

Gebelerde Hematolojik Sorunlar; Nasıl tedavi edelim?

Siret RATİP

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Gebelerde hematolojik sorunlar anemi, trombotopeni ve tromboz olarak üç geniş başlık altında toplanabilir. Ayrıca, uzman hematoloji yaklaşımının gerekli olduğu gebelikte lösemi ve lenfoma tedavisi bu bölümde tartışılacaktır.

GEBELİKTE ANEMİ

Plazma hacmi genişlemesi ve hemoglobin konsantrasyonundaki azalma gebeliğe eşlik eden karakteristik bulgulardır. Ayrıca, gelişmekte olan fetusun ihtiyaçları nedeniyle gebelerde nutrisyonel anemilerden özellikle demir ve folat eksiklikleri görülebilir.

Gebeliğin Dilüsyonel Anemisi

Gebeliğin 6'ncı haftası itibarıyla plazma hacmi kırmızı hücre miktarına orantısız bir şekilde artmaya başlar. Birinci ve ikinci trimesterlerde maternal plazma hacmi %50 artarken kırmızı hücre hacmi sadece %20-30 düzeyinde artış göstermektedir (1). Böylece gebeliğin 16 ve 40'ncı haftaları arasında hemoglobin alt sınırı 10.5g/dl olan dilüsyonel bir anemi gelişir. Ayrıca normal gebelikte MCV'de 5-10fl fizyolojik artış görülür. Maternal plazma hacmi en üst düzeyinde gebe olmayan kadınlara kıyasla %43 fazladır (1). Dilüsyonel etki kırmızı hücre kitlesindeki %17-25 artışı maskeler (2). Profilaktik demir tedavisi alındığında ise kırmızı hücre kitlesindeki artış daha fazladır (3). Eritropoezin de gebelik esnasında arttığı yapılan ferrokinetik çalışmalarda gösterilmiştir (4). Plazma eritropoetin düzeyleri ikinci ve üçüncü trimesterlerde artmaktadır. Eritropoetin düzeyinin doğuma yakın bir zamanda gebe olmayan kadınlara kıyasla % 30-35

arttığı rapor edilmiştir (1). Doğumdan hemen sonra plazma eritropoetin düzeyleri ve 1 ile 3 hafta arasındaki doğum sonrası dönemde de kan hacmi normale döner (5).

Nutrisyonel Anemi

Intravasküler plazma hacmi artışının kişiden kişiye gösterdiği değişkenlik nedeniyle kırmızı hücre kitlesinde oluşabilecek patolojik bir düşüşü saptamak güçtür. Ancak, hemoglobin konsantrasyonunun gebelerde 10.4g/dl altına düşüşü patolojik kabul edilmektedir (3).

Demir eksikliği

Demir eksikliği gebelikteki patolojik aneminin en sık görülen nedenidir (3). Maternal kırmızı hücre hacmindeki artış, çoğunluğu üçüncü trimesterde olmak üzere demirin fetusa transferi ve doğum esnasındaki kan kaybı toplam olarak yaklaşık 800 mg demir ihtiyacına neden olur (6). Bu nedenden dolayı normal veya azalmış demir depoları olan gebelerde demir eksikliği anemisi görülebilir. Düşük ekonomik sınıf ve eğitimsiz kişilerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (7). Üçüncü trimesterde demir eksikliği prevalansı %16-55 arası rapor edilmiştir (6).

Gebelikteki demir eksikliğinde prematürite, doğumdaki bebek kilosunda azalma ve infant mortalitesinde yükselme risklerinin arttığı rapor edilmesine karşın (7) bunun demir eksikliğinden veya demir eksikliğinin nedeni olan hastalıktan kaynaklandığı bilinmemektedir.

Gebelikte MCV'de azalma, serum transferrin saturasyonunun %16'nın altına düşmesi ve serum

ferritinin azalması demir eksikliğinin güvenilir bulgularıdır (6). Enflamatuvar hastalığın ferritin düzeyini artırdığı kişilerde ise serum transferin reseptör düzeyinin artışı tanıda yardımcı olmaktadır. Gebelikte demir eksikliği olmayan kişiler dahil olmak üzere demir düzeyinin gebelik ilerledikçe azalması ve total demir bağlama kapasitesinin artması bu parametrelerin demir eksikliği tanısında kullanılması zorlaştırmaktadır (3).

MCV'nin düşük ve demir testlerinin normal olduğu durumlarda hastanın talasemi trait açısından HPLC ile hemoglobin elektroforezi ile araştırılması önemlidir, çünkü ülkemizde ortalama %2.1 talasemi taşıyıcılığı görülmektedir (8). Hemoglobin elektroforezinde HbA2'nin yüksek bulunması talasemi trait ile uyumludur. Talasemi trait olarak saptanan gebelerin eşlerinin de talasemi taşıyıcılığı açısından acilen taranmaları ve eşleri taşıyıcı olan gebelere de genetik danışma sonrası prenatal tanı imkanı sağlanmalıdır. Talasemi major ile etkilenen fetuslar gebeliğin 8-10'uncu haftası gibi erken bir dönemde korionik vilöz örneklemesi ile saptanabilmekte ve aileye gebeliği sonlandırma seçeneği sunulabilmektedir.

Gebelik esnasında diyetle günde 78 mg ferröz demir eklenmesi hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve kırmızı hücre kitlesini, demir almayan gebelere kıyasla iki kat artırmaktadır (3). Doğum öncesi demir profilaksisi alan gebelerin ortalama hemoglobin konsantrasyonu 12.4g/dl, demir almayanların ise 10.9g/dl'dir. Bazı otoriteler tüm gebelerin 18 veya 20'inci haftadan itibaren günde 30 ile 60 mg arası demir profilaksisi alması gerektiğini belirtmektedir (7). U.S. Institute of Medicine ise birinci ve ikinci trimesterlerde sadece ferritin düzeyi 20µg/L'nin altında olan gebelerde demir verilmesini ve üçüncü trimesterde ise tüm gebelere günde 30 mg demir profilaksisi önermektedir (6).

Kanıtlanmış demir eksikliğinin tedavisinde ise ferröz sülfat günde 3 tablet olarak verilmekte ve bu doz demir eksikliği tedavisinde gerekli olan günde 200 mg elemental demiri karşılamaktadır. Demir eksikliğinde tedavi aneminin düzelmesinden sonra demir depolarını doldurma amacıyla 6 ay devam edilmelidir.

Folat eksikliği

Gebelikte anne ve fetusda nukleik asit sentezinin artması folat ihtiyacını artırmakta ve bazı gebelerin diyeti bu ihtiyacı karşılayamamaktadır (9).

Bundan dolayı gebelerde makrositik aneminin en sık görülen nedeni folik asit eksikliğidir (10). Folik asit eksikliğinin neden olduğu megaloblastik anemi genellikle üçüncü trimester veya doğumdan kısa bir süre sonra saptanmaktadır (11). Kuzey Amerika'da folat eksikliği prevalansı %1-4 arasında rapor edilmiştir (10). Serum folat konsantrasyonunun düşük olduğu gebelerin sadece bir kısmında megaloblastik anemi gözlenmektedir ve bu hastaların da genellikle gebeliğin başlangıcındaki folat değeri düşüktür (11). Folat eksikliğinin fetal nöral tüp defekti ve kleft palate ile ilişkisi kanıtlanmıştır (12), ancak bu malformasyonlar fetal gelişimin çok erken dönemlerinde oluşmakta ve megaloblastik anemi geliştiğinde ise tanıda çok geç kalınmıştır. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla kadınların folat profilaksisine gebelik öncesinde başlamak en güvenilir yaklaşımdır.

Megaloblastik anemi tanısı, yüksek MCV ve periferik yaymada görülen oval makrositler ve hipersegmente nötrofiller ile karakterizedir. Şüpheli tanılarda kemik iliği aspiratı incelenebilir. Gebelikte vitamin B12 eksikliği nadir görülmesine karşın folat eksikliği vitamin B12 eksikliğinden serum düzeyleri saptanarak ayırt edilmelidir.

Gebelikte günde 0.3mg profilaktik folik asit verilmesi megaloblastik anemi prevalansını %0.7'ye düşürmektedir (11), ancak günde 0.1 veya 0.2mg folik asit serum folik asit düzeyini normal limitler içerisinde tutmak için yetersizdir (13). Günde 0.4 mg folik asit günümüzde profilaksi amacıyla verilmesi en uygun doz olarak görülmektedir (6). Kronik hemolitik anemi gibi folat eksikliği açısından yüksek riskli hastalarda folik asit profilaktik dozu günde 1mg'a yükseltilebilir (10). Daha önce nöral tüp defekli bebek öyküsü olan gebelerde profilaktik doz, gebelik öncesinden başlanarak günde 5mg'dır. Gelişmiş folat eksikliğinde gerekli doz yine günde 5 mg olarak verilmelidir ve folat eksikliği olan tüm eritrositlerin folat düzeyi normal yeni eritrositlerle replase edilmesi amacıyla 4 ay devam edilmelidir (14).

Gebelikte Aplastik Anemi

Gebelikteki birçok aplastik anemi olgusundaki ilişki büyük bir olasılıkla rastlantıya bağlıdır (15). Ancak, az sayıda olguda gebelikte başlayan ve gebelik sonlandığında remisyona giren aplastik anemi rapor edilmiş ve gebelik ve aplastik anemi arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (16). Demir eksikliği olmayan anemili 101 gebede yapılan bir

çalışmada 8 kişide kemik iliği hipoplazisi saptanmış ve böylece gebelikte kemik iliği hipoplazisinin semptomatik olmasa da nadir olmadığı rapor edilmiştir (17). Bu bulgudan östrojenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Östrojenlerin köpeklerde kan sayımlarında düşmeye neden olması (18) ve farede eritropoetine olan eritrokinetik cevabı azaltması (19) hipoplastik etkisini destekler niteliktedir. Gebelik esnasında gelişen aplastik anemi tipik olarak ağır seyreder ve tedaviye refrakterdir. Tichelli et al. ve ark. çalışmasında remisyonunda olan aplastik anemili hastaların yaklaşık beşte birinde (%19) gebelik esnasında hastalığın relaps yaptığı rapor edilmiştir (20). Gebelik esnasında gelişen aplastik aneminin tedavisinde gebeliğin sonlandırılması, destek tedavisi ve immünsupresyon seçenekleri vardır. İmmünsupresyon seçeneğinde siklosporin A tedavisinin emniyetli olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (21).

GEBELİKTE TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni hem kanama riski açısından hem de trombositopeniye neden olan hastalık açısından anne ve bebek için riskli bir bulgudur. Bazen pre-eklampsi veya DIC'e neden olan sepsis gibi altta yatan nedenler trombositopeniden daha tehlikelidir. Ayrıca, birçok hastada trombositopeni nedeniyle uygulanan tedavilerin de trombositopeniden daha ağır bir morbiditeye neden olabileceği hekimler tarafından bilinmelidir.

Insidental Trombositopeni

Trombosit sayısı komplikasyonsuz bir gebelik esnasında orijinal sayımdan bağımsız olarak yaklaşık %10 azalmaktadır (22). Gebelik esnasında görülen trombositopeni insidansı (trombosit sayısı 150,000/μL'den düşük) %6.6 olarak rapor edilmiştir. Trombosit sayısındaki en yüksek düşüş tipik olarak sonuncu trimesterde görülmekte ve doğum sonrası normal düzeylere yükselmektedir (22,23). Hafif trombositopeni, gebelikte görülen hafif anemi gibi, hastalık belirtisi olmayan ve tedavi gerektirmeyen fizyolojik bir bulgu gibi görünmektedir.

Gebelerin %5 gibi yüksek bir oranında trombosit düzeyi 150,000/μL altında görülür ve gebeliğe bağlı trombositopenilerin %75'inden fazlası insidental trombositopeniye bağlıdır (24-26). Insidental trombositopeninin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hemodilüsyon ve immün veya non-immün mekanizmalarda hızlanmış trombosit klirensine bağlı olabilir (24,26). Insidental trombo-

sitopeni görülen gebelerin büyük çoğunluğunda trombosit düzeyi 110-150,000/μL arasındadır. Ancak, özgeçmişinde immün trombositopeni öyküsü olmayan sağlıklı gebelerde trombosit düzeyinin 70,000/μL üzerinde olması birçok otorite tarafından insidental trombositopeni olarak yorumlanır (23,27). Bu düzeyin altındaki trombosit değerlerinde ise bir patoloji aranmalıdır.

Insidental trombositopenisi olan gebeler veya bebeklerinde artmış bir kanama riski görülmez (24-26). Böylece trombosit düzeyi 70,000/μL üzerinde olan gebelerde genel fizik muayene, tansiyon ve periferik kan yaymasının dikkatli değerlendirilmesi dışında bir araştırmaya gerek olmadığı düşünülmektedir (23,27). Ancak, bu kriterlerin içerisinde az sayıda immün trombositopenik purpura (ITP) hastasının yer alma olasılığı yüksektir. Bu nedenle gebelik öncesi trombosit sayılarını gösteren kan sayımları ve gebelik esnasındaki trombosit düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir.

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)

ITP gebeliğin birinci trimesterinde en sık görülen patolojik trombositopeni nedenidir. ITP gebelik ile ilgili trombositopenilerin %5'ini oluşturur (24,25,28). Gebelikte ITP, gebelik dışı ITP ile aynı olarak, GPIIb/IIIa ve GPIb/IX gibi trombosit glikoproteinlerine karşı oluşan antikolar ve IgG ile kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından tahrip edilmesi ile oluşur (29).

Gebelikte ITP tanısı daha önce trombositopeni öyküsü olan veya trombosit değeri 50,000/μL altında olan hastalarda güçlük teşkil etmemesine karşın, hafif trombositopeni ve trombositopeni öyküsü olmayan ITP'yi insidental trombositopeniden ayırt etmek zor olabilmektedir. Gebelik öncesi trombositopeni öyküsü olmayan hastalarda birinci trimesterde trombosit düzeyinin 100,000/μL altında olması ve gebelik ilerledikçe bu düzeyin daha da düşmesi ITP ile uyumludur. Insidental trombositopeni ise daha çok ikinci ve üçüncü trimesterlerde görülmektedir (28).

ITP'de trombosit düzeyi 30,000/μL altında olduğunda veya kanaması olan gebelerde tedavi indikasyonu vardır (27,28,30). Ayrıca doğum esnasında oluşabilecek ağır bir kanamayı önleme veya epidural anestezi amacı ile doğuma yakın bir zamanda trombosit düzeyinin 50,000/μL üzerinde daha emniyetli bir düzeye çıkarılması gerekebilir (27,28,30). Birçok otorite gebelikte ITP'de kortikos-

teroid tedavisini etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle birinci seçenek olarak önermektedir (23,24, 27,30). Ancak, kortikosteroidlerin gebelik nedeniyle gelişen hipertansiyon ve diyabet insidansını artırdığı ve hastada kilo artışı ve osteoporoz gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelikte ITP'de yüksek doz (2g/kg) intravenöz gammaglobulini (IVIG) tedavide birinci seçenek olarak tercih eden merkezler bulunmaktadır (28). IVIG kullanımındaki en önemli problemler etkisinin 3-4 hafta gibi kısa bir sürede geçici olması ve yüksek maliyetidir. Buna rağmen eğer trombosit düzeyini 30,000/μL üzerinde tutmak amacıyla günde 10mg'dan yüksek bir dozda prednizon tedavisi gerekli ise IVIG düşünülmelidir. Ayrıca IVIG trombosit düzeyi üzerinde etkisinin hızlı olması nedeniyle doğuma hazırlık esnasında da kullanılabilecek yararlı bir tedavi yöntemidir.

Gebelik dışındaki ITP hastalarında olduğu gibi kortikosteroid ve IVIG'ye yanıtız gebeler önemli bir klinik problem teşkil etmektedir. Nadiren bu hastalar yüksek doz steroide (1g metilprednizolon) ek olarak IVIG'ye cevap verebilir (24). Ancak, bu durumda gebelikte ITP'de %70 düzeyinde remisyon sağlayabilen splenektomi düşünülmelidir (31). Splenektominin ilk trimesterde prematür doğum insidansını artırması ve üçüncü trimesterde de gravid uterusun cerrahi teknikte zorluk yaratması nedeniyle ikinci trimesterde yapılması tercih edilir (24). Yakın zamanda ITP'li gebelerde laparoskopik splenektominin güvenilir ve başarılı olarak yapılabildiği Anglin ve ark. tarafından bildirilmiştir (32). Gebelikte azatioprin kontrendikedir. Danazol ve vinkristin kullanımından da kaçınılmalıdır (27).

Maternal IgG plasentayı geçip özellikle üçüncü trimesterde fetusda trombositopeniye neden olabilmektedir (24,28). ITP'li gebelerin %10-25 yenidoğan bebeklerinde trombosit düzeyi 50,000/μL altında görülür ve bunların %5'inde ise trombosit düzeyi 20,000/μL altındadır (33). Ancak, intrakranial kanama gibi ciddi kanama komplikasyonları bebeklerin sadece %1'inde görülmektedir (34). Çalışmaların büyük çoğunluğunda anne ve bebekteki trombositopeni derinliği arasında bir ilişki bulunamamış ve maternal ITP tedavisinin de fetal trombositopeniyi azalttığı gösterilememiştir (24,28). Neonatal trombositopeniyi maternal antikorlar dışında fetal megakaryopoezin hızı ve fetal retikuloendotelial sistemin antikorla kaplı trombositleri uzaklaştırabilme yeteneği de etkilemektedir (24). Ne-

onatal trombositopeninin tahmininde hastanın önceki gebeliğindeki neonatal trombositopeni derinliği en önemli prediktif faktör olarak görülmektedir (35).

Fetal trombosit düzeyi doğum esnasında fetal skalp kan örnekleme ile veya doğumdan hemen önce perkütan umbilikal kan örnekleme ile belirlenebilir. Umbilikal kan örnekleme daha güvenilirdir olmakla birlikte %1'e varan kanama ve fetal bradikardi riski taşımaktadır (36). Bu riskin ITP'ye bağlı ağır neonatal trombositopeninin neden olduğu riske yakın olması iki farklı yaklaşımın oluşmasına neden olmuştur. Birinci yaklaşımda fetal trombosit sayısı araştırılmadan doğuma başlanır. Bu yaklaşımdaki düşünce gebelikteki ITP'de ağır trombositopeniye gelişen kanamanın nadir görülmesi ve sezeryan ile doğumun bu hastalarda fetal intrakranial kanamayı azalttığına dair bir veri olmayışıdır (27). İkinci yaklaşımda fetal trombosit sayısı tesbit edilir ve düzey 50,000/μL altında ise sezeryan ile doğum yapılır (30).

Preeklampsi ve HELLP sendromu

Preeklampsi tüm gebeliklerin %6'sını ve genellikle de primigravidaları etkilemektedir (24). Preeklampsi gebeliğin 20'inci haftasından sonra gelişen hipertansiyon ve proteinüri (idrarda 24 saatte 300mg'dan fazla protein kaybı) olarak tanımlanır (37), ve genellikle üçüncü trimesterde görülür. Preeklampsi üçüncü trimesterde görülmesine karşın patogenezin erken gebelikte plasental trofoblastların azalmış invaziv aktivitesinden kaynaklanan eksik uteroplazental vasküler yapıların yeniden modellenmesinden geliştiği düşünülmektedir (38).

Preeklampsi hastalarının %50'sinde, derinliği hastalığın ağırlığına bağlı olan trombositopeni gözlenmektedir. Preeklampside görülen trombositopeninin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hızlanmış trombosit klerensi, hasara uğramış veya aktive endotelde gelişen trombosit adezyonu, hemostatik sistemin aktivasyonu nedeniyle trombositlerin aktivasyonu ve tüketilmesi veya IgG kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından klerensi gibi mekanizmaların önemli olduğu düşünülmektedir (24).

HELLP sendromu hemoliz, yüksek karaciğer fonksiyon testleri ve trombositopeni ile karakterize preeklampsinin bir varyantıdır. Tüm gebeliklerin %0.2-0.6'sında (39) ve genellikle de 25 yaşın üzerinde multipara gebelerde görülür (24). Tanı kriter-

leri mikroanjiopatik hemolitik anemi, AST düzeyinin 70u/l'den yüksek ve trombosit düzeyinin 100,000/ μ l'den düşük olmasıdır (40). HELLP sendromlu gebelerin %10'unda hipertansiyon ve proteinüri görülüp preeklampsia tanı kriterlerine uyarlar. Preeklampsiaye kıyasla HELLP'de daha yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortalite görülmektedir (24).

Preeklampsia veya HELLP sendromunun tedavisi genellikle doğum öncesi hastayı klinik olarak stabil duruma getirmektir (41). Klinik olarak hafif seyreden preeklampsia veya HELLP sendromunda fetal gelişimin optimal düzeye varmasını sağlayacak 34'üncü haftaya kadar yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulayıp bekleme önerilmektedir (42-44). Ağır vakalarda ise kortikosteroid tedavisi ile en fazla 24-48 saat fetal akciğer matürasyonu hızlandırılıp doğumun yapılması gerekmektedir (41). Sezeryan öncesi trombosit transfüzyonu ile düzeyin 50,000/ μ L'in üzerine çekilmesi uygundur, ancak transfüzyon sonrası yükselen trombosit düzeyinin erken dönemde kalıcı olmayacağı da beklenmelidir. DIC nedeniyle gelişen bir koagülopati de eşlik ediyorsa taze donmuş plazma da kullanılmalıdır (24). Hastaların büyük çoğunluğunda doğum sonrası 24 saat içinde trombosit düzeyleri normale döner, ancak bazı hastalarda bu süreden sonra da trombosit sayısındaki düşüş devam edebilir (41). Doğum sonrası 72 saatten fazla uzamış HELLP sendromunda plazma değişiminin etkili olabileceği gösterilmiştir (45). Ancak, uzamış HELLP sendromu ile birlikte multiorgan disfonksiyonu görülen gebelerde plazma değişim tedavisi aynı derecede etkili olamamaktadır (45). Antepartum dönemde ise preeklampsia veya HELLP sendromunda plazma değişimi etkili değildir (46). Preeklampsinin önlenmesi amacıyla normal ve yüksek riskli gebelerde profilaktik aspirin denenmiş, ancak başarılı bir sonuç elde edilememiştir (47).

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendromu (HUS)

TTP ve HUS'un ortak özelliği mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopenidir. Gebeliğe spesifik olmamalarına karşın, her iki hastalığın da gebelikteki insidansı beklenenden yüksektir (41,48). Bazı serilerde TTP vakalarının %10'unun gebelerde görüldüğü rapor edilmiştir (41).

TTP mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anormallikler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize olmasına karşın bu klasik

pentad prezentasyondaki hastaların %40'ından azında görülür (41). HUS klinik olarak TTP'ye benzerlik göstermektedir, ancak nörolojik anormallikler TTP'de renal disfonksiyon ise HUS'da daha belirgindir. TTP'nin patogenezi konjenital veya edinsel bir von Willebrand Faktör parçalayan proteaz eksikliği gösterilmiştir, ancak bu proteazın eksikliği HUS patogenezi için geçerli değildir (49). TTP ve HUS'u birbirinden ve diğer gebeliğe spesifik preeklampsia ve HELLP sendromundan ayırt etmek klinik olarak zor olabilir (50). Mikroanjiopatik hemolitik anemi genellikle TTP ve HUS'da preeklampsia ve HELLP'e kıyasla daha ağır seyreder. TTP relatif olarak erken gebelikte (ortalama gebeliğin 23.5'inci haftası) preeklampsia ve HELLP vakalarının çoğunluğu ise üçüncü trimesterde gelişir (24,41). HUS ise ortalama olarak post-partum 26 gün sonra gelişmektedir (41). Preeklampsia ve HELLP sendromunda gebeliğin sonlandırılması tedavi edici olmasına karşın bu olumlu yanıt TTP ve HUS'da görülmez (48). Ancak, gebelikte görülen TTP, gebe olmayan hastalara benzer olarak plazma değişimi sonrası %75'in üzerinde remisyona girer (51). Kronik relapslı TTP gebelik nedeniyle aktive olabilir ve Ezra ve ark. bu hastalarda profilaktik plazma değişiminin etkili olabileceğini göstermiştir (52). HUS'da ise, sporadik HUS'da olduğu gibi prognoz kötüdür. Plazma değişimine olumlu cevap TTP'ye kıyasla daha az görülsede bu tedavi yöntemi denenmelidir (53).

Trombotik mikroanjiopatilerde plasental iskemi ve prematürite nedeni ile fetal morbidite artmaktadır (48). TTP ve HUS sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir, ancak tekrarlama sıklığına dair veriler bulunmamaktadır (41). Trombotik mikroanjiopatilerden özellikle HUS'un morbiditesi çok yüksektir ve birçok hastada kronik renal yetmezlik ve hipertansiyon görülür (54).

Gebelikte akut karaciğer yağlanması

Gebelikte akut karaciğer yağlanması her 5,000-10,000 gebelikte ve tipik olarak üçüncü trimesterde görülür. Primigravidalarda daha sık görülmesine karşın ilk prezentasyon daha önce problemsiz doğumlar gerçekleştiren gebelerde de görülebilir. Fetusda uzun-zincir 3-hidroksiacyl CoA dehidrogenaz veya mitokondrial yağ asiti oksidasyonu ile ilgili diğer fetal enzim eksikliklerinin gebelerde akut karaciğer yağlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (55).

Klinik prezentasyonda yorgunluk, bulantı, epi-gastrik ve sağ üst kadranda ağrısı, dispne, mental değişiklikler ve kolestatik karaciğer anormallikleri görülür. Ağır hipoglisemi, hipokolesterolemi ve hipotrigliseridemi sıklıkla görülür ve bu bulgular akut karaciğer yağlanması HELLP sendromundan ayırıcıda yardımcı olur (41,56). Fibrinojen ve antitrombin düzeyleri ağır derecede düşük seyrederek ve uzamış PT zamanı hastaların %75'inde dissemine intravasküler koagülasyonun laboratuvar bulguları ile birlikte görülür. Eğer mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni görülürse HELLP sendromu, TTP ve HUS'a kıyasla oldukça hafif seyreder (56). Akut karaciğer yağlanması olan gebelerin %50'ye varan bir bölümünde preeklampsiye uyaran klinik kriterler de ayrıca görülmektedir. Karaciğer görüntülemelerinin non-spesifik olması nedeniyle tanı genellikle klinik kriterlere dayanır. Oil red O ile boyanan karaciğer biyopsisi ile tanı desteklenebilir. Tedavi olarak hipoglisemi ve elektrolit düzensizlikleri ve altta yatan koagülopati taze donmuş plazma infüzyonları ile düzeltilir ve gebelik sezeryan ile en erken zamanda sonlandırılır (57). Koagülasyon statüsünün düzelmesi doğumdan 10 gün sonraya kadar uzayabilir. Fetal mortalite halen %15'de seyrederken maternal mortalite hastaların %5'ten azında görülür (58).

Gebelikte ilgili trombositopeninin diğer önemli nedenleri

Risk faktörleri olan hastalarda HIV enfeksiyonu günümüzde düşünülmelidir (24). Sistemik lupus eritematosus hastalarının %25'inde trombositopeni görülebilmektedir (59). Antifosfolipid antikorlarına sahip hastalar tromboz, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar gibi bilinen prezentasyonlar dışında artmış preeklampsi riski taşırlar (60). İlaçlar gebelik dışında olduğu gibi gebelerde de trombositopeniye neden olabilirler. Dissemine intravasküler koagülasyon plasental abrupsiyon, amniyotik sıvı embolisi, uterus yırtılması ve ölü fetusun retransiyonu nedenleriyle gelişebilir ve trombositopeni bulgularıyla kendini gösterebilir (24).

Pseudotrombositopeni EDTA'ya bağlı trombosit antikorlarının neden olduğu in vitro bir problemdir ve periferik yaymada trombosit kümeleri görülerek tanı konur. May-Hegglin gibi trombosit anomalileri de ilk defa gebelik esnasında periferik yaymada saptanabilmektedir (24).

GEBELİKTE TROMBOZ

Gebelikte venöz tromboembolizm

Tedavisiz derin ven trombozlu (DVT) hastaların %16'sında görülen pulmoner emboli maternal mortalitenin en sık görülen nedenidir (61). Gebelikte DVT riski kontrollere kıyasla 6 kat artmış olarak %0.05-1.8 rapor edilmiştir (61). DVT öyküsü olan hastalarda ise tekrarlanma riski 71 kişide 1 olarak görülmektedir (62). Gebelikte artan tromboz riskinin nedenleri genişlemekte olan uterusun venöz geri dönüşümü engellemesi, hormonlara bağlı venöz tonusda azalma (63), protein S düzeyinde düşme, aktive protein C'ye karşı rezistans (62,64) gibi protrombotik hemostatik değişikliklerdir.

Vajinal doğum sonrası klinik DVT riski %0.08-1.2, sezeryan sonrası ise %2.2-3 olarak rapor edilmiştir (65). En yüksek VTE riski acil sezeryan sonrası için rapor edilmiştir (14). İleri yaş, obezite ve trombofili de VTE açısından önemli faktörlerdir (66).

Gebelikte iliofemoral venlerdeki DVT alt ekstremitelere kıyasla daha sık görülür (%72 vs %9) ve daha sık pulmoner embolisme neden olur (67). Akciğer filmi ve ventilasyon perfüzyon tetkikleri radyasyon düzeyi açısından fetus için güvenli sınırların içerisinde olmaları nedeniyle gerektiğinde kullanılmalıdır (68). Klinik olarak DVT şüphesi olan hastalarda test sonuçları desteklemese de tedavi başlanmalı ve testler bir hafta sonra tekrarlanmalıdır; sonuçlar tekrar negatif gelirse bu aşamada tedavi kesilebilir.

Pulmoner emboli genellikle üçüncü trimesterde görülür ve sıklıkla tanıda zorluk yaratır çünkü benzer dispne semptomları bu aşamadaki sağlıklı gebelerde de görülebilir ve emboli genellikle pelvik venlerden kaynaklanıp bacaklardaki venler muayenede normal olabilmektedir (65).

Gebelikte VTE tedavisi

Heparin gebelikte VTE tedavisinde halen birinci seçenektir (69,70). Ancak, kullanımı daha kolay ve yan etkileri daha az olan Low Molecular Weight Heparinlerin (LMWH) yakın gelecekte gebelikte VTE tedavisinde fraksiyone heparinin yerini ilk seçenek olarak alma olasılığı yüksektir (71,72). Oral antikoagülanlar yan etkileri nedeniyle heparin veya LMWH'in yapay kalp kapakçığı gibi daha az yararlı olduğu durumlarda, veya daha önce heparin nedeniyle oluşan trombositopeni veya dermatolojik alerji görülen hastalarda kullanılmaktadır (61,70).

Heparin ve LMWH'in teratojenik veya fetotoksik etkileri yoktur ve plasentayı geçip fetusa ulaşmaz (73).

Gebelikte akut VTE intravenöz heparinle 5-10 gün, daha sonra da 12 saatlik aralarla subkütan olarak aktive parsiyel tromboplastin zaman oranını 1.5-2.5 sınırları içerisinde tutacak şekilde doz ayarlamaları ile tedavi edilir (70). Heparin doğumdan hemen önceye kadar devam edilmeli, doğum döneminde kesildikten sonra postpartum dönemde warfarin ile birlikte tekrar başlanmalıdır. INR 2-3 arasında stabilize edildiğinde heparin durdurulmalı ve warfarin ile 6 hafta antikoagülasyon devam edilmelidir (70).

Hemoraji, heparine bağlı trombositopeni ve uzun süreli kullanımda gelişen osteoporoz gibi yan etkileri heparine kıyasla daha az olan LMWH ise ilaç düzeyi takibinin de gereksiz olması nedeniyle günde bir veya iki kere subkutan enjeksiyonla hastalar tarafından rahatça kullanılabilen bir antikoagülasyon yöntemidir (72). LMWH'ler gebeliğin ilk döneminde abdominal duvara, ileri dönemlerinde ise anterior baldıra enjekte edilirler. 10-14 günlük tam doz tedavi sonrası profilaktik dozda gebelik süresince ve 6 hafta postpartum dönemde kullanılmaya devam edilmelidirler (61,71,72). LMWH dozu doğum esnasında azaltılmalı ve epidural veya spinal anestezi yapılması gereken durumlarda zamanlaması enjeksiyondan 6-12 saat sonra olacak şekilde veya son dozu vermeyerek ayarlanmalı ve kateter çekildikten sonra tekrar başlanmalıdır (61). Postpartum dönemde özellikle osteoporozu önlemek amacıyla warfarin kullanılabilir, ancak birçok hasta LMWH ile devam etmeyi tercih etmektedir (74).

Kumarin derivatifleri plasentayı geçerek fetusta kanama ve teratojenik etki riskinin artışına neden olurlar (75). Kumarin kullanan annelerin fetuslarının %4-5'inde embriyopati gözlenir (70) ve embriyopati için en yüksek risk ilk trimesterdir. Merkezi sinir sistemi anomalileri herhangi bir trimesterde görülebilir ve intrakranial kanamaya da bağlı olabilirler. Ayrıca doğum esnasında fetusta kanama riskini artırmaları nedeniyle doğumdan sonra başlanmaları daha uygundur. Heparin veya LMWH'e karşı alerji, heparine bağlı trombositopeni ve yapay kalp kapakçığı gibi nadir durumlarda kumarinler ikinci ve üçüncü trimesterde verilip gebeliğin 36-38'inci haftalarında kesilebilirler (70,75). Kumarinler büyük olasılıkla gebeliğin ilk 6 hafta-

sında güvenlidirler ve heparine geçilmeden önce bu döneme kadar kullanılabilirler (70).

Heparin, LMWH ve kumarin derivatifleri anne sütünde sekrete edilmemeleri nedeniyle postpartum dönemde emziren annelerde kullanılabilirler (70).

Gebelik esnasında VTE'nin önlenmesi

VTE öyküsü olan gebelerde gebelik süresince heparin (5,000u günde iki kez) veya LMWH (enoxaparin 40mg/gün veya dalteparin 5,000u/gün) ile profilaksi ve klinik takip önerilmektedir (70-72). Ancak, bazı çalışmalarda, tekrarlama riski yüksek olan VTE ve kalıtsal veya kazanılmış trombofilide tam doz antikoagülasyon önerilmektedir (70,76). LMWH ile profilaksi tercih edilirse dalteparin veya enoxaparin bilimsel çalışmalarda en sık kullanılan LMWH'ler olmaları nedeniyle profilaksi seçeneği olarak tercih edilmelidir (84). Tedavi gebelik tanısı ile birlikte hemen başlanmalıdır. Antifosfolipid sendromu (APLS) ve geçirilmiş VTE öyküsü olan hastalara LMWH, APLS ve önceki gebeliklerinde düşük yapma öyküsü olan hastalarda LMWH ve aspirin, komplikasyon öyküsü olmayan APLS hastalarına ise profilaktik dozda LMWH verilmesi önerilmektedir (76). DVT öyküsü veya varisleri olan gebelerde kompresyon çoraplarının yararlı olduğu gösterilmiştir (77).

Gebelikte arterial tromboz

Gebelik ve puerperal dönemde serebrovasküler olayın yüksek mortalite ve morbiditesi bulunmaktadır. Serebrovasküler olayın gebelikte ilgili hipertansiyon, ve intrakranial venöz trombozun maternal yaş ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (78). Serebral venöz trombozun genellikle kalıtsal veya kazanılmış trombofilile, serebrovasküler olayın ise gebeliğe özgü nedenlerle ilgili olduğu bilinmektedir (79). Gebelik esnasında serebrovasküler olay veya geçici nörolojik semptomu olan hastalarda uzun süreli günde 300mg aspirin verilmesi uygundur.

Özellikle ikinci trimesterde tekrarlayan düşük öyküsü olan gebelerde faktör V Leiden ve MTHFR mutasyon prevalansları daha yüksek saptanmıştır. Bu düşükler plasentada oluşan trombozlarla ilgili olabilir (80). Kupferminc ve arkadaşlarının çalışmasında pre-eklampsi, intrauterin büyüme geriliği, ölü doğum veya abruptio placenta vakalarında trombofili sıklığı %65 olarak kontrole kıyasla (%18) belirgin olarak yüksek bir oranda görülmüştür

(81). Obstetrik komplikasyonlarda LMWH'lerin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunsada kontrollü büyük çalışmaların sonuçları halen beklenmektedir.

Eklampsi gibi mikrovasküler tromboz atak riski yüksek olan hastaların profilaksisinde, aspirinin etkisiz olduğunu gösteren multisenter bir çalışma bulunmaktadır (82). Ancak preeklampsi ve/veya intrauterin büyüme geriliği ile birlikte dokümente edilmiş trombofilisi olan bir hasta grubunda fraxiparin 7500u bid ve günde 80mg aspirin tedavisinin bebeğin doğumdaki kilosu üzerinde yararlı bir etkisi olduğu rapor edilmiştir (83).

GEBELİKTE LÖSEMİ VE LENFOMA

Olguların büyük çoğunluğunda lösemi veya lenfoma gebeliğin seyrini veya gebelik lösemi veya lenfomanın seyrini etkilemez (84,85). Buna tek istisna gebelikte meme dokusunu yaygın olarak infiltre edebildiği rapor edilen Burkitt lenfomadır (86,87). Ayrıca, lenfomanın plasentayı invaze etmesi (88), akut lösemnin anneden bebeğe plasenta yolu ile geçmesi gibi nadir olgular rapor edilmiştir (89).

Tanısal yaklaşım

Lösemi veya lenfomanın çeşidi ve yaygınlığını saptama amacı ile gerekli tetkiklerin çoğunluğu gebelerde emniyetli olarak yapılabilmektedir. Örneğin kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, lenf nodu biyopsisi ve ultrason gibi tetkikler bir problem teşkil etmemektedir. Akciğer filminin gebelikte emniyetli olduğu konusunda da otoritelerin çoğunluğu görüş birliği içerisinde (90). Ancak, CT scan ve radyonükleid içeren araştırmaların da riskli olduğu ve yapılmaması gerektiği konusunda da görüş birliği bulunmaktadır (90). MRI scan'ın gebelikteki riski halen belirsizdir ve faredede göz gelişimi üzerinde teratojenik etkisi olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (91). Staging laparotomi gebelikte kontraindikedir.

Tedavi geciktirilmeli midir?

Akut lösemi veya yüksek grade lenfomada kısa bir süre dışında tedaviyi geciktirme klinik olarak mümkün olmamaktadır. Ancak, Hodgkin hastalığı, indolen Hodgkin dışı lenfomalar ve kronik miyeloid lösemi tedavisi haftalar ve bazen de aylarca ertelenilmekte ve olumlu bir sonuca varılabilmektedir. Bu gibi durumlarda hastanın kendi tedavisinin geciktirilmesini psikolojik olarak tolere edebilmesi

kararı etkileyebilmektedir.

Gebeliğin sonlandırılması ne zaman önerilmelidir?

Bazı otoriteler birinci trimesterde lösemi veya lenfoma tanısı konan tüm hastalara gebeliğin sonlandırılmasının önerilmesi gerektiğini düşünmektedir (92). Ancak, birinci trimesterde sitotoksik tedavi uygulaması sonrasında tamamen normal bebeklerin doğabildiği rapor edilmiştir (93,94). Gebelikte lösemi veya lenfoma teşhisi konan hastanın seçenekleri sadece tehlikeli bir tedavi ve gebeliğin sonlandırılması arasında değildir, ve gebeliğin herhangi bir döneminde verilen tedavi genellikle tamamen sağlıklı bir bebeğin doğumunu önlememektedir (93-95). Aviles ve Neri'nin çalışmasında hematolojik malinite nedeniyle 38'i birinci trimesterde olmak üzere uterusda kemoterapiye maruz kalan 84 çocuğun doğum kiloları ve gelişimleri normal ve konjenital, nörolojik ve psikososyal açıdan da etkilenmedikleri saptandı (94). Ayrıca, bu çocukların ortalama 18 yıllık takibinde kanser veya lösemi olgusu saptanmadı.

Gebelikte radyasyon tedavisinin riskleri

Fetusda radyasyon tedavisinin riskli olduğu bilinmektedir (96) ve bu bilgi CT scanların gebelerde yapılmamasının bilimsel temelini oluşturmuştur. Buna tek istisna supradiafragmatik ve lokalize Hodgkin hastalığının lokal radyoterapi ile güvenli olarak tedavi edilebilmesidir (97). Ancak, bu hastalarda bile spontan düşüklüklerin arttığı rapor edilmiştir. Mantle field radyoterapinin fetusu belirgin bir radyasyon tehlikesine maruz bırakacağı ve bu riskin gebelik ilerledikçe daha yüksek olacağı bilinmektedir (98). Fetusun tolere edebileceği maksimum radyasyon dozunun 10 Gy olduğu düşünülse mantle radyoterapi güvenli olarak sadece birinci trimesterde ve linear akseleratör ile 3,5 Gy'den düşük dozda verilmelidir (98).

Gebelikte kemoterapinin riskleri

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların mutajenik oldukları biliniyor ve bu nedenle gebelikte kontrendike oldukları düşünülüyordu. Ancak, gebeliğin ilk trimesterinde verilen sitotoksik tedaviler ile ilgili tecrübeler arttıkça bu düşüncelerde değişim oldu. Doll ve ark.'nın raporunda birinci trimesterde alkile edici ajan kullanımında fetusların %86'sı, antimetabolit kullanımında fetusların %81'i ve vinka alkaloid ve anti-tümör antibi-

yotik kullanımında fetusların %83'ünde malformasyon görülmediği rapor edilmiştir (93). Ayrıca birinci trimesterde kombine kemoterapi kullanımında fetusların %77'sinde malformasyon görülmemektedir (93). Bu sonuçlardan birinci trimesterde sitotoksik ajanların fetusda hasara neden olma olasılığının bir gerçek olduğu kanıtlanmasına karşın, hasarın fetusların azınlığında gerçekleştiği açıkça görülmektedir. Sitotoksik ajanlar gebeliğin daha geç dönemlerinde daha güvenilir olarak kullanılabilir, ancak doğuma yakın bir dönemde verildiğinde bebeğin nötropenik veya trombositopenik doğum riski mevcuttur. Bu gibi durumlarda bebeğin yakın takibi amacıyla gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik ve lenfoma

Lenfomanın birinci trimesterdeki tanısındaki seçenekler fetusa olacak hasar riskini kabullenip evrelemeyi tamamlamak ve tedaviye başlamak, gebeliği sonlandırmak veya tedaviyi gebeliğin daha geç bir dönemine ertelemektir. Hastanın inançları, klinik ve psikososyal durumu ve lenfomanın tipi tedavi seçeneğini etkileyen en önemli faktörlerdir. Yaygın, semptomatik lenfoma veya agresif non-Hodgkin lenfoma tanısı olan hastalarda tedavinin beklenmeden verilmesi uygun olur. Ancak, lokal supradiafragmatik Hodgkin hastalığı veya lokal foliküler lenfoma tedavisi güvenilir olarak haftalarca ve hatta aylarca, yakın klinik takibin devamı şartıyla ertelenebilir. Genellikle gebelikte lenfomada kemoterapi, radyoterapiye kıyasla daha güvenli bir tedavi yöntemidir. Buna istisna olarak gebeliğin çok erken döneminde lokal supradiafragmatik Hodgkin hastalığında verilebilen radyoterapi gösterilebilir.

Gebelikte Burkitt lenfoma en fazla zorluk yaratan problemlerden birisidir çünkü hastaların çoğunluğunda yaygın meme tutulumu görülür, hastalık hızla ilerler ve tedavi yanıtı kötüdür (86,87).

Gebelik ve lösemi

Gebelikte akut lösemi hayatı tehdit eder nitelikte olması nedeniyle tedavi edilmelidir. Ancak, gebeliği sonlandırmadan tedavi mümkün olabilmektedir. Gebelikte akut lösemi tedavisini analiz eden bir rapor 45 hastanın %76'sında tam remisyona gözlemlendiğini bildirmiştir (99). Birinci veya ikinci trimesterde tedavi gören 29 hastanın 12'sinin full terimde doğan 12 sağlıklı bebeği olmuştur. Onsekiz bebek prematür olarak doğmuş ve bunlardan 3'ün-

de ölü doğum olmuştur. Sadece bir bebekte konjenital malformasyon gözlenirken remisyondaki annelerin uzun süreli takiplerinde relaps gözlenmemiştir (99).

Gebelikte kronik miyeloid löseminin hidrokisiüre veya a-interferon ile başarılı ve bebek açısından emniyetli olarak kontrol edilebileceğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (100,101).

Gebelikte miyelodisplastik sendromun akut lösemiye dönüşümü hızlandırabileceğini telkin eden veriler bulunmaktadır (102). Ayrıca, bir monositik lösemi vakasında anneden bebeğe geçen hastalık (89) ve diğer bir olguda da gebeliğin sonlandırılmasından sonra tedavisiz remisyona giren ancak daha sonra tekrarlayıp fatal sonuçlanan bir akut lösemi olgusu rapor edilmiştir (103).

KAYNAKLAR

Gebelikte Anemi

1. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98:393.
2. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972; 112:440.
3. de Leeuw NKM, et al. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. Medicine 1966; 45:291.
4. Pritchard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destruction during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1960; 79:750.
5. Verel D, et al. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. Clin Sci 1956; 15:1.
6. Richard Lee G, et al. Wintrobe's Clinical Hematology; 10th Edition 1999. Williams and Wilkins. Baltimore.
7. Schwartz WJ, Thurnau GR. Iron deficiency anemia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1995; 38:443.
8. Arcasoy, A. Hemoglobinopathies in Turkey. Hematol Rev Comm 1992; 6:667.
9. Chanarin I, et al. Normal dietary folate, iron, and protein intake with particular reference to pregnancy. BMJ 1968; 2:394.
10. Campbell BA. Megaloblastic anemia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1995; 38:455.
11. Rae PG, Robb PM. Megaloblastic anaemia of pregnancy, a clinical and laboratory study with particular reference to the total and labile serum folate levels. J Clin Pathol 1970; 23:379.
12. Scott JM, et al. The role of nutrition in neural tube defects. Annu Rev Nutr 1990; 10:277.
13. Willoughby MLN, Jewell FJ. Investigation of folic acid requirements in pregnancy. BMJ 1966; 2:1568.
14. Hoffbrand VA, et al. Postgraduate Haematology; 4th Edition 1999. Butterworth-Heinemann. Oxford.
15. Oosterkamp HM, et al. Pregnancy and severe aplastic anaemia: causal relation or coincidence. Br J Haematol 1998; 105:315.

16. Goldstein IM, Coller BS. Aplastic anemia in pregnancy recovery after normal spontaneous delivery. *Ann Intern Med* 1975; 82:537.
 17. Holly RG. Hypoplastic anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953; 1:535.
 18. Van Kruiningen HJ, Friedland TB. Responsive estrogen-induced aplastic anemia in a dog. *Clin Reprod Fertil* 1987; 191:91.
 19. Dukes PP, Goldwasser A. Inhibition of erythropoiesis by estrogens. *Endocrinology* 1961; 69:21.
 20. Tichelli A, et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* 2002; 137:164.
 21. Ohba T, et al. Aplastic anemia in pregnancy: treatment with cyclosporine and granulocyte-colony stimulating factor. *Acta Obstet Gynecol scand* 1999; 78:458.
- Gebelikte Trombositopeni*
22. Burrows RF, Kelton IG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993; 329:1463.
 23. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin: Thrombocytopenia in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 67:117.
 24. McCrae KR, et al. Pregnancy-associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80:2697.
 25. Crowther MA, et al. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev*. 1996; 10:8.
 26. Shehata N, et al. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42:327.
 27. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1996; 95:21.
 28. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Sem Hematol*. 2000; 37:275-
 29. George JN, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura:- Diagnosis and management. *Am J Med Sci*. 1998; 316:87.
 30. George IN et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.
 31. Bussell JB. Splenectomy sparing strategies for the treatment and long-term maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Sem Hematol* 2000; 37:1.
 32. Anglin BV, et al. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment *J Soc Laparoscopic Surg*. 2001; 5:63.
 33. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risks for the infant at delivery *Obstet Gynecol Survey* 1993; 48:781.
 34. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev* 2002; 16:43.
 35. Godelieve C, et al. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet- Gynecol* 1997; 90:546.
 36. Stamilio DM, Macones GA. Selection of delivery method in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 94:41.
 37. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357:131.
 38. Khong TY, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:360.
 39. Jones SL. HELLP! A cry for laboratory assistance: a comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopathol Mol Hematol* 1998; 11:147.
 40. Sibai BM. The HELLP syndrome: Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:311.
 41. McCrae KR, Cines DB: Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Sem Hematol* 1997; 34:148.
 42. O'Brien JM, et al. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:921.
 43. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP syndrome. The benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:304.
 44. Mecacci F; et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. *Thromb Res* 2001; 102:99.
 45. Martin JN, et al.- Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177:1011.
 46. Martin JN; et al. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. *J Clin Apheresis* 1994; 9:155.
 47. Caritis S, et al. NICHD Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338:701.
 48. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42:360.
 49. Furlan M, et al. Von Willebrand factor -cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*-1998; 339:1578.
 50. Brostrom S, Bergmann OJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a difficult differential diagnosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:84.-
 51. Proia A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature. *Ann Hematol* 2002; 81:210.
 52. Ezra Y, et al. Therapy and prevention of thrombotic

- thrombocytopenic purpura during pregnancy: A clinical study of 16 pregnancies- *Am J Hematol* 1996;51:1.
53. Moknycki MH, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Successful treatment with plasma exchange. *Blood Purif* 1995; 13:271.
 54. Dashe JS, et al. The long term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:662.
 55. Ibdah JA, et al. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Gen Metab* 2000; 71:182.
 56. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy syndromes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:215.
 57. Yang W, et al. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis and management of 8 cases. *Chin Med J* 2000; 113:540.
 58. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22:134.
 59. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1977; 86:220.
 60. Wilson WA, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arth Rheum* 1999; 42:1309.
- Gebelikte Tromboz*
61. Greer IA: Thrombosis series: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353:1258.
 62. Baracco MA, Vessey M. Recurrence of venous thromboembolism and the use of oral contraceptives. *BMJ* 1974; 2:215.
 63. Macklon NS, et al. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:191.
 64. Clark P, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79:1166.
 65. Friend JR, Kakkar VV. The diagnosis of deep venous thrombosis in the puerperium *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77:820.
 66. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996; 41:83.
 67. Ginsberg JS, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67:519.
 68. Tan LK, de Swiet M. Management of thromboembolic disease in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31:311.
 69. Laurent P, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62:463.
 70. Ginsberg JS, Hirsh J: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524.
 71. Fejgin MD, Lourwood DL. Low molecular weight heparins and their use in obstetrics and gynecology- *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:49.
 72. Sanson BJ, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668.
 73. Harenberg I, et al. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993; 23:314.
 74. Thomson AJ, et al. Low molecular weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1998; 352:1904.
 75. Bates SM, Ginsberg IS. Anticoagulants in pregnancy: fetal effects- *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:479.
 76. Rai R, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ* 1997; 314:253.
 77. Macklon NS, Greer IA. Technical note: compression stockings and posture - a comparative study of their effects on the proximal deep veins in the leg at rest. *Br J Radiol* 1995; 68: 515.
 78. Lanska DJ, Krysc RJ. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998; 51:1622.
 79. Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998; 245:305.
 80. Grandone E, et al. Factor V Leiden, MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997; 77:1052.
 81. Kupferminc MJ, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9.
 82. Caritis S, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338:701.
 83. Riyazi N, et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:49.
- Gebelikte Lösemi & Lenfoma*
84. Gelb AB et al. Pregnancy- associated lymphomas. *Cancer* 1996; 78:304.
 85. Lishner M et al. Non-Hodgkin's lymphoma and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1994; 14:411.
 86. Armitage JO, et al. Burkitt's lymphoma presenting during pregnancy with bilateral breast involvement. *JAMA* 1977; 237:151.
 87. Ward FT, Weiss RB: Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:397.
 88. Tsujimura T, et al. Placental involvement by maternal non-Hodgkin's lymphoma- *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117:325.
 89. Osada S, et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mot-

- her's leukemic cells. *Cancer* 1990; 65:1146.
90. Orr JW, Shingleton HM. Cancer in pregnancy. *Curr Probl Cancer* 1983; 8:1.
 91. Tyndall DA. MRI effects on craniofacial size and crown-rump length in C57BL/6J mice in 1.5T fields. *Oral surg Med Oral Pathol* 1993; 76:655.
 92. Jacobs C, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95:669.
 93. Doll DC, et al. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 48:2058.
 94. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy. A final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2:173.
 95. Caligiuri MA, Mayer R. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16:388.
 96. Griem ML, et al. Analysis of the morbidity and mortality of children irradiated in fetal life. *Radiology* 1967; 88:347.
 97. Woo SY, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:407.
 98. Ward FT, Weiss RB: Managing lymphoma during pregnancy. *Adv Oncol* 1992; 3:18.
 99. Reynoso EE, et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5:1098.
 100. Fadilah SA, et al. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia* 2002; 16:1202.
 101. Mubarak AA, et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 69:115.
 102. Siddiqui T, et al. Myelodysplastic syndromes presenting in pregnancy. A report of five cases and the clinical outcome. *Cancer* 1990; 66:377.
 103. De Mayolo JA, et al. Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy. *Cancer* 1989; 63:1621.