

GEBELİK VE KAN HASTALIKLARI

Pervin TOPÇUOĞLU*, Muhit ÖZCAN*

Gebelik esnasında fizyolojik olarak esas değişiklik plazma hacminin artışı ile ilişkilidir. Plazma hacminde artış gestasyonun 6-24.haftaları arasında meydana gelir. Yirmi-dördüncü haftadan sonra plazma hacmi artmasına rağmen, bu artış daha yavaştır. Plazma hacmindeki artış fetusun ağırlığı ile orantısal olarak % 40-60 arasında değişir. Beraberinde eritrosit kitlesi de % 20-50 oranında artarak gebelik esnasında hematokrit düzeyinin % 30-32'lerde olmasını sağlar (1). Eritropoez, ilk trimestrde, gebe olmayan kadınlardaki ile benzerdir; 2. ve 3.trimestrde hızı artar (2). Diğer bir durum ise gebelik ilerledikçe tromboza eğilim olmasıdır (3). Tromboza eğilimin plasentanın ayrılmasını doğum esnasında kolaylaştırdığına inanılır. Ayrıca diğer bir değerlendirilmesi gereken durum hematolojik malign hastalıklar olup, en uygun yaklaşımın ne olduğuna karar vermek önemlidir.

Bu derlemede:

- 1-Anemi
- 2-Trombositopeni
- 3-Gebelikte Hemostatik Sistemde Değişiklikler
- 4-Gebelikte tromboza yaklaşım
- 5-Kalıtsal Kanama bozuklukları
- 6-Hematolojik malign hastalıklardan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

I. Gebelikte Anemi

Gebelikte fizyolojik değişiklikler nedeni ile normal hemoglobin ve hematokrit değerleri azaldığı için, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Gebelik Nutrisyon Araştırma Sistemi gebe kadınlarda hemoglobin ve hematokrit için yeni eşik değerler önermiştir (1) (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütüne göre (DSÖ) gebelikte anemi sıklığını geliştirmekte olan ülkelerde % 35-75 ve gelişmiş olan ülkelerde % 18 civarındadır. Aneminin hem anne hem de fetus üzerine etkileri hafif ile şiddetli düzeyler arasında değişebilir. Ayrıca erken doğum ve düşük doğum ağırlığına eşlik edebilir. Aneminin gebe kadındaki bulguları gebe olmayan kadınlardaki ile aynıdır: Taşikardi, solukluk, taşipne, glossit, halsizlik, parestezi ve başağrısı. Gebe kadında hemoglobin düzeyinin 7gr/dl'nin altında olması önemli maternal ve fetal komplikasyonlara eşlik edebilir. Bu düzeyde, doku

oksijenasyonu azalır ve yüksek atımlı kalp yetmezliği gelişebilir. Fetus üzerine maternal aneminin etkileri annedeki etkileri kadar kesin değildir. Bazı çalışmalarda maternal aneminin erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına eşlik ettiği ileri sürülmüştür. Buna göre, erken doğum riski (37.haftadan önce) 1.veya 2.trimestrdeki anemi ile artar. Üçüncü trimestrde anemi ciddi bir risk faktörü olarak görülmez. Ancak bu durumun tam tersi olarak 2.veya 3.trimestrde yüksek hematokrit (>40) düzeyi olan gebeliklerde de erken doğum görülebilir.

Gebelikte anemi DSÖ tarafından hemoglobin değerinin 11 g/dl altında olması olarak tanımlanmıştır (DSÖ 1992, DSÖ 2001) (4). Anemi hemoglobin değerlerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç kategoride derecelendirilir. Ancak bu değerlendirmelerde kullanılan aralıklar çalışmalara göre değişir. DSÖ önerisine göre (2001) 1) Hafif anemide, Hb 10-10,9 g/dl; 2) Orta şiddette anemide, Hb 7-9,9g/dl; 3) Ağır anemide, Hb < 7g/dl'dir.

Aneminin en sık nedeni demir eksikliği ve vitamin eksikliğidir (folat ve vitamin B12 eksikliği) (1). Diğer nedenleri arasında kemik iliği baskılanması, hemolitik anemi (immün ve immün olmayan mekanizmalar ile gelişen), altta yatan maligniteler sayılabilir. Bunlar içinde en yaygın anemi nedeni gebe olmayanlardaki gibi demir eksikliğidir.

Tablo 1: Gebelik esnasında plazma hacmi, eritrosit kitlesi, toplam kan hacmi ve hematokrit (1)

	Gebe olmayan kadın	Gebelik haftası		
		20	30	40
Plazma hacmi (ml)	2600	3150	3750	3850
Eritrosit kitlesi (ml)	1400	1450	1550	1650
Toplam kan hacmi	4000	4600	5300	5500
Vücut Hematokrit (%)	35,0	32,0	29,0	30,0
Venöz hematokrit (%)	39,8	36,4	33,0	34,1

I-I. Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere en sık anemi nedenidir. Doğurganlık

* Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

döneminde bir kadında özellikle ağır menstruel kanamalar (> 80 ml/ay) nedeni ile % 10'dan fazlasında DEA gelişir (5). Doğum kontrol yöntemlerinden rahim içi araçların kullanımı menstruel kanamaları % 30-50 oranında artırmaktadır. Demir eksikliği için diğer risk faktörü ise, özellikle demir ihtiyacını artırdığı için, gebeliğin kendisidir. Gebelikte demir emilimi ilk trimesterde 0,8 mg/gündür. Gebelik ilerledikçe demir emilimi artarak, 3.trimestrede günde 7,5 mg'a ulaşır. Kısaca, tüm gebelik boyunca ortalama artış yaklaşık 4,4 mg/gündür (6). Gebelikte demir emiliminin artışın nedeni esasen kullanımındaki artıştır: 1) Gebelikte eritrosit kitlesinin artması; 2) Fetusun demir ihtiyacının artması; 3) Doğumlardaki demir kayıplarının kompanzasyonu (yani kan kayıpları)

Normal gebelikte toplam demir ihtiyacı yaklaşık 1240 mg'dır (Tablo 2). Menstruasyonun kesilmesi (menostazia) nedeni ile kadınlar gebelikte yaklaşık ortalama 160 mg demiri korurlar. Gebelikte demir kaybı toplam 630 mg'dır.

Tablo 2: Normal gebelik ve doğumda demir kayıpları ve demir ihtiyaçları (6)

Normal gebelikte demir kayıpları	Demir (mg)
Zorunlu kayıp (0,8mgx290 gün)	230
Eritrosit kitlesinde artış	450
Yeni doğan (ağırlık 3500 gr)	270
Plasenta ve umbilikal kord	90
Doğumda kan kaybı	200
Toplam demir kaybı	1240
Postpartum eritrosit kitlesinde azalma	- 450
Menostazi (menstruasyonun olmaması)	- 160
Toplam kayıp	630

Gebelik sırasında demir eksikliği gelişimini etkileyen başlıca faktörler (7): 1) Gebelik sayısı; 2) Gebelikler esnasında demir profilaksisi yapıp-yapılmaması; 3) Doğum esnasında kan kaybı; 4) Gıda ile demir alımı; 5) Demirin emilme oranı; 6) Gebelikler arasında kan kayıpları (küretaj, düşük, hipermenore, menometroraji, rahimiçi araç kullanımı; ve 7) Önceden mevcut DEA'nın yeterli doz ve sürede tedavi edilmemesi.

Gebelikte demir eksikliği tanısı koymada kan hemoglobin konsantrasyonu ve serum demir düzeyi iyi göstergelerdir. Demir depoları normal hemoglobin düzeyinde de azalabilir. Eğer yakın zamanlarda oral demir alımı var ise serum demir düzeyleri dalgalanmalar gösterebilir. Serum ferritin demir depolarının göstermede en iyi belirleyicidir (1). Güncel kılavuzlarda serum ferritin düzeyleri fi 30 ug/l ise demir eksikliğini gösterdiği kabul edilir. Serum ferritininde de fizyolojik dalgalanmalar görülebildiği için vücut demirini hesaplamada soluble (çözünebilen) transferin respetörlerinin (sTfR)/ferritine oranı kullanılır (6).

TfR'leri genç eritrositlerin yüzeyinde yer alır ve demir eksikliğinde sayıları artar. Serumda da sTfR'leri saptanabilir. sTfR düzeyi genç eritrosit sayısı ile ilişkilidir ve demir eksikliği anemisinin hücresel düzeyde göstergesidir. Ancak bu oranın kullanımı ile ilgili henüz gebe kadınlarda referans oluşturulamamıştır.

Gebelikte genelde 60 mg/gün elemental demir kullanımı önerilir (4). Eğer DEA saptanır ise 320 mg/gün oral elemental demir verilir. Parenteral demir kullanımı genelde oral demir replasmanını tolere edemeyen veya yanıt vermeyen hastalarda kullanılır.

I-II.Folat ve B12 eksikliği anemisi

Folik asit nükleik asit sentezinde kofaktör olduğundan gebelik esnasında fetus ve uteroplental organların gelişimi nedeni ile ihtiyacı artar (8). Diyetle folat alımı gebelikte artan folat ihtiyacını daima karşılamaz. Gebe kadınlarda folat katabolizması hızlanmıştır ve gereksinim gebelik esnasında 4 kat artmıştır (gebe olmayan bir kadında ihtiyaç 50 ug) (9). Eğer çoklu gebelik, hemoliz veya infeksiyon var ise bu ihtiyaç daha da artar. Annede folat eksikliğinde bile fetus yeterli miktarda folatı anneden alabilir. Folat eksikliği annede makrositer anemiye neden olması yanı sıra fetusta nöral tüp defekti gelişimine neden olur.

Vitamin B grubuna ait olan folatlar özellikle homosistein metabolizmasında yer alan bir çok biyokimyasal süreçte fonksiyon görürler. Diyet veya genetik olarak folat yetmezliği çeşitli patolojilere eşlik eden hafif homosisteinemiye neden olurlar. Homosisteinin etkili olduğu hücresel moleküler mekanizmalar inflamatuvar sitokin ekspresyonunda artış, nitrik oksit biyoyararlanımında değişiklik, oksidatif stres artışı, apoptozis aktivasyonu ve metilasyon bozukluğunu içerir (9). Orta düzeyde bir hiperhomosisteineminin tekrarlayıcı erken dönem düşüklere bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle metilen tetrahidro folat redüktaz (MTHFR) 677 T ve 1298 C allellerinin bir veya daha fazlası için hem anne hem de fetusda polimorfizm var ise düşük riski artmaktadır (10). B12 vitamini bağlayıcı protein olan transkobalamin polimorfizmi (TC C776G) homosistein düzeyini artırır ve erken dönem düşüklere neden olur. Hiperhomosisteineminin düşüklere neden olduğu kesin olmamakla birlikte, önceki gebeliklerinin 4-12. haftasında düşük hikayesi olan kadınlarda birkaç aylık B vitamini tedavisinin düşük riski üzerine olumlu etkisi olabileceği kabul edilmektedir.

Nöral tüp defektini önlemede gebe bir kadında normalde 0,4 mg folat alımı önerilir. Nöral tüp defekti hikayesi olan gebelerde önerilen doz 4mg/gündür (2,8-10). Ortalama eritrosit hacmindeki (OEH) artış folat eksikliğini düşündürülebilir. Bu durumda B12 ve folat serum düzeyleri değerlendirilmelidir. Eğer düzeyler düşük ise, hasta günde 3 kez 1 mg dozda oral folat alınmalıdır. B12 eksikliği olan hasta-

larda B12 vitamini, 1.hafta 0,1 mg/gün, takiben 6 hafta toplam 2 mg doza ulaşıncaya kadar verilir.

I.III. Hemoglobinopatiler

Bu başlık altında hemoglobinin yapısal bozukluğu olan orak hücre hastalığı ve sayısal bozukluğu olan talasemiler konusuna değinilecektir.

I-III.a. Orak Hücre Hastalığı

Hemoglobinin yapısal olarak fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir. Ciddi klinik semptomlar oraklaşma bozukluklarının belirgin olduğu orak hücreli anemi (HbSS), orak hücreli hemoglobin C (HbSC) hastalığı ve orak hücre beta talasemi (HbS beta-Thal) içerir. Daha az önemli bozukluklar hemoglobin C hastalığı (HbAC), hemoglobin SE (HbSE), hemoglobin SD (HbSD) ve hemoglobin S-Memphis (HbS-Memphis) dir. Yunanlılar, İtalyanlar, Türkler, Araplar, Güney İranlılar ve Asyalı Hintlilerde sık görülür (11).

Orak hücre hastalığı (OHH) olan gebelerde genelde vazookluzif krizler veya diğer komplikasyonlar daha sıktır. Özellikle bu komplikasyonlar 3.trimestrede terme doğru, metabolik ihtiyaçların artması, venöz staz ve fizyolojik hiperkoagulabilite nedenleriyle artar. OHH olan hastalar genellikle asplenik olduklarından kapsüllü mikroorganizmalar ile enfeksiyon olasılığı da artar. OHH olan gebelerde preeklampsi, tromboembolik olaylar, plasental abrupsiyon, intrauterin fetal büyümede gerileme, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve postpartum dönemde enfeksiyon olasılığı yüksektir (12). Tanısı hemoglobin elektroforezi ile konur. OHH olan gebe bir kadın yakın izlenmelidir. Anemi hızlıca derinleşebildiğinden sıklıkla kan sayımı yapılmalıdır. Eritrosit döngüsü hızlı olduğu için folat kullanımı önerilir. Fetal gelişimin takibi ve 32. gebelik haftasında non-stress testi yapılmalıdır. Mümkün olabirise gebelikten önce bir pnömokok aşısı kullanılmalıdır. Orak hücre krizlerinin neden olduğu ağrı ile diğer olası etiyolojileri ayırmak için laboratuvar testlerinde lökosit sayısı ve alt tipleri, ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeylerine bakılmalıdır. Lökosit sayısındaki artış orak hücre krizlerinde gözlenebilir. Orak hücre krizlerinde LDH düzeyleri artar (12,13). Orak hücre krizlerinde esasen destek tedavileri uygulanır (kan viskozitesini azaltmak için parenteral sıvı verilimi, ağrı kontrolü). Eğer hematokrit aniden düşer ise, terapötik transfüzyon önerilebilir. Altta yatan enfeksiyonun tanımlanması ve tedavisi önemlidir. Eğer fetus canlı ve annenin oksijenasyonunda sorun var ise fetal kalp hızı sürekli izlenmelidir (12). Anne ve fetus oksijen desteğinden yararlanabilir. Ölüm oranı bu tedavilerle (% 0,6'ya kadar azalmıştır(14). HbSS grubunda daha fazla oranda ağırlı krizler (% 50 kadar), doğumda daha erken gestasyonel yaşlar, düşük doğum ağırlıkları ve artan oranda ölü doğumlar (% 0,9) görülebilir. Gebelikte hidroksiüre kullanımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Düzenli transfüzyon alloimmunizasyona neden olduğu için genelde hemoglobin değeri 6 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon önerilmez (12).

I.III.b.Talasemi

Talasemi hemoglobinin normal globin peptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının üretiminin bozulması sonucu gelişir. İki büyük talasemi, alfa ve beta talasemi, bir veya daha fazla peptid zincirlerinin üretiminde azalma sonucu gelişir. Klinik sonuç etkisiz eritropoez, hemoliz ve değişen derecede anemidir. en yaygın bulunduğu bölgeler: Akdeniz, Orta Afrika ve Asya'nın bazı kesimleridir (15).

Hemoglobin H (4 alfa peptid zincirinden 3'ünün olmaması) ve talasemi beta major (beta zincirinin homozigot yokluğu) olan hastalarda gelişme geriliği ve hipogonadizm nedeni ile gebelik olasılığı çok azdır. Bu nedenle genellikle talasemi taşıyıcısı gebelerle karşılaşılır. Talasemi taşıyıcılığında gebelikte anemi dışında ciddi bir sorun gözlenmez (9). Talasemilerde önemli olan folat desteği ve ciddi anemi durumunda eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Talasemilerde önemli olan babanın taşıyıcı olup olmadığının belirlenmesi ve anne baba taşıyıcı ise fetusta DNA esaslı testler yapılmasıdır. Prenatal tanı günümüzde amniyotik sıvıdan, koryonik villus örneklemeinden trofoblastlar ve kordosentez ile elde edilen eritroblastlardan izole edilen fetal DNA örneklerinde PCR yöntemi ile yapılmaktadır (16). Ancak bu yöntemler invazif olduğu için magnetik hücre seçme yöntemi ile maternal dolaşımdan fetal hücrelerin kazanımı yöntemi seçenek haline gelebilir.

I.IV. İmmun Hemolitik Anemiler

İmmun hemolitik anemilerin sınıflandırması ve tedavisi gebe olmayan kadınlardaki ile aynıdır. IgG tipi antikorlar hemolitik anemiden sorumlu ise plasentayı geçebildikleri için fetusu da etkilerler. IgM tipi antikorlar ise oldukça büyük olduğu için plasentayı geçemezler. İmmun hemolitik anemide glukokortikoidler, ve nadiren intravenöz immunglobulin (IVIg) verilmesi gerekebilir. Gerektiği durumlarda transfüzyon yapılmalıdır.

I-V.Diğer hemolitik anemiler

Herediter sferositoz, pirüvat kinaz ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği kalıtsal hemolitik anemi nedenleridir. Az görülmelerine rağmen, gebelikte hemolize neden olabilirler. Hemoliz nedeni ile folat ihtiyacı artar. G6PD eksikliğinde gebelikte oksidatif stres durumlarında hemoliz tetiklenir. Kendiliğinden düşük, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan sarılığına neden olduğuna ilişkin vaka raporları bulunmaktadır. Eğer G6PD eksikliği olan gebe kadının fetusu da taşıyıcı ise, oksidatif ilaç kullanımı durumunda ilaç plasentayı geçerek immün olmayan hidrops fetalise neden olabilir (1,9).

I-VI. Aplastik anemi

Gebelik esnasında ilerleyici bir pansitopeni görülebilir ve gebeliğin pansitopenisi, gebeliğin aplastik anemisi, gebeliğin sideroblastik anemisi ve edinsel amegakaryositik

trombositopeni gibi hastalıkları içerebilir. Eğer ilk gebelikte gelişirse, sonraki gebeliklerde klinik görünüm daha da kötüleşebilir. Genelde anemi veya trombositopeni ile başlar ve pansitopeni ile sonuçlanır. Periferik yaymada ortalama eritrosit hacmi (OEH) artar ve kemik iliği sellülerdir; ancak eritroid seride displazi ve megakaryositlerde belirgin azalma veya yokluk saptanır. Genelde yenidoğan normal kan sayımına sahiptir. Ancak annede doğumdan sonra klinik tablo gerçek aplastik anemiye döner. Bazı vakalarda da klinik tablo kendiliğinden düzelebilir (17,18). Antenatal aplastik anemisi olan gebelerde ise fetal kayıp potansiyeli yüksektir. Genelde gebelikte pansitopeni derecesi artar ve doğumda kısmen düzelir. Diğer bir durum ise daha önceden aplastik anemi (AA) nedeniyle tedavi almış kadınlarda gebelikte hastalığın 2.ve 3.trimestrede nüks edebilmesidir. Bunun yanı sıra AA ile gebelik koinsidans gösterebilir (18).

Bu durumların hepsinde genellikle önerilen terme kadar destekleyici tedavilerdir.

II. Trombositopeni

Trombositopeni (trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olması) tüm gebeliklerin % 7-8'inde görülür. Trombositopeni nedenleri genel olarak 3 büyük sınıfta yer alır (Tablo 3) (19):

Tablo 3: Trombositopeni Nedenleri (19)

1-Artmış yıkım veya kullanım:
-İmmun mekanizmalar: İmmun trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematoz
-Tüketim: Yaygın damar içi pıhtılaşması
-Mikroanjyopatiler:
HELLP Sendromu: Hemoliz, Karaciğer enzimlerinde artış, düşük trombositler
TTP: Trombotik trombositopenik purpura
HUS: Hemolitik Üremik Sendrom
-Gebelik ilişkili: Gestasyonel trombositopeni
2-Azalmış üretim:
-Lösemi, aplastik anemi, folat yetmezliği, ilaçlar, infeksiyonlar (viral)
3-Sekestrasyon-Dalak konjesyonu (hipersplenizm)

II-I. Gestasyonel trombositopeni:

Tüm gebeliklerin % 8 kadarında gelişir ve gebelikte trombositopenisi olan vakaların % 75'ini oluşturur. Patofizyolojisi bilinmemesine rağmen, nedeni gebelikte trombositlerin tüketiminin artması olarak düşünülmektedir (20,21). Genelde, gestasyonel trombositopeni (GT) tesadüfen, 2.trimestr sonuna doğru tam kan sayımında saptanır. İmmun trombositopenik purpura (ITP) ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir. Ancak GT ve ITP'yi ayırmada tanısız bir test yoktur. GT'de klinik olarak hafif ve asemptomatik trombositopeni (genellikle trombosit sayısı $70 \times 10^9/L$) söz konusudur

(9). Gebelikten önce trombositopeni veya anormal bir kanama hikayesi yoktur. GT takip eden gebeliklerde tekrarlayabilir. Trombosit sayısı doğumu takiben 2-12 hafta içinde normal sayılara döner. Genelde anne ve fetus için ciddi bir risk oluşturmamaktadır. Ayrıca fetus veya yeni doğanda trombositopeni riski de çok düşüktür (9,20,21).

II-II.İmmun Trombositopenik Purpura:

Gebelikteki trombositopenilerin % 3'ünden sorumludur. Sıklığı 1000-10000 gebelikte birdir. IgG tipi antitrombosit antikorlar trombosit membran glikoproteinlerine bağlanır ve trombositler dalak başta olmak üzere retiküloendotelial sistemde yıkılırlar. Antitrombosit antikorlar plasentayı geçerek fetal trombositopeniye neden olabilirler. Bu durum yenidoğanda kanama komplikasyonuna neden olabilir (9).

ITP tanısı için karakteristik 5 özellik bilinmektedir Bunlar: 1-Orta derecede trombositopeni ($50-100 \times 10^9/L$); 2-konsepsiyon öncesi veya gebeliğin erken dönemlerinde trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$; 3-Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler; 4- Trombositopeniye neden olabilecek diğer sistemik hastalık ve ilaç hikayesi olmaması ve 5-Dalak büyüklüğünün bulunmamasıdır(20).

Gebelik ITP seyrini kötüleştirmez, ciddi trombositopenisi olan hastalarda hem anne hem de fetusta ciddi morbiditeye neden olabilir. Annede trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ altına düşmedikçe ciddi kanama görülmez. Maternal IgG plasentayı geçtiği için fetusta da pasif immün trombositopeniye (PİT) neden olur. Ancak annedeki trombosit sayısı ile fetustaki PİT şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Bu durumda fetusta purpura, ekimoz, melena hatta kafa içi kanama görülebilir. ITP'li kadınlardan doğan infantların % 12-15'inde trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ altına düşer (22). Yüzde üçünde ciddi kanamalar ve % 1'inden azında intravenetiküler kanama görülür (23).

Tedavi genelde semptomatik olarak trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ olanlarda ve sezaryen veya bölgesel anestezi gibi invaziv işlem yapılacaksa önerilir. ITP için verilen tedaviler annede trombosit sayısını düzeltirken, fetustaki PİT'i düzeltmezler. Gebelikte steroid kullanılabilir. Hastaların yaklaşık % 70'i yanıt verir ve yanıtlar 2-3 hafta içinde görülür. Eğer steroid yanıtı için yeterli zaman yok ise (cerrahi girişim veya düşük trombosit sayısı nedeni ile kanama) IVIg verilmesi önerilir. Etkisi 6-72 saat içinde başlar ve hastaların yaklaşık % 70'inde 4 hafta içinde trombosit sayısı tedavi öncesi değerlere geri döner. Bu nedenle steroid tedavisi ile birlikte başlanması önerilir. Splenektomi ise tedaviye yanıtız gebelerde önerilir. Teknik olarak gebe bir kadında splenektomi yapmak sıkıntılı bir işlem olduğundan ciddi trombositopeni ($10 \times 10^9/L$) varlığında önerilir. Trombosit transfüzyonu ITP'de genelde önerilmez. Ancak ciddi trombositopeni yaşamı tehdit eden kanamaya

eşlik ediyor veya cerrahi girişim yapılacak ise (sezaryen gibi) trombosit transfüzyonu yapılır. Anneye verilen bu tedavilerin fetustaki PİT seyrine etkisi yoktur. Ayrıca maternal ITP'nin yaklaşık % 90'ında fetusta trombosit sayısı normaldir. Doğum şekline karar vermede gerek fetusun trombosit sayısını belirlemede kullanılan yöntemlerin morbiditesi (perkutan umbilikal kan örnekleme) gerekse trombosit sayısının gerçeği yansıtmaması nedenleriyle fetusta trombosit sayısının değerlendirilmesi önerilmez (1,9,19-21).

II-III.HELLP Sendromu

İlk kez 1982 yılında ciddi preeklampsinin bir alt tipi olarak hemoliz (Hemolysis), karaciğer enzimlerinde artış (Elevated Liver Enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet Count) ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Preeklampsili kadınların % 2-10'unda görülür. Eğer ciddi preeklampsisi veya eklampsisi varsa sıklık % 10-20 arasında değişir. Patofizyolojisinde preeklampsinin neden olduğu hepatik endotelial hasar, trombosit aktivasyonu, kümelenmesi ve tüketimi sorumludur. Sonunda iskemi ve hepatosit ölümü gerçekleşir. Bu vaskulopati karaciğerin bir segmentinde sınırlı olabilir veya karaciğerin tamamında yaygın hasara yol açabilir (24).

Tanısı laboratuvar parametreleri esas alınarak konulur: Tam kan sayımında trombositopeni (<100x10⁹/L), periferik yaymada hemoliz bulgusu (şistositler), serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinin ?70IU (laboratuvar ortanca değerlerinin 3 standart sapmanın üzerinde olması), LDH > 600 IU, total bilirubin düzeyi > 1,2 mg/dl'dir. Hastaların yaklaşık yarısında HELLP sendromunun tüm kriterleri var iken, diğerlerinde bir veya daha fazla kriterleri (EL, HEL, ELLP, LP) gibi bulunur. Karaciğer hasar derecesi hemolizi artırır ve trombositopeniyi derinleştirir. Bu nedenle, HELLP sendromu trombositopeni düzeyine (şiddetine) göre sınıflandırılabilir (25):

- Düzye 1: Trombosit sayısı 50x10⁹/L'den az
- Düzye 2: Trombosit sayısı 50-100x10⁹/L arasında
- Düzye 3: Trombosit sayısı 100-150x10⁹/L arasında

Semptomlar çoğunlukla 3.trimestrin erken döneminde (27-37.haftalar) başlar. Hastaların yaklaşık % 25'inde doğumdan sonra ilk dönemlerde de görülebilir. Bu hastaların çoğunda anteparum dönemde preeklampsisi tanısı vardır. Klinik olarak hastaların yaklaşık % 90'ında halsizlik, yorgunluk ve spesifik olmayan semptomlar vardır. Hastaların yaklaşık yarısında bulantı ve/veya kusma, baş ağrısı, sağ üst kadran ağrısı/ epigastrik ağrı ve ödem görülür. HELLP sendromlu hastaların yaklaşık 2/3'ünde kan basıncı > 160/110 mmHg iken, % 15'inde diastolik kan basıncı < 90mmHg dir. Proteinüri hastaların çoğunda saptanırken, % 15 kadarında çok az veya negatiftir. HELLP sendromu annede % 0-24 oranında mortaliteye yol açar. Serebral ka-

nama, kardiyopulmoner ölüm, yetişkin respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, sepsis, karaciğerde kanama ve hipoksik iskemik ensefalopati gelişimi anne ölümüne neden olur. Eğer HELLP sendromu olasılığı bulunan bir gebe kadında ısrar eden hipoglisemi var ise ciddi karaciğer yetmezliğini düşünmek gerekir. Erken doğum, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDİP), plasenta abrupsiyonu, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve subkapsüler hematoma görülebilir. HELLP sendromunda annede trombosit sayısı nadiren 20x10⁹/L'nin altına iner. Trombosit sayısında en düşük değerler doğum sonrası 24-48 saat içinde görülür. Fetus ve yenidoğanda ölüm oranı % 11 dir. HELLP sendromlu anneden doğan yeni doğanlarda solunum yetmezliği, hiperbilirubinemi, perinatal asfiksi, patent ductus arteriosus, neonatal trombositopeni ve hipoglisemi gelişebilir. Yenidoğandaki bu komplikasyonların nedeni erken doğum ve placentar yetmezliktir. Çalışmalar ciddi preeklampside yenidoğandaki morbidite ve mortalite HELLP sendromu varlığı veya yokluğundan ziyade doğumda gestasyonel yaş ile ilişkili olduğunu gösterir. Preeklampsisi ve HELLP sendromlu trombositopenili annelerin yenidoğanlarında trombositopeni riski yüksektir (20,21,24,25).

Tedavide doğum kür sağlar. Ancak gestasyonun 32-34.haftadan öncesinde ise, eğer hasta semptomsuz ve fetusta sorun yok ise doğum 24-48 saat geciktirilebilir. HELLP sendromunda annenin kan basıncı 180/110 mm/Hg üzerinde ise hidralazin, labetalol, nifedipin veya nitroprussid gibi antihipertansif ajanlar kullanılabilir. İnme riskini azaltmak için intravenöz magnezyum sülfat verilebilir. Doğum yöntemi olarak genelde 32.haftadan önce, nullipar ve yeterli serviks açıklığı sağlanamadı ise sezeryan tercih edilir. Ayrıca pek çok klinisyen sonunda sezeryan gerekebileceği ve geç sezeryanın doğum riski artacağı için genellikle baştan sezeryanı tercih ederler. Trombosit sayısı vaginal doğumda 20x10⁹/L, sezeryanda ise 50x10⁹/L üzerinde tutulmalıdır. Anestezi tipi hastadaki koagülasyon durumuna göre seçilmelidir. Eğer koagülopatisi var ise bölgesel anestezi ve pudental blok kontrendikedir. Sezeryan esnasında şiddetli bir karaciğer palpasyonu ve karaciğer biyopsi yapılmamalıdır. Eğer karaciğer ruptürü düşünülüyorsa, destekleyici önlemler alınıp, karaciğer için 24-48 saat sonra yeniden hasta ameliyata alınmalıdır. Doğumdan sonra trombositopeni derinleşebilir ve karaciğer enzimleri artabilir. Ancak, 3. günden itibaren trombosit sayısı normale gelmeye başlar. HELLP sendromunda steroid kullanımını özellikle erken doğum durumlarında tercih edilir. Steroid verildikten 48 saat içinde fetus ve anne riski azalır. Steroid tedavisiyle kan basıncı, proteinüri, trombosit sayısı ve karaciğer fonksiyonlarında düzelme olduğu bildirilir. Hatta yüksek doz steroidin mikrovasküler bütünlüğü sağladığı, trombosit-endotel ilişkisini düzelttiği ve eritrosit yıkımını önlediğini gösterir. HELLP sendromu patofizyolojisine eşlik eden immun yanıtı da baskılayarak etki edebilir. Steroid kullanımının olumlu etkilerini bildiren çalışmaların yanı sıra, herhangi bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (24,25).

II.IV.TTP/HUS

Her iki hastalıkta trombositopeni (genelde $100 \times 10^9/L$ altında, % 50'inde $20 \times 10^9/L$ altında), hemolitik anemi (anemi, periferik yaymada % 30 dan fazla şistosit, indirekt bilirubin ve LDH artışı) ve çoklu organ yetmezliği ile karakterizedir. Sıklığı 25000 doğumda bir görülür. Her iki olayda da endotel hasarı başlatıcı rol oynar. TTP'de SSS tutulumu, HUS'de böbrek tutulumu bulguları vardır. Fakat her ikisi birbiri ile klinik ve laboratuvar olarak örtüşebilir. Genelde genç ve orta yaştaki kadınları etkiler. Gebelikten önce TTP hikayesi var ise klinik tablo tekrar alevlenebilir. Hem de novo hem de TTP nüksü genelde gebeliğin ilk yarısında görülür. Tanıda özellikle preeklampsi/HELLP sendromu ile karışır. Eğer doğumdan 48-72 saat içinde klinik durum düzelmez ise TTP/HUS akla gelmelidir (26). Tablo 4'de gösterildiği gibi TTP, HUS ve HELLP sendromunun klinik ve laboratuvar olarak ayırıcı tanısı gerekir. TTP postpartum dönemde de meydana gelebilir. Bunun nedeni otoimmün hastalıklarda olduğu gibi gestasyonel immuntoleransın ortadan kalkması ile ilişkili olabilir. Bilindiği üzere gebelikte vWF ve diğer prokoagulan proteinler artmakta, antikoagulanlar azalmakta, trombositler aktive olmakta ve ADAMTS13'de azalmaktadır (27). Eğer gebelik preeklampsi ve HELLP sendromu ile komplike ise ADAMTS13 daha da azalır. Kısaca bazal ADAMTS13 düzeyi normal değerlerin % 10- 30 oranında düşük ise gebelikteki değişiklikler TTP'nin gelişimi için yeterlidir. Annede mortalite % 15 oranındadır. Erken doğum, büyümede gerileme ve intrauterin ölüm nedeni ile perinatal ölüm % 30 gibi yüksek orandadır (21). İlk sıra tedavi plazma değişimidir. Bu tedavi TTP'de % 90 üzerinde etkin iken, HUS'de daha az etkindir. Kortikosteroidler plazmaferez esnasında verilmesine rağmen, yararı tartışmalıdır. Genelde gebeliğin erken sonlandırılması hastalığı alevlendirdiği için, doğum tedaviye yanıtız hastalarda düşünülmelidir. Trombosit transfüzyonu kontrolsüz kanama veya kafa içi kanama yok ise verilmemelidir.

Tablo 4: TTP, HUS ve HELLP sendromunun klinik özellikleri (26)

Klinik Özellikler	TTP	HUS	HELLP
Nörolojik bulgular	+++	+/-	+/-
Ateş	++	+/-	-
Hipertansiyon	+/-	+/-	+/-
Böbrek fonksiyon bozukluğu	+/-	+++	+/-
Purpura	+	-	-
Trombositler	↑↑↑	↓↓	↓
PT ve aPT zamanı	N	N	↑ yada N
Fibrinojen	N	N	↓ yada N
BUN/kreatinin	↑↑↑	↑↑↑	↑ yada N
AST/ALT	N	N	↑
LDH	↑↑↑	↑↑↑	↑

II.V.Yeni Doğanın Alloimmün Trombositopenisi

Fetustaki trombosit antijenlerine karşı annede antikor gelişmesi ve bu antikorların plasentayı geçerek fetustaki trombositlere bağlanması sonucu fetus ve yeni doğanda trombositopeniye neden olmasıdır. Alloimmün trombositopeni (AIT) rhesus (Rh) izoimmunizasyonuna benzemesine rağmen, Rh hastalığından farklı, ilk gebelikte görülebilir. AIT görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 0,2-1 arasındadır. Annede trombositopeni görülmez. En yaygın sensitizasyon HPA-1a (Human Platelet Antigen=insan trombosit antijeni) ve HPA-5b'ye karşı görülür. HPA-1a en yaygın bulunan trombosit antijeni olduğu için, sensitizasyonunda derin trombositopeni gelişir. AIT şiddeti ikiz gebelik ve sonraki gebeliklerde artar. AIT'de trombositopeninin şiddetine bağlı olarak kafa içi kanama % 10-20 oranında gelişebilir ve parankimal hasar, porenselalik kist ve obstruktif hidrosefaliye neden olur. Yenidoğanlarda klinik görünüm genellikle peteşi, ekimoz, iç organlarda kanama, ven giriş yerlerinde kanama ve daha ağır olarak kafa içi kanama gelişebilir (28).

1984 yılında ilk kez AIT tedavisinde fetusa doğumdan hemen önce trombosit transfüzyonu verilmiştir. Tedavi haftada bir maternal IVIg (1mg-2mg/kg/gün), steroid ve haftalık anneden fetusa ışınlanmış trombosit transfüzyonudur. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde fetal kan örnekleme yapılabilir, o esnada da trombosit transfüzyonu yapılabilir. Tedaviye yanıtız ve ciddi trombositopeni var ise ($< 20 \times 10^9/L$) yaklaşık 34.haftada doğum önerilir. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ altında ise vaginal yolla doğum esnasında gelişebilecek travmaya ikincil kafa içi kanama riskini azaltmak için sezaryan ile doğum tercih edilir (28,29).

III. Gebelikte Hemostatik Sistemde Değişiklikler

Normal gebelikte hemostatik sistemde önemli değişiklikler olur: Çoğu pıhtılaşma faktörleri artar, doğal antikoagulanların bazısında ve fibrinolitik sistemde azalma izlenir (Tablo 5) (30). Progesteron belirgin olarak perivasküler desidual endometrial hücrelerde doku faktörü (DF) ekspresyonunu artırır. Desidualizasyonun bozulduğu durumlarda, ektopik gebelik, sezeryan skarında gebelik, plasenta previa ve accreta gibi, potansiyel öldürücü kanamalara eşlik eder (3). Hemostatik sistemdeki bu değişiklikler düşük veya doğum esnasında gelişen kanamadan kadınları korur.

Fizyolojik antikoagulan sistem gebelikte önemli bir rol oynar. Trombomodulin (TM) ve endotelial protein C reseptörü (EPCR) esasen kan damarlarının endotelial yüzeyinde ve plasenta trofoblastlarında eksprese edilir. Bu reseptörler protein C (PC) antikoagulan sisteminde yer alırlar. Plazma ve idrarda bulunan solumble (çözünen) TM endotelial hasar belirleyicisi olarak kullanılabilir. TM düzeyinde ani artış altta yatan plasentanın vasküler bozukluğunu gösterir. PC gebelikte 2.trimestrede artmasına rağmen, bu artışlar normal referans aralıkları içinde yer alır. Üçüncü

trimestrede azalmaya ve doğumdan sonra 5.haftadan itibaren ilk trimestredeki değerlerine yeniden döner. Gebelikte kompleman komponenti C4B arttığı için serbest PS azalır. Fakat serbest PS'de fizyolojik olarak azalmanın hiperkoagulabiliteye ve gestasyonel tromboembolizme (TE) katkıda bulunup-bulunmadığı bilinmiyor. Protein S'nin tamamı ilk trimestreden itibaren azalmaya başlar, 3.trimester esnasında ise değişiklik görülmez. Gebelikteki hormonal değişiklikler aktive protein C (APC) direncine neden olur. Gebeliğin erken döneminde APC direnci kendiliğinden düşük, preeklampsi, ve plasental abrupsiyon gibi gestasyonel komplikasyonlar gelişen kadınlarda gözlenir. APC direnci antifosfolipid antikoru pozitif kadınlarda da saptanır. Ancak, APC oranı AFA düzeyleri ile orantılı değildir (30-32).

Tablo 5: Normal gebelikte Koagülasyon Sisteminde Değişiklikler (30)

Koagülasyon Faktörleri	Değişiklikler
FXIII	Erken gebelikte artar, 3.trimestrede normale döner
FXII, X, IX, VIII, VII, Vc	Gebelik süresince artar
Faktör V	Erken gebelikte artar, sonra azalır ve stabilize olur
Faktör XI	Gebelik süresince azalır
vWF, fibrinojen	Gebelik süresince artar
Faktör II	Erken gebelikte artar, 3.trimesterde normale döner; veya değişmez
Soluble Doku Faktör	Değişiklik yok
Monosit Doku Faktör	Gebelik süresince azalır, postpartum 3 gün normal değerlere döner

Fibrinolitik aktivite gebelik süresince azalır, gebelik esnasında ve doğumda bu azalma devam eder, fakat doğumdan kısa süre sonra geri döner. Doğumda D-Dimerdeki artış maternal uterus damarlarından kaynaklanır. Doku plazminojen aktivitesi gebelik esnasında azalır, nedeni plazminojen aktivatör-1 (PAI-1) ve PAI-2 artışıdır. Gebeliğin 35.haftasında, PAI-1 değerleri gebeliğin 12.haftasına göre 5 kat daha fazla artar. Gebelikte PAI-2 düzeylerinin artışı, villöz hücrelerden PAI-2 salınmasıdır. Plazma düzeyi genellikle plasenta dokusunun kalite ve miktarı, ve de fetal gelişim ile ilişkilidir. Dolayısıyla gebelikten sonra plazmada PAI-2 hızla azalır ve plazmada saptanmaz (32). Gebelik esnasında trombin ile aktive fibrinolizis inhibitörleri 3.trimestrede artar (3).

Kısaca gebelikte görülen bu fizyolojik değişiklikler intrapartum kanamayı azaltmada önemli iken, gebelik esnasında ve doğum sonrası TE riskinde artışa neden olabilirler.

IV. Gebelikte Tromboza Yaklaşım

Gelişmekte olan ülkelerde anne ölümlerinin önde gelen nedeni halen kanama iken, Batı Avrupa ve Birleşik Devletlerde ise tromboembolik (TE) olaylardır (33). Gebelik esnasında venöz TE, arteriyel tromboz, myokard infarktüsü ve inme riski 3-4 kat artmaktadır. Gebelikte uterus genişlemesi ile vena kava inferior ve pelvik venlerin kompresyonu; östrojenin dolaşımdaki düzeyleri, lokal prostasiklin ve nitrik oksit üretimindeki artışa ikincil derin ven kapasiteleri artmakta, ve alt ekstremitelerde venöz staz gelişmektedir. Sonuçta bu durum beraberinde VTE gelişme riskinde artırır. Doğumdan sonraki dönemde ise VTE riski 20 kat fazla ve arteriel tromboz görülme riski de benzer sıklıktadır. Gebelikteki TE'de anne ölümlerinin toplam sayısı 1000 doğumda 3'dür. Arteriel tromboz nedeni ile ölümler ise 10000 doğumda 2 ve venöz tromboz nedeni ile 100000 doğumda 1'dir. Arteriel olaylar daha fazla ölümlere neden olmasına rağmen, venöz olaylar gebelik esnasında 5 TE olaydan 4'üne yol açtığı için daha yaygın görülürler.

Gebelik esnasında TE riskinde artış tromboz hikayesi olan kadınlarda daha sıktır. Gebelik esnasında TE olaylarının % 15-25'i tekrarlayıcıdır (33). Gebelikte tekrarlayıcı arteriel olay riski ile ilgili çok az veri vardır, fakat inme hikayesi olan 115 kadını (89'unda arteriel iskemik inme hikayesi ve 26'sında serebral ven tromboz hikayesi) içeren bir çalışma gebelikte tekrarlayıcı inme sıklığı % 1,8 ve gebelik sonrası ilk 6 hafta esnasında % 4,8 olduğu bildirilir (34). VTE ile ilgili de antikoagulan profilaksi verilmeyen kadınlarda tekrarlayıcı VTE riski % 2,4-12,2 ve verilenlerde ise % 0-2,4'dir (34).

Tromboz hikayesinden başka, VTE için en önemli risk faktörü kalıtsal ve edinsel trombofilidir. "Nationwide Inpatient Sample" kayıtlarında (n=14335), gebelik esnasında VTE için istatistiksel olarak önemli risk faktörleri kalp hastalıkları, orak hücre hastalığı, lupus, obesite, anemi, diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımıdır (35). VTE riskinde önemli bir artışa eşlik eden gebelik ve doğum komplikasyonları çoklu gebelik, hiperemesis, sıvı-elektrolit ve asit baz dengesinde bozukluk, antepartum hemoraji, sezeryan, postpartum infeksiyon, postpartum hemoraji ve transfüzyondur. Aynı analizde, yaş (? 35 yaş) ve ırkda VTE için risk faktörleridir. Arteriel TE için risk faktörleri inme ve myokard infarktüsü dışında benzerdir. İnmede hipertansiyon ve trombositopeni ve myokard infarktüsünde hipertansiyon ve sigara kullanımı daha önemli risk faktörleridir. Trombofili gebelik esnasında ve postpartum dönemde VTE hikayesi olan kadınların % 20-40'ında saptanır. Kalıtsal veya edinsel trombofili varlığı riski daha da artırır (Tablo 6) (36). Ayrıca kalıtsal trombofili gebelik esnasında erken ve geç gebelik kaybı, preeklampsi, plasental abrupsiyon ve intrauterin gelişme geriliği gibi istenmeyen komplikasyonların riskini de artırabilir.

Tablo 6: Gebelik esnasında kalıtsal trombofili ilişkili VTE yaygınlığı (36)

Trombofili	Gebelikte VTE hikayesi olan kadınlar arasında sıklığı (%)	VTE rölatif riski
FV Leiden (heterozigot)	8-44	5-7
FV leiden (homozigot)	9-17	10-41
Protrombin G20210A gen mutasyonu (heterozigot)	3-17	3-10
Protrombin G20210A gen mutasyonu (homozigot)	–	–
FV Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu	4-9	9-107
Antitrombin yetmezliği (< 80 aktivite)	7-12	10-bilinmiyor
Protein C yetmezliği (<% 75 aktivite)	10	2-bilinmiyor
Protein S yetmezliği (<% 65 aktivite)	8	–

Tromboz hikayesi olan bir kadının değerlendirmesi konsepsiyon öncesi veya en azından gebeliğin erken döneminde yapılması en idealidir. Değerlendirme zamanında, klinisyen ayrıntılı hikaye almalıdır. Testler hem antifosfolipid antikorlar hem de kalıtsal trombofili analizlerini içermelidir. Kalıtsal trombofilide FV Leiden, protrombin G20210A gen mutasyonu, antitrombin III, protein C ve S yetmezliği değerlendirilmelidir (33). Protein S aktivite düzeyleri gebelik esnasında düştüğü için eşik değer % 35 olarak alınmalıdır. Ayrıca hiperhomosisteinemi de tromboza eşlik eder. Bu nedenle folat, vitamin B12 ve vitamin B6 tedavisi verilmelidir. Yeterli folat düzeylerin yokluğunda, MTHFR C677T polimorfizmde homosistein düzeylerini artırabilir. Ancak MTHFR polimorfizmin homozigotluğu bile tromboz riskini artırmadığı için rutin taramada önerilmez. Antifosfolipid antikorlar için testler lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorlar ve anti-beta2 glikoprotein I antikorları içerir. Ancak gebelikte trombofili testlerin yapılması tartışmalıdır. Genelde özgeçmiş veya soy geçmişinde (50 yaştan önce 1.derece akrabalar) VTE veya bilinen bir obstetrik komplikasyon hikayesi olan kadınlarda test yapılması düşünülebilir.

Trombofilisi olan kadınlara tromboprofilaksi önerilip önerilmeyeceği gebelik üzerine VTE ile antikoagulan profilaksinin potansiyel etkileri göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (36, 37).

Trombofilili kadınlarda gebelik esnasında VTE riskini 2 büyük faktör etkiler ve tromboprofilaksiye bu risk faktörlerine göre karar verilir: Trombofili tipi ve önceki VTE atağıdır. Gebelik esnasında VTE için yüksek riske eşlik eden trombofililer: antitrombin yetmezliği, protein C veya protein S eksikliği, FVL ve PTH gen mutasyonu için birlikte heterozigot olanlar veya diğer birliktelikler ya da bu durumların homozigotluğunu içerir. Düşük risk FV leiden gen veya Protrombin G20210A gen heterozigot mutasyondur (36).

Günümüzde gebelikte antitrombotik profilaksi ile ilgili yayınlanmış randomize çalışma yoktur. Öneriler bu nedenle betimleyici çalışmalar esas alınarak yapılır. Yüksek riskli

trombofilisi olan kadınlar gebeliğin neden olduğu VTE için yüksek riske sahiptir ve antepartum tromboprofilaksi önerilir. VTE hikayesi olmayan ve daha düşük riskli trombofilisi olan kadınlarda rutin olarak antepartum profilaksi genelde önerilmez (36,37).

Antepartum dönemde antikoagulan profilaksi için seçenekler profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve anfraksiyone heparin (AFH) içerir. Optimal doz tartışmalıdır ve bazı klinisyenler VTE için çok yüksek riskli olan hastalarda her iki ajandan birinin orta veya tam terapötik dozda kullanmayı tercih ederler. Profilaksi dozu kullanıldığında, antikoagulan yoğunluğunun laboratuvar izlemi bazen yapılabilir, ancak yararı gösterilememiştir.

Gebelik esnasında VTE gelişen kadınlar terapötik dozda DMAH veya AFH ile, gebe olmayan bir kadında gelişen VTE gibi en azından aynı sürede tedavi edilir. DMAH terapötik dozu için vücut ağırlığı esas alınmalıdır ve gebelik ilerlediği sürece dozu ayarlanmalıdır (Tablo 7) (36). DMAH'lar için anti-Xa düzeyinin izlemi antikoagulasyonda terapötik doza ulaşmayı sağlamak için yapılmalıdır. Terapötik dozda AFH günde 2 kez ciltaltı enjeksiyonla verilir ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ile izlenir. Gebelik esnasında terapötik dozda AFH veya DMAH'a eşlik eden büyük kanama sıklığı yaklaşık % 2'dir. Kanama sezeryan sonrası pelvik hematoma, yara hemorajisi yada vaginal doğum sonrası vulva ve vajinal duvarda kanama gibi genellikle doğumla ilişkili komplikasyonlar olarak görülebilir. Vitamin K antagonistleri (örneğin warfarin) plasentayı geçtiği için ve gestasyonun 6-12.haftasında verildiklerinde fetal mikrosefali ve nasal hipoplaziye neden olurlar. Vitamin K antagonistleri böylece genellikle gebelikte kullanılmaz, çünkü DMAH profilaksi ve VTE tedavisinde etkin ve güvenli alternatiftir. Gebelikte warfarin kullanımı genelde DMAH heparinlerin etkinliğinin kesin olmadığı prostetik kalp kapağı olan kadınlarda 2.ve3.tri-metr ile sınırlıdır (36,37).

Tablo 7: Gebelik esnasında ve postpartum için antikoagulan seçenekler ve dozlar (36)

Antikoagulan	Profilaktik doz	Terapötik doz	Gebelikte güvenilirliği
DMAH			Kategori B
Dalteparin	5000 IU günde bir	200 IU/kg günde bir†, 100mg/kg günde 2 kez	
Enoxaparin	40 mg günde bir, 30 mg günde 2 kez	1,5 mg/kg günde bir†, 1mg/kg günde 2	
Nadroparin	2850 IU günde bir	171 IU/kg günde bir†	
Tinzaparin	4500 IU günde bir	175 IU günde bir†	
AFH			Kategori C
Warfarin	Sabit dozlar: başlama dozu her 12 saatte bir 5000 U, gebelik boyunca vücut ağırlığına göre doz artırılır. Ayarlanmış dozlar: protamin titrasyonu ile 6 saatte bir değerlendirilen anti-Xa düzeyi 0,1-0,2 U/ml ulaşmak için her 12 saatte bir verilir.	iv yol: 6 saatte bir değerlendirilen PTT bazal değerini 2,0-2,5 katını idame ettirmek için bolus ve infüzyonla verilir; Ciltaltı yol: 6 saatte bir değerlendirilen PTT bazal değerini 1,5-2,5 katı olacak şekilde her 12 saatte bir verilir.	
	Kullanılmaz	İNR 2,0-3,0 olacak şekilde ayarlanır	Kategori X 1.veya 2.trimestrede önerilmez, gebeliğin geç döneminde güvenli olabilir.

Antikoagulan ilaçlar ile tedavi edilen kadınlarda, vajinal doğum ve sezeryan kanama riskini artırır. Bölgesel anestezi kullanımı epidural hematoma riskine eşlik eder. Böylece antikoagulanların etkilerinin geçmesine izin vermek için doğumdan yeterli bir süre önce kesilmelidirler. Antikoagulanların kesilmesi ile doğum arasındaki güvenli süre doğumun veya sezeryanın elektif olarak zamanlanması ile profilaktik DMAH en az 12 saat önce veya terapötik dozda kullanılıyorlar ise 24 saat önce kesilmelidirler. DMAH veya AFH kullanmaya yeniden başlamak için ise komplike olmayan doğum ve hemostaz güvenliği olan kadınlarda doğumdan 12 saat içinde başlanması düşünülebilir. Postpartum dönemde genellikle DMAH'lar kumadin ile birlikte verilir. DMAH uluslararası normalizasyon oranı (inr) iki ardışık ölçümde en az 2 olunca kesilir (36,37).

Postpartum dönemde VTE mutlak riski gebelik esnasından daha yüksektir. Bu nedenle tromboprofilaksi kalıtsal trombofilisi olan veya VTE hikayesi olan kadınlar için önerilir. Warfarin inr 2-3 hedeflenilerek genellikle 6-8 hafta verilir. Alternatif olarak da, terapötik dozda AFH veya DMAH verilebilir. Bu ajanlar anne sütünde saptanmasına rağmen, warfarin metabolitleri inaktif olması ve heparin GI sistemden emilmemesi nedeni ile süt veren kadınlarda kullanımları güvenlidir (36).

V.Kalıtısal Kanama Bozukluklarına Yaklaşım

V.I. von Willebrand Hastalığı

En yaygın kalıtsal kanama bozukluğudur, sıklığı % 0,8-1,3 dür. Bu hastalık vWF eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir. Bilindiği üzere vWF'nin hemostazda

trombositlerin endotele yapışması ve FVIII için taşıyıcı protein fonksiyonu vardır. von Willebrand hastalığının (vWH) vWF'deki kantitatif ve kalitatif bozukluğa göre 3 alttipi vardır: Tip 1'de vWF yapısal olarak normal, ancak kısmen kantitatif eksikliği vardır, vWH'nin % 70-80'ine dendir. Tip 2 ise vWH'nin % 20'sini oluşturur, vWF'nin multimer yapısı veya fonksiyonunda bozukluktan kaynaklanır. Tip 3 ise vWH'nin % 5-10'unundan sorumludur, tam veya tama yakın vWF eksikliği vardır, bu klinik tabloya ciddi FVIII eksikliği de eşlik eder. Otozomal geçişli olduğu için, her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyebilir, fakat kadın hastalarda mesturasyon, gebelik ve doğum gibi hemostatik değişiklikler olduğu için erkeklere göre daha semptomatiktirler (38).

Gebelikte özellikle 2.trimestreden itibaren FVIII ve vWF düzeylerinde artış görüldüğü için Tip 1 hastalıkta vWF düzeyleri normal ölçülebilir. Ancak çok ciddi düşüklüklerde yeterli yükselme olmayabilir. Düzeylerdeki artışlar bireyler arasında farklılıklar gösterebilir. Tip 3 vWH'da ise gebelik esnasında hem vWF hem de FVIII düzeylerinde artış olmamaktadır. Doğumdan sonra düzeyleri ile ilgili az çalışma olmasına rağmen, vWF'nin düzeyinin hızla düştüğü gösterilir (39,40).

vWF ve FIII düzeyleri 2.trimestreden önce artış göstermediği için, gebeliğin erken döneminde vWH nedeni ile kanama riski bulunmaktadır. İngiltere'den bildirilen bir çalışmada ilk trimestrede kanamaların vWF hastalığı olanlarda % 33 ve sağlıklı kontrol grubunda ise % 20 olarak saptanmıştır (41). Kendiliğinden düşük sıklığı ise genellikle

normal sağlıklı gebelerdeki ile benzer olduğu bildirilmektedir. Ancak ABD'den bildirilen vaka-kontrol çalışmasında kontrol grubunda % 9 iken, vWH olan gebelerde % 15 ($p=0,05$) olduğu görülmüştür (42). Başka bir çalışmada da tip 1 vWF hastalığında düşük oranı % 32 iken, tip 2 ve 3'de % 11 olarak saptanması, kanama bozukluğunun bu etkiden sorumlu olmadığını düşündürmektedir (43). Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışmada tip 3 vWH olan kadınlarda normale göre düşük sıklığında artış görülmemiştir (44). vWH'da diğer bir sorun doğumdan sonra erken dönemde (24 saat içinde) veya geç dönemde (24 saatten sonra) olan kanamalardır. Erken kanama oranı çalışmalarda % 31-59 ve geç kanama ise % 20-25 sıklığında bildirilir (40). Kanamalarda çoğunlukla doğumdan önce hastanın vWH olduğu bilinmeyen kadınlarda sık görülür. Diğer bir kanama yeri vajinal doğum sonrası vulvada hematoma gelişimidir. Normalde vulva hematoma 1000 doğumda bir oranında görülürken, vWH'da görülme sıklığı artar (2 ayrı çalışmada 13 doğumda 1 ve 49 doğumda 3) (39).

Klasik tip 1 vWH'da doğum için önerilen 36.haftada vWF düzeylerinin bakılması, düzeyin doğum için en az 50IU/dl olması önerilir. Bu nedenle gerekli vakalarda vWF içeren kan ürünleri verilmelidir. Desmopressin ise genelde doğumdan sonra, vWF düzeyleri hızlı düştüğü için kanama riski yüksek hastalarda kullanılması önerilir (9,40).

Tip 2 vWH'nin 4 alttipi bulunur. Tip 2A da vWF'de mutasyon olması nedeni ile vWF antijen ve aktivite düzeyleri düşüktür. Kanama plazmadaki vWF düzeyine bağlıdır. Yaklaşım tip 1'deki gibi olmalıdır. Desmopressinin etkisi tip 1'deki kadar belirgin değildir. Desmopressin 4 günü geçen kanamalarda etkili değildir. Tip 2B'de vWF'nin trombosit reseptörü glikoprotein Ib'ye affinitesi artar. Bu nedenle gebelikte vWF düzeyleri arttıkça, trombosit aktivasyon ve agregasyonuna bağlı trombositopeni gelişebilir veya trombositopeni derinleşebilir. Bazı hastalarda trombositopeni yalnızca gebelikte görülmekte, doğumdan sonra hızla normal değerlere gelmektedir. Bu tip vWH'da az sayıda vaka olduğu için, doğumda kanama riski bilinmemektedir, muhtemelen trombositopeninin şiddeti ile ilişkili olabilir. Tip 2B vWH gebelikteki diğer trombositopeni nedenleri ile karışabilir. vWF aktivite düzeyleri düşük ve yüksek moleküler vWF multimerleri azalmış veya düşük olarak saptanabilir. Düşük konsantrasyona ristosetin ile trombosit agregasyonunda artış gözlenir. Tip 2M'de büyük vWF multimerleri vardır. Bu gebelik ve doğumda sorun teşkil etmez. Tip 2N'de ise trombosit GPIb ve FVIII'e bağlanma affinitesinde azalma olduğu için ciddi kanamalara neden olabilir. Bu tipde FVIII düzeyleri de ciddi anlamda düşüktür. X'e bağlı geçişin olmadığı durumda vWF düzeyi normal, FVIII düzeyi düşük ise vWH tip 2N tanısı düşünülür. Gebelik esnasında FVIII düzeyleri arttığı için hafif vakalarda normal düzeylerde saptanabilir. Bu nedenle de etkilenen kadınlar hafif hemofili tanısı alabilir. Bu tip vWF

hastalığında FVIII düzeylerine göre doğum veya doğumdan sonra FVIII-vWF birlikte içeren faktör konsantrasyonlarının kullanımı önerilir (9). Tip 3 ise vWH oldukça ciddi tipidir. Tip 2B, 2M, 2N ve tip 3 vWH'da desmopressin kullanımını önerilmez. vWF antijen ve aktivite düzeyi faktör konsantrasyonları ile 50IU/dl üzerinde olması sağlanmalıdır. Doğumdan sonraki kanamalarda 7 gün süresince bu düzeyde tutmak için faktör replasmanı yapılmalıdır (40).

Hafif hastalığı olan hastalar dışında, tüm hastalarda epidural ve spinal anestezi kullanılmamalıdır. Sezeryan ile doğum durumunda, transfüzyon genelde önerilir. Hastalar doğum sonrası kanama risk yüksektir; Faktör VIII:C düzeyleri ve kanama izlenmelidir (39,40).

Antifibrinolitik ajanların gebelikte kullanılması önerilmemektedir, ancak doğum sonrası kanamalarda kullanılabilir. Antifibrinolitikler anne sütüne az miktarda atılırlar. Ancak, traneksamik asit ile ilgili plasenta abrupsiyonu, sezeryan veya diğer obstetrik durumlarda anne veya fetusta ciddi bir yan etki yapmadan kullanıldığını bildiren çalışmalar da vardır (40).

V.II. Diğer faktör eksiklikleri

Hemofili A ve B X'e bağlı geçiş gösterdiği için genelde kadınlar taşıyıcıdır. Taşıyıcıların % 20 kadarında nadiren ciddi kanama problemleri olabilir. FVIII düzeyleri genelde gebelikte arttığı için, ancak faktör aktivasyon düzeyi < % 30 olanlarda doğumda veya doğumdan sonra faktör replasmanı gerekebilir. Aslında esas sorun fetustadır. % 50 oranında erkek fetus hemofili için risk altındadır. FIX düzeyi gebelikte etkilenmediği için faktör düzeyi < % 50 olanlarda faktör replasmanı gerekebilir (9).

Diğer nadir görülen faktör eksikliklerinden FV eksikliği homozigot ise gebelik ve doğumda ciddi kanamalar görülebilir. Ancak heterozigot ise risk oldukça düşüktür ve kanama gelişirse genelde taze donmuş plazma ile veya gerekirse tam kan transfüzyonları ile kontrol edilebilir. Önemli olan gebelikten veya doğumdan önce tanının konmasıdır. Yeterli tranfüzyon desteği sağlanabildiği için genelde elektif terimde veya terme yakın sezeryan ile doğum tercih edilir (45).

FVII düzeylerinde genelde gebelik süresince özellikle terme doğru artış görülür. Bu nedenle heterozigotlarda doğumda ciddi bir kanamaya neden olmaz. Ancak homozigot FVII eksikliği olanlarda faktör düzeyi genelde 10 IU/dl altındadır ve doğumda ciddi kanamalar görülebilir. Bu hastalarda doğum esnasında ve sonrasında rekombinant FVIIa kullanımı önerilir. Doğumda faktör replasmanı verilip-verilmemesine annenin kanama eğilimi, 3.trimestrede FVII düzeyi ve kullanılan doğum yöntemine göre karar verilir (46).

FX eksikliği de oldukça nadir görülmektedir. Genelde önerilen doğum esnasında FX içeren faktör komplekslerinin kullanımıdır. Diğer bir yaklaşım rekombinant FVIIa kullanımıdır. Pahalı olması nedeni ile doğumda ve doğum sonrası kanamaları kontrol edebilmek için kullanılması önerilir (47).

FXI eksikliğinde de diğerlerine benzer olarak taze donmuş plazma kullanılabilir. Ancak TDP'da FXI miktarı az olduğu için kanamayı yeterince kontrol edemeyebilir. FXI içeren faktör preparatları verilebilir. Türkiye'de FXI içeren preparat bulunmamakta, ayrıca bu faktör eksikliği çok nadir hem de FXI preparatlarının raf ömrü oldukça kısadır (48).

Kanama bozukluğu olan kadınlarda ilk tanı gebelik esnasında farkedildi ise, doğumdan ve laktasyondan birkaç ay sonra hastaların bazal faktör düzeyleri için değerlendirme yapılmalıdır (9, 45-48).

V.III. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Kalıtsal trombosit bozuklukları semptomatik kanamaların az görülen nedenlerindedirler. En sık görülen nedenleri Glanzman trombasteni ve Bernard Soulier Sendromu gelir. Ciddi trombosit fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda doğumda ciddi kanamalar olabilir.

GT otozomal resesif geçişli, trombosit GPIIb/IIIa'da eksiklik veya fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. GT'de doğum öncesi kanama nadirdir, genelde doğumdan sonra sıklıkla 1-2 hafta içinde görülür. Trombosit fonksiyon bozukluğu sık transfüzyona maruz kalma nedeni ile HLA antijenleri veya glikoproteinlere karşı alloantikorlar gelişebilir. Bu nedenle de fetusta AİT'e gelişebilir. Hemostatik bir ajan verilmez ise vajinal doğum esnasında kanama olasılığı vardır. Perinatal hemostazı sağlamada özellikle uterus kontraksiyonu önemlidir. Hemostaz desteği ve tipi kanama şiddeti ve alloimmunizasyon olup-olmamasına göre değişir. Eğer alloimmunizasyon yok ise trombosit transfüzyonu ve traneksamik asit kullanılabilir. Ancak alloimmunizasyon var ise trombosit transfüzyonları HLA uygun bireylerden yapılmalıdır ve beraberinde ciddi kanamada rekombinant FVIIa kullanılabilir (49).

Bernard Soulier Sendromu da otozomal resesif geçişli, trombosit GPIb/IV/V kompleksi eksikliği veya fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Genellikle doğum sonrası 2-8 hafta arasında ciddi kanamalar görülebilir. Günümüze kadar sadece bir vakada antepartum dönemde kanama gözlenmiştir. GT'e benzer olarak alloimmunizasyon gelişebilir. Bu durumda HLA uygun trombosit süspansiyonu transfüzyonu gerekir. Hatta trombosit transfüzyonuna yanıtı artırmak için plazma değişimi, IVIg ve steroid kullanımı bildirilmektedir. Ayrıca desmopressin ve traneksamik asit kanamayı azaltmak için kullanılabilir. GT'deki gibi son zamanlarda rekombinant FVIIa verilen olgularda

literatürde yer almasına rağmen, yararlılığı için henüz yeterli kanıt yoktur (50).

Kısaca her iki hastalıkta gebelik süresince anne ve fetus yakın takiplenmeli, özellikle alloimmunizasyon gelişip gelişmediği değerlendirilmelidir. Doğum esnasında ve sonrasında kanama kontrolü yukarıda bahsedilen tedaviler ile iyi bir şekilde sağlanmalıdır.

VI. Gebelik ve Hematolojik Maligniteler

Hematolojik bir malignite ile gebelik birlikteliği sık olmakla birlikte, tanı veya tedavide gecikme annenin sağlığını etkileyebilir. Ancak tedavi gereksinimi olan hastalarda kullanılacak tanı yöntemleri ve kemoterapötik ajan(lar)ın fetus üzerine etkileri nedeni ile tedaviye veya tedavi şemasına veyahutta gebeliğin sonlandırılmasına karar vermek için mevcut risklerin aile ve bu konuda uzman olan hematoloji ve kadın-doğum hekimleri ile birlikte çok disiplinli bir yaklaşım gerekmektedir.

Hematolojik maligniteli annelerden doğan 84 (6-24 yaş arası) ve 111 çocuğun (1-19 yaş arası) uzun dönem takibinde ise, normal fiziksel, nörolojik, seksüel ve fizyolojik gelişim bildirilmektedir (51,52). Ayrıca çocukluk malignitesi riskinin toplumdaki sıklığına göre artmadığı gözlenmiştir.

VI.I. Akut Lösemiler

Gebelikte görülen lösemilerin % 90'nı akut lösemilerdir ve 2/3'ü akut miyelositer lösemiler oluşturur (53). Akut lösemide tedavinin geciktirilmesi anne için riskli olması ve ilk trimestrede kemoterapötik ajanların kullanımı fetus için riskler taşıdığı için (düşük, fetal ölüm, konjenital malformasyon, düşük doğum ağırlığı gibi) gebeliği sonlandırma kararı anne ile tartışılmalıdır. Ancak anne gebeliğin sonlanmasını istemiyor ve annenin hayatı risk altında ise kemoterapi başlanması önerilir. İkinci ve 3.trimesterde kemoterapi ise düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeğe neden olabilmekte, ancak teratojenik potansiyeli gebelik ilerledikçe azalmakta hatta 3.trimester sonunda tam doz lösemi tedavisi verilebileceği de gösterilmiştir. Kemoterapi siklusları arasında erken doğum indüklenmesi düşünülmelidir. Gebelikte akut lösemili 58 hastanın 49'unun 50 canlı doğumla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu 50 yenidoğanın yarısı erken doğum ve 4'ü gestastonel yaşa göre düşük doğum ağırlığında ve sadece birinde konjenital malformasyon ve sonrasında adrenal ve tiroid bezinde tümör gelişmiştir. Bu seride 8 çocuğun uzun dönem takibinde gelişimlerinin normal olduğu saptanmıştır. Doğuma yakın verilen kemoterapiler fetusta ciddi sitopenilere neden olabilmektedir. Bu nedenle genelde önerilen 3.trimester sonunda tedavi verilmemesi, tedavinin doğum sonrası başlanmasıdır. PML-RARA pozitif akut promyelositik lösemide ise 2.ve3.trimestrede tek ajan all-trans retinoik asit (ATRA) en güvenilir yaklaşımdır. Beraberinde yüksek

riskli hastalarda (lökosit sayısı $> 10 \times 10^9/L$) antrasiklinler ile kombinasyonu kullanılabilir. ATRA teratojenik potansiyeli olduğu için ilk trimestrede kullanımı kontrendikedir. Düşük riskli akut lösemi hastalarında kemoterapi doğumdan sonraya ertelenebilir. Bu durumda 30.haftada doğum indüklenmesi hem de fetus için güvenilir bir yaklaşım olabilir (54).

Diğer bir konu ise febril nötropeni veya infeksiyon gelişimidir. Fetus üzerine penisilinler, sefalosporinler ve eritromisin güvenilir olduğu için bu ajanlar rahatlıkla kullanılabilir (55). Aminoglikozidler ve metronidazol için ise teratojenik olduğuna ilişkin veri yoktur, fakat bu ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Kinolonlar artropatiye yol açabildiği ve tetrasiklinler ise kemik ve diş etkilediği için gebelikte kullanılmamalıdır.

VI.II.Myeloproliferatif Hastalıklar

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH) hematopoetik hücrelerden bir veya daha fazlasında hücre sel çoğalma ile birlikte, genellikle farklılaşma ve olgunlaşmanın devam ettiği klonal hematopoetik bozukluklardır. Dameshek tarafından öngörülen geleneksel sınıflandırmada MPH'ler 4 farklı gruba ayrılmaktadır: Kronik miyelositer Lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve agnozjenik myeloid metaplazidir (AMM) (56).

Günümüzdeki mevcut sınıflandırmada KML, hem Philadelphia kromozomu translokasyonu (bcr-abl translokasyonu) ile beraberliği ve hem de tedavisindeki özellik (imatinib mesylate yanıt vermesi) nedeniyle, ayrı değerlendirilmektedir. Dolayısıyla KMPH'ler terimi genelde PV, ET ve AMM için kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü MPH'lar grubuna daha az sıklıkta görülen sistemik mastositoz, kronik myelomonositik lösemi ve kronik nötrofilik lösemi yi de dahil etmektedir (57).

VI.II.a. Kronik Miyelositer Lösemi

Kronik miyelositer lösemide esasen olgun myeloid hücrelerin artışı olmasına rağmen, eritroid ve trombosit sayısında artışta görülür. Hastalık semptomsuz olabildiği gibi, halsizlik, anoreksi ve kilo kaybı gibi konstitusyonel yakınmalar bulunabilir. Muayenede çoğunlukla dalak büyüklüğü saptanır. Genelde 50 yaş üzerinde görülmesine rağmen, daha erken yaşlarda da saptanabilir. Bu nedenle KML ve gebelik beraberliği az da olsa bildirilmektedir. Gebelik KML seyrini değiştirmemektedir. Ancak, esas sorun tedavinin anne ve fetusa etkisinin olup olmadığıdır. Eğer tedavisiz bırakılırsa lökositoz ve plasenta yetmezliği nedeni ile düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve intrauterin ölüm veya ölü doğuma neden olabilir (53). Literatürde bildirilen vaka raporlarında gebelerde KML tedavisinde lökoferez, hidroksiüre, busulfan ve interferon tedavisi ve son zamanlarda imatinib kullanımı ile ilgili veriler yer almaktadır. Lökoferezin anne ve fetus üzerinde bir yan etkisi saptan-

mamıştır. Hidroksiüre ve busulfan DNA sentezini inhibe ettiği için spontan düşük, intrauterin gelişme geriliği ve konjenital malformasyonlara neden olabilirler. Ancak hidroksiüre ile bir komplikasyon gelişmeksizin gebeliğin normal seyrettiği ve fetusta teratojenik bir etki görülmediği de bildirilmektedir. Busulfanın ise teratojenik etkisi bulunmaktadır. Yine de ilk trimestrede bu iki ilacında verilmesi önerilmez. İnterferonun gebelikte kullanımı güvenilirdir. Son yıllarda kullanıma giren tirozin kinaz inhibitörü imatinib kullanımı sırasında gebe kalan ve hatta gebelik süresince alan kadınlarda teratojenik etki bildirilmemesine rağmen, günümüzde bu konuda veriler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle imatinib tedavisi esnasında gebe kalınması veya gebelikte imatinib kullanımı önerilmemektedir (58).

VI.II.b. Diğer kronik myeloproliferatif Hastalıklar

Bu başlık altında sık görülen ET, PV ve AMM'den bahsedilecektir. Bu üç KMPH'da çeşitli derecede kemik iliği hipersellülaritesi, atipik megakaryosit hiperplazisi ve kümeleşmesi vardır. PV'de klonal eritrositoz, AMM'de belirgin kemik iliği fibrozisi ve ET'de ise klonal trombositoz bulunur. Ancak, günümüzde bu 3 hastalığa özgü moleküler bir belirleyici yoktur. Bu nedenle tanıları klinik görünüm ve kemik iliği histolojik bulgularına göre konur (56,57)

Myeloproliferatif hastalıkların genel özellikleri ileri yaşlarda görülmeleridir. Bu nedenle gebelik ve MPH beraberliği de sık değildir. Bilindiği üzere normal gebelikte tromboz riski artmaktadır. Eğer gebe kadında MPH'dan biri var ise gebeliğe eşlik eden tromboembolik komplikasyon riskinde de artış görülür. Ayrıca plasenta dolaşımında oklüzyona neden olan vasküler komplikasyonlar sonucu spontan düşük, erken doğum, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği de bildirilmektedir (59,60).

VI.II.b.1. Esansiyel Trombositemi

Esansiyel trombositemi (ET), trombosit sayısının $> 600 \times 10^9/L$ olması, kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi, dalak büyüklüğü (splenomegali) ve hemorajik ve/veya trombotik ataklarla karakterize bir klinik tablodur (61). Klinik pratikte, reaktif trombositoz trombosit sayısındaki artışların % 95'inden sorumludur. Öncelikle reaktif trombositoz yapabilecek nedenler, demir eksikliği anemisi, inflamasyon, infeksiyon, kanama ekarte edilmelidir. Klinik olarak genelde mikrovasküler semptomlar, baş ağrısı, ışık çarpması, parestesisi, eritromelalji gibi kanama veya trombotik komplikasyonlar ile ilişkili semptom ve bulgular izlenir. ET zamanla akut miyelositer lösemi veya myeloid metaplazili myelofibroze dönebilir. En sık morbidite ve mortalite nedeni tromboembolik komplikasyonlardır. ET'de toplam tromboz sıklığı % 20 ile % 40 oranında bildirilir. Ancak, major trombotik olay sıklığı, inme, myokard infarktüsü veya derin ven trombozu tanı veya takip esnasında yalnızca % 10-20 oranındadır. Genç hastalar ve önceden tromboz hikayesi olmayanlar düşük riskli kabul

edilir iken, ileri yaş (> 60 yıl) ve tromboz hikayesi olanlar yüksek risklidir. Trombotik olay sıklığı düşük riskli hastalarda trombosit sayısı ile korelasyon gösterir. Kanama riski ise trombosit sayısı 1000-1500 x10⁹/L gibi aşırı yüksek değerlerde gözlenebilir. Nedeni ise hastalıkla ilişkili trombosit fonksiyonunda bozulma ve edinsel vWH'dir. ET'de edinsel vWH nedeni büyük vWF multimerleri kaybı ve vWF antijenine göre orantısız olarak vWF azalmasıdır. Trombosit sayısının normale dönmesi ile kanama komplikasyonu da düzelir (59-61).

Birkaç derleme ve çoğu vaka raporlarında ET'si olan hastalarda gebelik seyrini ve çeşitli tedavi rejimlerinin etkisini değerlendirmektedir. ET'de gebelikteki komplikasyonların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. ET'de hem trombotik (büyük damarlar ve mikrovasküler) hem de kanamalı komplikasyonlar görülür. Tromboz nedeni ile placentada infarkt en sık gözlenen patolojik bulgudur. Bu durum esasen geç fetal kayıplar, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliğine neden olur. ET olan gebelerde ilk trimestrede kayıplar % 26-36 ve geç gebelikte ise % 5-9,6'dır. İntrauterin gelişme geriliği % 4-5,1, erken doğum % 5,6- 8 ve plasental abrupsiyon % 2,8'dir. Daha az sıklıkta, fakat özellikle postpartum dönemde belirgin olmak üzere büyük trombozlar bildirirler. Kanama oranı ise % 4-5 oranında gösterilir. Bu çalışmalarda komplikasyon risklerinin düşük olması hastaların çoğunun ET için düşük riskli olmasına bağlıdır (60).

VI.II.b.2.Polisitemia vera

Polisitemia vera (Polisitemia rubra vera) eritrosit kitlesi ve beraberinde hemoglobin ve hematokritte artış ile karakterizedir. Diğer MPH gibi klonal hematopoetik bir bozukluktur. PV nadir görülür, yıllık sıklığı 0,5 ile 2/100.000 dir. Ortalama tanı yaşı 60'dır ve 30 yaşından önce görülmesi çok enderdir. Ailevi olarak görülen veya 30 yaşından önce tanı konulan vakaların konjenital ve kalıtsal polisitemi sendromlarından ayırt edilmesi çok önemlidir (56). PV genelde erkeklerde daha sıktır. Bu nedenle de gebelik ve PV ile ilgili literatürde az veri vardır. Toplam 18 PV'lı hastada 38 gebelikten canlı doğum oranı % 57'dir. ET'deki gibi, ilk trimestrede spontan düşük gebelerin % 22'si, ve erken doğum ise % 13,8 oranındadır. Gebelik sonlandıktan sonra bir annede derin ven trombozu ve YDİP nedeni ile ölüm, 2'sinde postpartum pulmoner emboli ve 4'ünde farklı şiddette preeklampsi görülmüştür (60).

VI.II.b.3.Agnojenik myeloid metaplazi

İdiyopatik veya primer myelofibrozis olarak bilinir. Kemik iliğinde fibrozis, splenomegali, ekstremiteler hematopoez, periferik kanda lökoeritroblastozis ve gözyaşı şeklinde eritrositler ve ile karakterize bir MPH'dir. Diğer MPH'lar gibi klonal bir bozukluktur. Bu sendrom sıklıkla ilerleyici kemik iliği yetmezliğine neden olmaktadır. Gebelik AMM

ile ilgili literatürde çok az vaka raporu vardır, ancak görülen komplikasyonlar ET ve PV'daki ile benzerdir (60).

VI.II.b.4.Tedavi

MPH olan bir kadın gebe kalmak istiyorsa ve teratojenik potansiyeli olan bir tedavi kullanıyorsa tedavinin konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmesi gerekir. Annedeki vasküler olaylar ve gebelik morbiditesi riskine göre, hastanın tedavisiz takibinden, tek başına aspirin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve sitoredüktif tedaviye kadar değişen çeşitli tedavi seçenekleri yer alır. Öncelikle risk durumuna göre tedaviye karar vermek önemlidir (Tablo 8) (59).

Tablo 8: Kronik myeloproliferatif hastalıklarda risk durumuna göre tedavi stratejisi (59)

Risk Sınıflaması:

Aşağıdakilerden en az biri varsa yüksek riskli olarak değerlendirilir

- Önceki major trombotik olay veya kanama komplikasyonu
- Önceki gebelik(ler) de ciddi komplikasyonlar*
- Trombosit sayısı > 1500x10⁹/L

Tedavi

a) Düşük risk gebelik

- Hedef hematokrit % 45 altında tutulmalı
- Aspirin 100 mg/gün
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (dalteparin 5000 Ü/gün veya enoxaparin 40 mg/gün) doğumdan sonra postpartum 6.haftaya kadar

b) Yüksek riskli gebelik

- Eğer daha önceden tromboz veya ciddi gebelik komplikasyonu varsa: Gebelik süresince DMAH (kanama komplikasyonu varsa aspirin kesilmeli)
- Trombosit sayısı > 1500x10⁹/L: İnterferon-alfa verilebilir
- Önceden major kanama hikayesi varsa: aspirin verilmemeli ve trombositozu azaltmak için interferon-alfa verilebilir.

* Ciddi gebelik komplikasyonları: ≥ 3 ilk trimester kayıpları veya ≥ 1 ikinci veya 3.trimester kayıpları, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, intrauterin ölüm veya ölü doğum

MPH'larda sitoredüktif tedavi kullanımı oldukça tartışmalıdır. Gebelik esnasında, hematokrit ve trombosit sayısında azalma olduğu için, genelde flebotomi ihtiyacı veya sitoredüktif tedavi ihtiyacı da azaltır. Hematokrit değerini düşürmede genellikle flebotomi yeterli iken, trombosit sayısının azaltılmasında ise hastanın daha önceki major tromboz veya kanama hikayesi, trombosit sayısının > 1000-1500x10⁹/L ya da kalıtsal trombofili veyahutta kardiyovasküler risk faktörleri var ise sitoredüktif bir tedavi düşünülmelidir. IFN- en güvenilir yaklaşımdır. Diğer

sitotoksik ilaçlar hidroksiüre, busulfan ve anagrelide özellikle ilk trimestr esnasında kullanılmamalıdır (59,60).

Düşük riskli hastalıkta trombohemorajik komplikasyonlar daha az görüleceği için, tedavide amaç düşük riskini azaltmaya odaklanmalıdır. Ancak, antitrombositler veya sitoredüktif tedavi endikasyonu yok ise sadece gözlem yeterlidir. Aspirin mikrodolaşım ile ilgili yakınmaları olanlarda yararlıdır. Ancak kanama riskini artırır. Eğer gebelikte antikoagulan veya antitrombositler ajan verilmesi düşünülüyor ise edinsel vWH için öncelikle tarama önerilir. Trombotik komplikasyon riskini azaltmak için düşük doz aspirin ile birlikte DMAH'ların kullanımının yararlı olduğu da gösterilmiştir. Kanama hikayesi var ise antitrombotik tedavi kesilmelidir. Edinsel vWH var ise hidroksiüre ile sitoredüksiyon yararlı olabilir. Trombositoferez eğer kanama veya tromboz nedeni ile acilen trombosit sayısını düşürmek gerekiyorsa kullanılabilir (59,60).

VI.III.Lenfomalar

Lenfoma gebelikte tanı konulan en sık malignitedir. Hodgkin lenfoma genelde 30 yaşlarda pik yaptığı için gebelik esnasında da en sık görülen lenfomadır (62). Lenfoma tanısı için patolojik inceleme gerekir. Bu nedenle gebelik esnasında lenf nodu biyopsisi fetusa zarar vermeksizin lokal anestezi ile kolay alınabilir. Eğer yüzeysel bir lenf nodu yok ise, derindeki lenf nodları genel anestezi ile alınmalıdır. Günümüzde modern cerrahi ve anestezi teknikleri ile gebelikte hatta ilk trimestrede elektif cerrahi güvenle yapılabilir. Cerrahi nedeni ile spontan düşük riski normal düşük riski ile benzerdir. Anne ölümü, doğumsal bozukluklar veya nörolojik gelişimde gecikme riskinde artış görülmez. Lenfomaların rutin evrelendirmesinde genellikle toraks ve karın bölgesinin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yer alır. Gebe bir kadında karın bölgesi korunarak düz akciğer filmi ve toraksın bilgisayarlı tomografi değerlendirilmesindeki radyasyon dozu fetusa zarar vermez. Radyasyonun eşlik etmediği diğer görüntüleme yöntemleri, ultrasonografi fetal malformasyon riskini artırmaksızın tanısal bilgi sağlayabilir. Gebelikte abdominal ve pelvik BT mümkünse kullanılmamalıdır. Son zamanlarda, pozitron emisyon tomografisi (PET) evreleme ve tedavi takibinde kullanımında artış vardır. Ancak kullanılan radyoaktif ajan 18F-FDG plasentayı geçebilmesi ve fetusa ulaşabildiğinden, normal BT'ye göre radyasyon riski daha yüksektir. Bu nedenle gebelik esnasında kullanımı önerilmez. Ayrıca bu ajan anne sütüne geçebildiği için meme ile besleme en az 24 saat öncesi kesilmelidir (63).

Kemoterapötiklerin çoğu plasentayı geçebilmektedir. Bu nedenle ilk trimestr esnasında kemoterapi spontan düşük, fetal ölüm ve malformasyon riskini artırır. İkinci ve 3.trimestrede maruziyet ise malformasyona eşlik etmemesine rağmen, fetusun ve yenidoğanın ölümünü, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı do-

ğum riskini artırır. Bu komplikasyonlar uzun dönemde, nörolojik gelişim bozukluğu, kardiyovasküler risk faktörleri gelişimine ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Ancak tedavinin annedeki yararı göz önüne alındığında bu olasılıklar gözardı edilebilirler. Gebelik esnasında kemoterapi kullanım kararı anne sağkalımı üzerine tedaviyi geciktirmenin etkileri hesaplandıktan sonra verilmelidir. Mümkünse kemoterapi ilk trimestr sonuna kadar ertelenmelidir. Farklı tip kemoterapilerden, alkilleyi ajanlar antimetabolitlerden daha az teratojeniktir. İlk trimestrede kemoterapi gerekirse, terapötik abortusa aile ile birlikte karar verilmelidir. Gebeliğin sonlandırılması hasta tarafından kabul edilmez ise, antrasiklin antibiyotikler veya vinka alkaloidler ile tek ajan tedavisi, ve takibinde ilk trimestr sonunda çoklu ajan ile tedavi düşünülebilir (64).

Kemoterapi verilen gebelerde kemik iliği toparlanmasına izin vermek için tedaviyi takiben doğumun 2-3 hafta geciktirilmesi önerilir. Ayrıca yenidoğanlar, özellikle erken doğanlar, karaciğer ve böbrekte olgunlaşma tam olmadığı için ilaçları metabolize edilmesi ve atılımında sınırlı kapasiteye sahiptirler. Bu nedenle kemoterapi sonrası doğum geciktirilerek fetusa geçen ilaçların plasenta yolu ile atılımı sağlanacaktır (64).

İkinci ve 3.trimestr esnasında radyasyona maruziyet karsinogenik bir etkiye eşlik edebilir: Yaşamın ilk dekadında lösemi ve solid tümörlerin gelişimi için risk prenatal radyasyona maruz kalanlarda 1000 vakada 3-4 iken, maruz kalmayanlarda bu oran 1000 vakada 2-3'dür. Yaşamın daha sonraki döneminde, bu artan risk daha az belirgin veya hatta ortadan kalkabilir. Bir diğer konu nörolojik gelişimin bozulması ki bu durum zekada azalma ve hatta ciddi mental geriliği içerir (65).

Kemoterapi verilen hastalarda diğer bir sorun bulantı-kusmadır. Metoklopramid, antihistaminikler veya 5-hidroksitriptamin reseptör blokerleri kullanımı ile konjenital malformasyon gelişimi arasında hayvan modelleri veya insanlarda bir ilişki bulunamamıştır. Kemoterapinin neden olduğu sitopenilerde granulosit-koloni uyaran faktör ve eritropoetin kullanımı ile ilgili tecrübe sınırlıdır. Ancak, şimdiye kadar teratojenik etkiler bildirilmemiştir (63).

Gebeliğin erken döneminde ileri hastalıkta kadınlar için, tedavide bir gecikme sağkalımı ters olarak etkileyebilir. Bu nedenle de, risk faktör analizleri esas alındığında, uygun kemoterapi protokolu hemen başlanmalıdır. Kemoterapinin potansiyel teratojenik etkileri nedeni ile genelde ilk trimestrede terapötik abortus düşünülmelidir. İlk trimestrede tanı alan erken evre HL'lı hastalarda ikinci trimestre kadar herhangi bir tedavi vermeksizin hastalık progresyon bulguları için yakından takiplenmelidirler. Düşük riskli hastalarda bazı otörler tek ajan kemoterapi (öncelikle vinca alkaloidleri veya antrasiklin antibiyotikler)

ile tedavi önerirler. Tek ajan tedavi genelde ilk trimestrede medikal abortus istemeyen kadınlarda düşünülebilir. Bu tarz yaklaşımlarda tedavinin kemoterapi direncine neden olup-olmadığı ise belli değildir. Genellikle bu tip olgularda ikinci trimester başında, en çok kullanılan kemoterapi rejimi ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) tedavisine hızlıca geçilmesi önerilir. Sınırlı verilere rağmen, ikinci veya üçüncü trimestrede tanı alan hastalar da gebe olmayan kadınlardakine benzer olarak kemoterapi ile güvenle tedavi edilmelidirler (63).

Hodgkin dışı lenfomada (HDL) ise yavaş seyirli ise (foliküler lenfoma ve kronik lenfositik lösemi/küçük hücreli lenfositik lenfoma) tedavi genellikle hasta semptomatik oluncaya kadar geciktirilir. Bu nedenle, ilk trimester esnasında kemoterapi verilimi genellikle gereksizdir. Çoğu hasta tedavi vermeksizin doğuma veya hastalık bulgularında ilerleme oluncaya kadar yakından takiplenir. Eğer ilk trimestrede tedavi vermek gerekirse, rituximab birkaç vaka raporunda gebelik esnasında otoimmün hastalıklarda kullanım deneyiminde güvenilir olduğu bildirildiği için tek ajan olarak kullanılabilir. Bunun dışında CVP (siklofosamid, vinkristin, prednizolon) da gebelikte güvenlidir. Fludarabin ile ilgili veri yoktur. Evre I yavaş seyirli HDL'de ise boyun veya aksillaya sınırlı lokal radyoterapi verilebilir. Radyo-aktif işaretli monoklonal antikorların kullanımı yüksek fetal radyasyona maruz kalma nedeni ile gebelikte kontrendikedir. Yavaş seyirli lenfomalar grubunda yer alan gastrik mukozaya-eşlik eden lenfoid doku (MALT) lenfoma *Helicobakter pylori* enfeksiyonuna eşlik etmesi nedeni ile ayrı bir antite olarak düşünülmelidir. İlk trimestrede tedavisi genelde zorunlu değildir. Ayrıca tedavisi kemoterapi rejimi içermez. Fakat bakteri eradikasyonu gerektirdiği için, kullanılan en rejim genellikle amoksisilin, klaritromisin ve proton pompa inhibitörüdür. Bu kombinasyon gebelik esnasında güvenle verilebilir (63).

Agresif HDL grubunda ise büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, olgun T hücreli ve doğal katil hücreli lenfoma yer alır. Sınırlı hastalığı olanlar dışında genelde tedavi yaklaşımı yoğun kombinasyon kemoterapisidir. İlk trimestrede CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) verilimi ile ilgili birkaç vaka raporu yayınlanmıştır. Ciddi fetal malformasyon riskinde artış gösterilmemesine rağmen, yine de güvenilirliğini değerlendirmede daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Ancak ikinci veya 3.trimestrede güvenle kullanılabilirler. Rituximab ile birlikte CHOP kullanılabilir. İlk trimester sonuna yakın tanı alan hastalarda daha sınırlı servikal hastalık için lokal radyoterapi veya ilk trimester sonuna kadar yakın takip seçenektir. Ancak bu yaklaşım düşük riskli evre 1-2 HDL için sınırlıdır. Eğer hasta erken evre fakat yüksek riskli ise artık konservatif yaklaşım için aday değildir ve gebelik sonlandıktan kısa süre sonra tam doz kemoterapi ile tedavi edilmelidir (63).

Çok agresif seyirli HDL'da öncü B veya T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi ve Burkitt lenfomayı içerir. Bu lenfomalar gebelik esnasında daha hızlı ve öldürücü seyre sahiptirler. Bu nedenle de tedavi ilk trimestrede bile hızlıca başlanmalıdır. Gebeliğin sonlandırılması için gerekli bilgi verilmelidir (63).

Lenfoma ile ilgili diğer bir konu plasenta yolu ile fetusa yayılımdır. HL'de bu konu ile ilgili bir rapor yok iken, HDL'de plasenta tutulumu nadir de olsa bildirilmekte, hatta bir vakada fetusa yayıldığı saptanmıştır (63).

KAYNAKLAR

- 1- Bendell J, Benz EJ. Hematologic changes of pregnancy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P; eds. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone. 2005:2629-40.
- 2- Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol* 2001; 80: 26-31.
- 3- Lookwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet&Gynecol*. 2006; 49: 4: 836-843.
- 4- Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 18: 1-109.
- 5- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl):1218-22
- 6- Milman N. Iron and Pregnancy- A delicate balance. *Ann Hematol* 2006; 85: 559-65.
- 7- Ali R. Gebelikte Hematolojik Komplikasyonlar ve Maliniteye Yaklaşım. 33.Ulusal Hematoloji Kongresi 6.Hematoloji İlk Basamak Kursu Kitapçığı. 2007: 46-61.
- 8- Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JK, Gueant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Human Reprod Update* 2007; 13: 225-238.
- 9- Siegel RS, El-Shami R, Perez K. Hematological complications of pregnancy. In: Young NS, Gerson SL, High CA Eds. *Clinical Hematology*. Philadelphia, Mosby 2006: 902-910.
- 10- Obeid R, Herrmann W. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 in relation to pre and postnatal health aspects. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1052-1057
- 11- Sauntharajah Y, Vichinsky E, Embury SH. Sickle Cell Disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P; eds. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone. 2005: 605-644.
- 12- Kathryn Hassell. Pregnancy and Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19:903-916.

- 13-Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996; 87:199-204.
- 14-Saiki RK, Chang CA, Levenson CH, Warren TC, Boehm CD, Kazazian HH Jr, Erlich HA. Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. *N Engl J Med*. 1988 Sep 1; 319: 537-541
- 15-Forget BG, Cohen AR. Thalassemia Syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P; eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone. 2005: 557-590.
- 16-Leung KY, Liao C, Li QM. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous alpha(0)-thalassemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 173-177.
- 17-Natelson EA. Pregnancy-induced pancytopenia with cellular bone marrow: Distinctive hematologic features. *Am J Med Sci* 2006; 332:205-207.
- 18-Kwon JY, Lee Y, Shin JC, Lee JW, Rha JG, Kim SP. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynecology&Obstetrics*. 2006; 95: 115-120.
- 19-Karim R, Sacher RA. Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 128-133.
- 20-Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in Pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:290-297.
- 21-McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Reviews* 2003; 17, 7-14.
- 22-Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:479-482.
- 23-Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:149-155.
- 24-Baxter JK, Weinstein L. Hellp Syndrome. The state of the art. 2004; *Obstet&Gynecol Survey*. 2004; 59: 838-845.
- 25-O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet&Gynecol* 2005; 48: 460-477.
- 26-Esplin MS, Branch DW: Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 360-367.
- 27-Tsai H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21:609-632.
- 28-Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: State of the art. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195, 907-913
- 29-Gyamfi C, Eddleman KA. Alloimmune thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48: 897-909.
- 30-Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Society Transact* 2005; 33: 428-432.
- 31-Breme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003;16; 153-168.
- 32-Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research* 2004;114, 409-414.
- 33-James AH, Grotegut CA, Brancazio LR, Brown H. Thromboembolism in Pregnancy: Recurrence and Its Prevention. *Semin Perinatol* 31:167-175
- 34-Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 2000; 55:269-174.
- 35-James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1311-1315.
- 36-Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007;334;1318-1321.
- 37-Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *ASH Education Book* 2007: 143-150.
- 38-Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand Disease. *Annals of Medicine*. 2007; 39: 346-158.
- 39-James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res* 2007;120:17-120.
- 40-Kujovich JL. von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb&Haemostasis* 2005; 3: 246-253.
- 41-Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, Belling L, Holmberg P, MacLaughlin W, Howard F. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000;6:643-648.
- 42-Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 2003;9:292-297.
- 43-Foster PA. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP. results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 784-790.
- 44-Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willeb-

- rand disease. *Br J Haematol* 2000; 111:1236-1239.
- 45-Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM, Girolami B, Bortoletto E, Zanon E. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. *Haemophilia* 2005;11, 26-30.
- 46-Kulkarni AA; Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency *Haemophilia* 2006;12, 413-416.
- 47-Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S, Fattori E, Franchi M, Zanon E, Girolami A. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia* 2004;10, 665-668.
- 48-Myers B, Pavord S, Kean L, Hill M, Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007;114:643-646.
- 49-Anwer A, Hanley J, Kumarendran K. Proposed management of pregnancy and labour in an inherited platelet disorder, Glanzmann's thrombasthenia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 27:4, 421-423.
- 50-Prabu P, Parapia LA. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy *Clin Lab Haem*. 2006, 28, 198-201.
- 51-Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-177.
- 52-Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:1611-1618.
- 53-Pejovic T, Schwartz PE. Leukemias. *Clin Obstet Gynaecol*, 27:4, 421-423.
- 54-Milliagan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, Kell J, Homewood J, Campbell K, McGinley S, Wheatley K, Jackson G. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in Adults. *B J Haematol*. 2006; 135; 450-474.
- 55-Lynch CM, Sinnott JT 4th, Holt DA, Herold AH. Use of antibiotics during pregnancy. *Am Fam Physician* 1991; 43:1365-1368.
- 56-Ozcan M. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*. 2004; 2.
- 57-Michiels JJ, De Raeve, Hebeda K, Lam KH, Berneman Z, Schroyens W, Schwarz J. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leuk Res*. 2007; 31: 1031-1038.
- 58-Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S. Pregnancy Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24:1204-1208.
- 59-Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative Disease in Pregnancy and Other Management Issues. *ASH Education Book* 2006; 246-252.
- 60-Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005;129, 293-306.
- 61-Eliot MA, Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003; 16: 227-242.
- 62-Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
- 63-Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; 92:1230-1237.
- 64-Cardonick E, Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291.
- 65-Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328-333.