamamıştır (112,113). ALT açısından ise çalışmalarda trimesterler ilerledikçe artış olabildiği ile ilgili çalışmalar vardır (114,115). Yine bir çalışmada ALT değerlerinde değişimin normal sınırlar içerisinde olduğu ve istatistiksel bir anlam ifade etmediği bulunmuştur (116). Çalışmalardaki bu farklılıkların hasta seçim aşamasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda GGT 2. ve 3. trimesterde ilk trimestere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu durum bir azalma trendi şeklinde olmasa da GGT'nin benzer şekilde çalışmalarda trimesterler ilerledikçe düştüğü ile ilgili yayınlar mevcuttur. GGT'nin normal kaldığı ile ilgili de yayınlar

mevcut olmakla birlikte bu çalışmaların normal kontrolle karşılaştırma yapmadan bu sonuçlara vardığı gözlenmiştir (117,118). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrollerle gebelik öncesi ve gebelik dönemleri karşılaştırılmamış olsa da sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapan çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda bilirubin seviyelerinin gebelik ilerledikçe düştüğü gözlenmiştir, bizim çalışmamızda da 2 ve 3. trimesterlerde gebelik başlangıcına göre bilirubinler anlamlı olarak daha düşüktür ve bulgumuz literatürle uyumludur (119,120).

Gebelik mevcut haliyle tromboemboli açısından yatkınlık oluştururken, obez (BMI>30) ve aşırı kilolu gebelerde prokoagülan aktivite daha da artmakta ve tromboemboli riski daha fazla olmaktadır (121). Bizim çalışmamızda BMI ile fibrinojen düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuş, bir de Protein C ilk trimesterde anlamlı zayıf korele bulunmuştur. Literatürle bu farklılığın sebebi olarak çalışmamıza kabul edilen hastaların sağlıklı gebe kategorisinde olmasından dolayı, değişikliklerin daha çok gözlenebileceği obez bireylerin riskli gebe kategorisinde kalmış olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yaş ile 1. trimester ve 3.trimesterde Protein C seviyesi arasında istatistiksel anlamlı zayıf bir korelasyon var iken; gravida, parite ve yaş ile INR değerlerinde zayıf negatif bir korelasyon vardır. Gravidanın ve paritenin çok yüksek oluşu gebenin risk durumunu artıracığından ve çalışmamıza bu hastalar dahil edilmediğinden parametreler arası ilişki tam olarak ortaya koyulamamış ve bazı parametrelerde ilk trimesterde anlamlı zayıf bir korelasyon var gibi gözükse de sonra anlamsızlaşmış olabilir. Bu konunun yeni çalışmalarla desteklenerek daha derin aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızda gebelerde hamilelik boyunca kilo değişimi $12,4 \pm 4,1$ olmuştur, literatürde de gebelerin 12 ile 26 kilo arasında bir kilo artışı olduğu yer almaktadır (122). Bulgumuz sağlıklı gebelik açısından literatürle uyumludur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, artma ve azalma trendleri açısından hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak daha sağlıklı sonuçlar doğurabilirdi; fakat yine de popülasyonumuz için laboratuvar değerleri bilindiğinden yorum yapılabilmiştir. Ayrıca hastalarımızın değerlendirilmesinde oluşan bazı aksaklıklardan dolayı Protein S aktivitesinin, yalnızca 28 gebede 3 trimestere ait değerleri ölçülebildiğinden bu parametre ile ilgili sağlıklı bir sonuç ortaya koyulamamıştır.

Sağlıklı gebe olarak seçilen kişiler tüm çalışmalarda farklılık göstermesine rağmen zaten çalışmamız sağlıklı gebeliğin referans değerleri olduğu için herhangi bir seçime dayalı bias yapılmamıştır. Yine de çalışmamız trimesterlere ait referans aralıkları açısından rehber oluşturabilecek bir sonuca ulaşmıştır.

6. SONUÇ

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişikliklerin sonucu olarak kan parametrelerinde de değişimler olmaktadır. Bizim çalışmamızda da kan parametrelerinin bu değişimi ortaya koyulmuştur. Hb, Hct, PLT, BUN, ALT, TP, Alb ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken; WBC, Na, ALP değerlerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenmiştir. Kreatinin ortalama değerinde ikinci trimesterde azalma, üçüncü trimesterde artma gözlenmiştir. Birinci trimesterdeki yükseklik, diğer trimesterlerdeki kreatinin ortalama değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin ve GGT değerleri ikinci trimesterde azalıp, üçüncü trimesterde artmıştır. İkinci trimesterdeki azalış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. K, AST değerlerinde trimesterlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Hb, Hct, PLT, BUN, ALT, TP, Alb, WBC, ALP ile ilgili değişiklikler genel olarak literatürle uyumludur.

Üçüncü trimestere doğru INR ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken; Fibrinojen, D-dimer, ATIII, Prot C ve Prot S ortalama değerlerinde üçüncü trimestere doğru artış gözlenmiştir. aPTT ortalama değerinde ikinci trimesterde artış ve üçüncü trimesterde azalış saptanmıştır. İkinci trimesterdeki bu yükseklik, diğer trimesterlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. aPTT ile ilgili literatürde net kanı yer almamakta ve bazı çalışmalarda artış veya azalma trendleri olmasına rağmen çalışmamızda bir artış veya azalma trendi bulunmamaktadır. INR, fibrinojen ve D-dimer ile ilgili değişimler genel olarak literatürle benzerlik göstermektedir. Protein C düzeylerindeki değişimin de literatürde toplumlar arası çok fazla değişiklik göstermesinden dolayı bulduğumuz sonucun bizim toplumumuz açısından önemli olduğunu söyleyebiliriz. Protein S düzeylerinde ise literatürdeki azalmanın aksine trimesterler ilerledikçe bir artış trendi varmış gibi gözükmesinin yöntemsel sebeple olabileceği çalışmamızda açıklanmıştır.

Çalışmamızın literatür açısından en önemli katkısı popülasyonumuza ait her üç trimestere ait gebelerdeki kan parametrelerinin referans değerleri belirlenmiştir. Belirlenen bu referans değerleri ve trimesterlere göre izlenen değişimler ileride kliniğimizdeki gebe takiplerinde bize yol gösterecektir ve klinik kullanım açısından

rehber niteliği taşımaktadır. Bu bakımdan gebelik sırasında oluşan anlamlı patolojik değişikliklerden bahsederken bu bulguların göz önüne alınması daha rasyonel bir yaklaşım sağlayacaktır.

Bununla birlikte pek çok toplum açısından gebelik sürecinde kan parametrelerinin normal değerleri değerken olabildiği için, bizim toplumumuzda da çalışmamıza ek olarak yapılacak çalışmalarla bölgeler arası farklılıklar da daha net ortaya koyulabilecektir. Ayrıca toplumlar arasında yaşam biçimi, ırk gibi nedenlerden etkilenen parametreler için çalışmaların artırılması ile konunun aydınlatılması gerekmektedir. Böylece bu parametrelerin klinikte kullanımı da daha kolay olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Gary A. Dildy III KMA. Maternal Physiology. In: Gabbe, Steven G, editors. Obstetrics: Normal and problem Pregnancies. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 38.
2. Huisman A, Aarnoudse JG, Huisjes HJ, Fidler V, Zijlstra WG, Heuvelmans JHA, vd. Whole blood viscosity during normal pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* .1987;94(12):1143-9.
3. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. Nisan 2003;29(2):125-30.
4. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mayıs 1997;73(1):31-6.
5. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. Ekim 2004;11(7):438-48.
6. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 01 Aralık 2012;7(12):2073-80.
7. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci J Virtual Libr*. 01 Ocak 2007;12:2425-37.
8. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. *Obstet Med*. Aralık 2018;11(4):160-70.
9. Cattozzo G, Calonaci A, Albeni C, Guerra E, Franzini M, Ghezzi F, vd. Reference values for alanine aminotransferase, α -amylase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase and lactate dehydrogenase measured according to the IFCC standardization during uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. Ekim 2013;51(10):e239-241.
10. Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, Quintero MD, Ocete-Hita E, Muñoz de Rueda P, vd. Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Aralık 2005;193(6):2010-6.
11. Adamson JW, Finch CA. Hemoglobin function, oxygen affinity, and erythropoietin. *Annu Rev Physiol*. 1975;37:351-69.
12. Billett HH. Hemoglobin and Hematocrit. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 04 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>

13. Blumenreich MS. The White Blood Cell and Differential Count. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 04 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK261/>
14. Stiff PJ. Platelets. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 04 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK262/>
15. Malok M, Titchener EH, Bridgers C, Lee BY, Bamberg R. Comparison of two platelet count estimation methodologies for peripheral blood smears. *Clin Lab Sci J Am Soc Med Technol.* 2007;20(3):154-60.
16. François P, Verstraeten L, Dinant JP. [The physiology of hemostasis: plasma and tissue factors in coagulation and fibrinolysis]. *J Pharm Belg.* Ağustos 1989;44(4):308-14.
17. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* Ocak 2013;93(1):327-58.
18. Brandt JT. Current concepts of coagulation. *Clin Obstet Gynecol.* Mart 1985;28(1):3-14.
19. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proc.* Temmuz 2007;82(7):864-73.
20. Rudasill SE, Liu J, Kamath AF. Revisiting the International Normalized Ratio (INR) Threshold for Complications in Primary Total Knee Arthroplasty: An Analysis of 21,239 Cases. *J Bone Joint Surg Am.* 20 Mart 2019;101(6):514-22.
21. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* Eylül 2014;34(3):453-77.
22. Collen D, Stump DC, Gold HK. Thrombolytic Therapy. *Annu Rev Med.* Şubat 1988;39(1):405-23.
23. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 26 Mart 2009;113(13):2878-87.
24. Marder VJ, Zareba W, Horan JT, Moss AJ, Kanouse JJ. Automated latex agglutination and ELISA testing yield equivalent D-dimer results in patients with recent myocardial infarction. THROMBO Research Investigators. *Thromb Haemost.* Kasım 1999;82(5):1412-6.

25. Raber MN. Coagulation Tests. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 05 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK265/>
26. Walker FJ. Protein S and the Regulation of Activated Protein C. *Semin Thromb Hemost.* Nisan 1984;10(2):131-8.
27. Dahlbäck B. Protein S and C4b-Binding Protein: Components Involved in the Regulation of the Protein C Anticoagulant System. *Thromb Haemost.* 1991;66(7):49-61.
28. Crooks MG, Hart SP. Coagulation and anticoagulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* Eylül 2015;24(137):392-9.
29. Vroon DH, Israili Z. Aminotransferases. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 04 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425/>
30. Sakagishi Y. [Alanine aminotransferase (ALT)]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* Mayıs 1995;53(5):1146-50.
31. Vroon DH, Israili Z. Alkaline Phosphatase and Gamma Glutamyltransferase. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 10 Nisan 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK203/>
32. Center SA, Baldwin BH, Dillingham S, Erb HN, Tennant BC. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities in hepatobiliary disease in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 01 Mart 1986;188(5):507-10.
33. Wolf PL. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med.* Ekim 1978;102(10):497-501.
34. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci.* Aralık 1988;33(12):1601-14.
35. Rosalki SB. Gamma-Glutamyl Transpeptidase. İçinde: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 1975 [a.yer 23 Nisan 2022]. s. 53-107. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242308602486>
36. Maksane SN, Dandekar SP, Shukla A, Bhatia S. Hepatic Enzyme's Reference Intervals and Their Modulating Factors in Western Indian Population. *Indian J Clin Biochem IJCB.* Mart 2016;31(1):108-16.
37. Finlayson JS. Albumin Products. *Semin Thromb Hemost.* 1980;6(2):85-120.

38. BUSHER JT. Serum albumin and globulin. Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations, 1990, 3: 497-499.
39. Lyman JL. Blood urea nitrogen and creatinine. Emerg Med Clin North Am. Mayıs 1986;4(2):223-33.
40. HOSTEN AO. BUN and creatinine. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition, 1990.
41. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Kasım 1982;2(3):337-46.
42. Maltz E, Silanikove N. Kidney function and nitrogen balance of high yielding dairy cows at the onset of lactation. Journal of Dairy Science, 1996, 79.9: 1621-1626.
43. Rastegar A. Serum Potassium. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990
44. Wright FS, Giebisch G. Renal potassium transport: contributions of individual nephron segments and populations. Am J Physiol. Aralık 1978;235(6):F515-527.
45. Külpmann, WR. Determination of electrolytes in serum and plasma. Wiener Klinische Wochenschrift. Supplementum, 1992, 192: 37-41.
46. Zettle RM, West ML, Josse RG, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. Renal potassium handling during states of low aldosterone bio-activity: a method to differentiate renal and non-renal causes. Am J Nephrol. 1987;7(5):360-6.
47. Ross MG , Ervin MG. Fetal Development and Physiology. In: Gabbe, Steven G, editör. Obstetrics: Normal and problem Pregnancies. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 26-38.
48. Cunningham FG, editör. Embriogenesis and Fetal Development Chapter 7. İçinde: Williams obstetrics. 25th edition. New York: McGraw-Hill; 2018. s. 124.
49. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. Obstet Gynecol. 01 Mayıs 2001;97(5, Part 1):669-72.
50. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 01 Eylül 2012;28(3):144-6.
51. Hytten FE, Paintin DB. Increase in plasma volume during normal pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1963;70:402-7.

52. Gibson HM. Plasma volume and glomerular filtration rate in pregnancy and their relation to differences in fetal growth. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* Aralık 1973;80(12):1067-74.
53. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Şubat 1972;112(3):440-50.
54. Taylor DJ, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy: iron induced macrocytosis. *Br J Obstet Gynaecol.* Ekim 1976;83(10):760-7.
55. Milman N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Şubat 2000;79(2):89-98.
56. Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Ocak 2008;136(1):16-9.
57. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* Aralık 2009;114(6):1326-31.
58. Jensen JD, Wiedmeier SE, Henry E, Silver RM, Christensen RD. Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multihospital health care system. *Am J Perinatol.* Eylül 2011;28(8):597-604.
59. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* Ocak 2000;95(1):29-33.
60. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Şubat 1983;61(2):238-40.
61. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* Nisan 2010;103(4):718-27.
62. Hansen AT, Andreasen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* Nisan 2011;71(2):173-6.
63. Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol.* Kasım 2002;81(11):611-5.
64. James AH, Brancazio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* Mart 2005;3(3):187-97.

65. McLean KC, Bernstein IM, Brummel-Ziedins KE. Tissue factor–dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Ağustos 2012;207(2):135.e1-135.e6.
66. Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi F, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia*. Mart 2014;20(2):e144-8.
67. Nakamura Y, Abbott R, Hasuo Y, Takeshita T, Nishimura K, Shinagawa S. Fibrinogen and its fraction during pregnancy and puerperium. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1984;5(3):110-2.
68. Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Akaishi R, Kojima T, Minakami H. Fibrinogen levels in the late stage of twin pregnancy. *Thromb Res*. Şubat 2015;135(2):318-21.
69. Nieuwenhuizen W. Biochemistry and measurement of fibrinogen. *Eur Heart J*. Mart 1995;16 Suppl A:6-10; discussion 10.
70. Liu J, Yuan E, Lee L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy. *Clin Chim Acta*. Ocak 2012;413(1-2):258-61.
71. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, vd. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. Ağustos 2017;156:82-6.
72. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Nisan 2005;119(2):185-8.
73. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3561675.
74. Gutiérrez García I, Pérez Cañadas P, Martínez Uriarte J, García Izquierdo O, Angeles Jódar Pérez M, García de Guadiana Romualdo L. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest*. 18 Ağustos 2018;78(6):439-42.
75. Eguchi K, Mitsui Y, Yonezawa M, Oguni N, Hiramatsu Y. Changes of hemorheologic properties during normal human pregnancy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. Mart 1993;19(1):109-14.
76. Manten GTR, Franx A, Sikkema JM, Hameeteman TM, Visser GHA, de Groot PG, vd. Fibrinogen and high molecular weight fibrinogen during and after normal pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(1):19-23.
77. Adler G, Duchinski T, Jasinska A, Piotrowska U. Fibrinogen fractions in the third trimester of pregnancy and in puerperium. *Thromb Res*. 15 Mart 2000;97(6):405-10.

78. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Ocak 1995;172(1 Pt 1):147-50.
79. Fried AM, Woodring JH, Thompson DJ. Hydronephrosis of pregnancy: a prospective sequential study of the course of dilatation. *J Ultrasound Med.* Haziran 1983;2(6):255-9.
80. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Haziran 2007;21(3):439-50.
81. Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The Kidney and Hypertension in Pregnancy: Twenty Exciting Years. *Semin Nephrol.* 01 Mart 2001;21(2):173-89.
82. Stanton SL, Kerr-Wilson R, Harris VG. The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* Ekim 1980;87(10):897-900.
83. Clapp JF, Stepanchak W, Tomaselli J, Kortan M, Faneslow S. Portal vein blood flow-effects of pregnancy, gravity, and exercise. *Am J Obstet Gynecol.* Temmuz 2000;183(1):167-72.
84. Wright DJ, Biddulph L, Rinsler MG. Serum Albumin and the Specificity of Free Tri-Iodothyronine as a Test for Hypothyroidism. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* Mayıs 1989;26(3):233-7.
85. Cunningham FG, editör. İçinde: Williams obstetrics. 25th edition. New York: McGraw-Hill; 2018. s. 68.
86. Polat H. Bazı Biyokimyasal Testlerin Referans Aralık Belirleme Çalışması [Doktora Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2014.
87. Balloch AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol.* 28 Haziran 2008;15(1):7-14.
88. Fleming AF. 1 - Haematological Changes in Pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol.* 01 Ağustos 1975;2(2):269-83.
89. Churchill D, Nair M, Stanworth SJ, Knight M. The change in haemoglobin concentration between the first and third trimesters of pregnancy: a population study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 16 Ekim 2019;19(1):359.
90. Paintin DB, Thomson AM, Hytten FE. Iron and the haemoglobin level in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1966;73:181-90.
91. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Temmuz 1996;88(1):33-9.

92. Morgan EH. Plasma-iron and haemoglobin levels in pregnancy. The effect of oral iron. *Lancet Lond Engl.* 07 Ocak 1961;1(7167):9-12.
93. Karim SA, Khurshid M, Rizvi JH, Jafarey SN, Rizwana I. Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *JPMA J Pak Med Assoc.* Nisan 1992;42(4):86-7.
94. Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol.* 01 Ekim 1975;28(10):812-3.
95. Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol.* Kasım 2017;92(11):1224-32.
96. Shen C, Jiang YM, Shi H, Liu JH, Zhou WJ, Dai QK, vd. A prospective, sequential and longitudinal study of haematological profile during normal pregnancy in Chinese women. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Mayıs 2010;30(4):357-61.
97. Fu M, Liu J, Xing J, Dai Y, Ding Y, Dong K, vd. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep.* 27 Ocak 2022;12:1519.
98. Wang W, Long K, Deng F, Ye W, Zhang P, Chen X, vd. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women. *J Clin Lab Anal.* 05 Şubat 2021;35(4):e23724.
99. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, vd. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 01 Haziran 1995;78(5):399-405.
100. Francalanci I, Comeglio P, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, vd. D-dimer plasma levels during normal pregnancy measured by specific ELISA. *Int J Clin Lab Res.* 1997;27(1):65-7.
101. Siennicka A, Kłysz M, Chełstowski K, Tabaczniuk A, Marcinowska Z, Tarnowska P, vd. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors—A Pilot Study. *BioMed Res Int.* 27 Mayıs 2020;2020:1-12.
102. Réger B, Péterfalvi Á, Litter I, Pótó L, Mózes R, Tóth O, vd. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res.* Nisan 2013;131(4):e183-7.
103. Jin Y, Lu J, Jin H, Fei C, Xie X, Zhang J. Reference intervals for biochemical, haemostatic and haematological parameters in healthy Chinese women during early and late pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 24 Mayıs 2018;56(6):973-9.

104. Gong JM, Shen Y, He YX. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period. *J Clin Lab Anal.* Kasım 2016;30(6):912-7.
105. Ho P, Ng C, Rigano J, Tacey M, Smith C, Donnan G, vd. Significant age, race and gender differences in global coagulation assays parameters in the normal population. *Thromb Res.* Haziran 2017;154:80-3.
106. Cheng DW. [Evaluation of plasma protein S in pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* Temmuz 1989;24(4):217-9, 252.
107. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* Ekim 1986;68(4):881-5.
108. Gruel Y., Moalic P., Durouchet E., Guerois C., Delahousse B., & Leroy J.. Levels of total and free protein S during normal and pathological pregnancy and in post-partum. *Thrombosis and Haemostasis.*1987; 58(05), 1482.
109. Cheng, D. W. Evaluation of plasma protein S in pregnancy. *Zhonghua fu Chan ke za zhi*, 1989, 24.4: 217-9, 252.
110. Malm J, Laurell M, Dahlbäck B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol.* Nisan 1988;68(4):437-43.
111. Shakhmatova EI, Osipova NA, Natochin YuV. Changes in osmolality and blood serum ion concentrations in pregnancy. *Hum Physiol.* Ocak 2000;26(1):92-5.
112. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, vd. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology Baltim Md.* Mayıs 1996;23(5):1030-4.
113. Bacq, Yannick. The liver in normal pregnancy. *Madame Curie bioscience database [internet]*, 2013.
114. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol.* Haziran 2008;115(7):874-81.
115. Meade BW, Rosalki SB. Serum Enzyme Activity In Normal Pregnancy And The Newborn. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* Ağustos 1963;70:693-700.
116. Guarino M., Cossiga V., Morisco F. . The interpretation of liver function tests in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.*2020; 44, 101667.
117. Salgó L, Pál A. Variation in Some Enzymes in Amniotic Fluid and Maternal Serum during Pregnancy. *Enzyme.* 1989;41(2):101-7.

118. Walker FB, Hoblit DL, Cunningham FG, Combes B. Gamma Glutamyl Transpeptidase in Normal Pregnancy. *Obstet Gynecol.* Mayıs 1974;43(5):745-9.
119. Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* Mart 2009;22(3):274-83.
120. Morris ED, Murray J, Ruthven CR. Liquor bilirubin levels in normal pregnancy: a basis for accurate prediction of haemolytic disease. *Br Med J.* 06 Mayıs 1967;2(5548):352-4.
121. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Haziran 2009;36(2):285-300.
122. Rössner S. Weight gain in pregnancy. *Hum Reprod.* 01 Ekim 1997;12(suppl_1):110-5.