

# GEBELİK VE HEMATOLOJİ

Dr. Mert Küçük,<sup>1</sup> Yrd. Doç. Dr. İrfan Yavaşoğlu,<sup>2</sup> Doç. Dr. Gürhan Kadıköylü,<sup>2</sup> Prof. Dr. Zahit Bolaman,<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çine Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aydın

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

## ÖZET

Gebelikteki hematolojik bozukluklar sık hastaneye başvurma sebebidir. Demir eksikliği anemisi sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Gebe kadınlar yüksek riskli gruptadır. Tüm gebelerin %6-10'u trombositopeniden etkilenir. Trombositopeni izole olabileceği gibi, hipertansiyon, mikroanjiopatik hemolitik anemi, yüksek

karaciğer enzimleri ile ilişkili olabilir. Gebelikte ilişkili venöz tromboembolizm annede mortalite ve morbidite artışına neden olan risk faktörlerinden biridir. Bu derlemede gebelikteki hematolojik bozukluklar tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, anemi, trombositopeni, tromboembolizm *Nobel Med 2011; 7(3): 10-17*

## PREGNANCY AND HEMATOLOGY

### ABSTRACT

Haematological disorders of pregnancy are common reasons for hospital visits. Iron-deficiency anemia is a public health problem. Pregnant women are among the high-risk population. Thrombocytopenia affects 6–10% of all pregnancies. Thrombocytopenia in pregnant women may often be associated with other abnormalities, such

as hypertension, microangiopathic hemolytic anemia and elevated hepatic enzymes, but may also occur in isolation.

Pregnancy-related venous thromboembolism is one of the risk factors that increase maternal mortality and morbidity. In this review, hematological disorders of pregnancy are discussed.

**Key Words:** Pregnancy, anemia, thrombocytopenia, thromboembolism *Nobel Med 2011; 7(3): 10-17*

## GİRİŞ

Gebelikte annede hematolojik olarak bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Artan östrojenin su ve tuz tutucu etkisinden dolayı kan hacminde %40-50 artış olur iken kırmızı küre ve plazma oranındaki artış %30'da kalır. Kan hacminin artması ise vasküler hipertrofiye yol açar. Gebelerde hematokrit düzeyi %30-32'ye kadar düşebilir.<sup>1-3</sup> Kan hacmindeki artışla birlikte fetusun metabolik ihtiyaçları ve plasenta perfüzyonu sağlanmış olur. Tüm bu etkenler gebelikte ortaya çıkan dilüsyonel anemiyi açıklamaktadır. Bunun yanı sıra retikülositoz, eritropoetin düzeyinde 2-3 kat artış ve kemik iliğinde ılımlı eritroid hiperplazi gözlenebilir.<sup>4</sup> Normal vaginal doğum ile 500-600 ml, sezaryen ve ikiz vaginal doğum ile 1000 ml kadar kan kaybı olmaktadır.<sup>2,5</sup>

Genellikle gebelikte lökosit sayısı normaldir ancak nötrofil sayısı artabilir. Nadiren periferik kanda miyelositler görülebilir. Doğum sırasında ve puerperiumda ise belirgin lökositoz olur hatta 25.000/mm<sup>3</sup>e kadar artabilir. Bu artışın nedeni bilinmemekle birlikte doğum sırasındaki stresle ilişkili görülmektedir. İnflamasyon ile ilişkili olarak lökosit alkalen fosfataz da artabilir.<sup>6,7</sup> Gebelik sırasında nötrofillerin adezyon ve kemotaktik fonksiyonları azalır. Humoral immunitenin ve nötrofil fonksiyonlarının azalması otoimmün hastalıkların ve infeksiyonların gebelikteki artışını açıklayabilir.<sup>3</sup>

Gebelikte trombosit sayısı ılımlı azalabilir. Trombosit boyutu azalırken ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği artar. Trombosit yarı ömrü de kısalabilir.<sup>1,3</sup> →

Koagülasyon faktörlerinde gebelikte değişiklikler gözlenmektedir. Fibrinojen, faktör II, VII, VIII, IX ve X düzeylerinde artış gözlenirken faktör XI ve faktör XIII düzeylerinde ilımlı azalma ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Protein C ve antitrombin III düzeylerinde değişiklik olmazken, östrojen ile ilişkili olarak protein S düzeyi düşer. Gebelikte plasminojen aktivatör düzeyi ve plasminojen aktivatör inhibitör düzeyleri artar. Düşük dereceli intravasküler koagülasyon olabilir ve D-dimer düzeyleri artabilir.<sup>8,9</sup> Bu derlemede gebelikteki anemi, kanama diyatezleri ve tromboz irdelenmiştir.

## GEBELİK VE ANEMİ

Anemi gebelikte %36-80 oranında görülür. Üçüncü dünya ülkelerinde anne ölümlerinin %40'lara varan kısmında neden anemidir. Gebelerde hemoglobin düzeyi 1. ve 3. trimester'de 11,0 gr/dl'nin ve 2. trimester'de 10,5 gr/dl'nin altında ise anemi olarak tanımlanmaktadır. Tablo'da gebelikte anemi nedenleri gösterilmiştir. Hemoglobin düzeyinin düşüklüğü yanı sıra yüksek olması da gebeliği etkileyerek perinatal mortalitenin artışına, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve nullipar hastalarda preeklampsiye neden olabilir.<sup>10</sup>

### Demir eksikliği anemisi (DEA)

Demir eksikliği anemisi gebelikte en sık görülen anemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerin ortalama %60'ı anemiktir. Düşük gelirli ülkelerde 50 milyon gebede demir eksikliği bulunduğu tahmin edilmektedir.<sup>11</sup> Fetus ve annenin ihtiyacının karşılanması için toplam 1000 mg demire gereksinim vardır. Bu da günlük 6-7 mg demirin emilmesini gerektirir.<sup>12</sup> Demire A vitaminin eklenmesi hemoglobin seviyelerini artırabilir.<sup>13</sup>

Gebelikte demir ihtiyacının artması, kötü beslenme ve hemoroidler gibi nedenler ile oluşmaktadır. Gebeler halsizlik, güçsüzlük, solukluk, nefes darlığı, çarpıntı, bulantı ve dilde ağrıdan yakınır. Anemi riski sigara içimi ve çoğul gebelik ile artar. Anemi preterm doğum eylemi, düşük APGAR skoru ile ilişkilendirilmiştir. Demir eksikliği anemisi tanısı periferik yayma (hipokromi, mikrositoz, anizositoz), serum demiri, demir yüzde saturasyonu ve ferritinde azalma ve demir bağlama kapasitesinde artma ile konulur. Soluble transferrin reseptörlerinin artışı da tanıda yardımcı olabilir.<sup>13</sup>

Demir eksikliği anemisi tedavisinde en sık kullanılan ferröz formlardır. Demir polimaltoz kompleks daha az yan etkilerle ferröz formlar kadar etkilidir. Gebelikte özellikle diyaliz sırasında parenteral demir ve eritropoetininde verilebilir.<sup>14</sup>

Demir eksikliği anemisi tedavisinde 160-200 mg/ gün

Tablo: Gebelikte anemi nedenleri	
Kazanılmış	Hereditör
Demir eksikliği anemisi (DEA)	Talasemler
Akut kan kaybına bağlı anemi	Orak hücre anemisi
İnflamasyon ve malignite ilişkili anemi	Diğer hemoglobinopatiler
Megaloblastik anemi	Hemolitik anemiler
Hemolitik anemi	
Aplastik ya da hipoplastik anemi	

elementer demir (ferroz sülfat, fumarat, glukonat) en az 6 ay süreyle, gereğinde lohusalık döneminde de devam etmek üzere başlanır. Haftalık parenteral demir, günlük demir verilmesi kadar etkili bulunmuştur. Oral demirin etkisi gastrointestinal sistem (GIS) yan etkileri, konstipasyon, bulantı, kusma, diyare ve hemokonsantrasyon ile ilgilidir. Parenteral demir kullanımında alerjik, anaflaktik reaksiyonlar, venöz tromboz, nadiren ölüm görülebilir. Konstipasyon ve GIS yan etkilerine rağmen gebelikte en sık oral yol tercih edilir. Kan transfüzyonu akut kan kaybı olan, 7 gr/dl altındaki hemoglobin değerine sahip gebelerde uygulanabilir, ancak özellikle viral enfeksiyonların bulaşı göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>13</sup>

### Akut kan kaybına bağlı anemi

Abrupsiyo plasenta, plasenta previa ve doğum akut kan kaybına yol açar. Erken gebelikte ise düşük, ektoptik gebelik, mol gebeliği kan kaybı nedenleridir. Akut olarak 7 gr/dl altına düşmüş ve semptomatik gebelerde transfüzyon gereklidir.<sup>15</sup>

### Kronik hastalıklar ile ilişkili anemi

Kronik infeksiyonlu, inflamasyonlu ya da maligniteli gebelerde kronik hastalık anemisi gelişebilir. Eritropoetin sentezinin ya da periferik dokularda etkisinin çeşitli sitokinlerle baskılanması sonucu gelişebilir.<sup>2,3</sup> Kronik böbrek yetersizliği, sistemik lupus eritematosus (SLE), inflamatuvar barsak hastalığı, granulomatöz enfeksiyonlar, romatoid artrit, malignitesi olan gebelerde düşünülmelidir. Gebelikte kronik böbrek yetersizliği durumunda eritropoetin kullanılmaktadır. Gebelerde akut piyelonefritte, asemptomatik bakteriyüride ve sistitte anemi gelişebilmektedir.<sup>15</sup>

### Megaloblastik Anemiler

Gebelikte ortaya çıkan megaloblastik anemilerin nedeni sıklıkla folik asit eksikliğidir. Beslenme bozukluğu, alkol alımı, hiperemezis folik asit eksikliğine yol açabilir. Normal kişilerde folik asit ihtiyacı 50-100 µg/gün iken gebelikte ihtiyaç 400 µg/ gündür. Folik asit eksikliği çocukta nöral tüp defektlerine (NTD) ve yarık damağa neden olmaktadır. Bu doz NTD'nin önlenmesi için de gerekli dozdur. Folat eksikliğinde ilk olarak nötrofil hipersegmentasyonu gelişir. Folik asit →

eksikliğinde makrositer anemi ve nadiren pansitopeni tablosu görülür. Beraber bulunan demir eksikliği makrositozu maskeleyebilir. Günlük 1 mg folik asit verilmesi tedaviyi sağlar. Gebeliğin başlangıcında birkaç gün içinde toplam 300 mg folik asit verilmesi de önerilmektedir.<sup>15,16</sup>

B<sub>12</sub> eksikliği gebelikte çok nadirdir. Gastrik veya ileal rezeksiyon, Crohn hastalığı, ince barsakta aşırı bakteri çoğalması ve otoimmün patolojisi olanlarda görülebilir. Gebelikte B<sub>12</sub> taşıyıcı proteini olan transkobalaminde bir miktar düşme gözlenir. Tedavisi B<sub>12</sub> vitaminini yerine koymaktır. Dikkate alınması gereken önemli bir nokta da folik asit replasmanının B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin bulgularını ve laboratuvar parametrelerini maskeleyebileceğidir.<sup>16</sup>

### Kazanılmış hemolitik anemiler

Otoimmün hemolitik anemiler sıcak antikor tipi (%70-80), soğuk antikor tipi ve mikst olabilir. Genellikle sıcak antikor tipinde Immunglobulin (Ig) G, soğuk antikor tipinde Ig M sorumludur. Sekonder olarak lenfomalarda, lösemide, bağ doku hastalıklarında, bazı enfeksiyonlarda, ilaçla ilgili olarak meydana gelebilirler. Soğuk aglütininin hastalığı mikoplasma enfeksiyonu ile ilgilidir. Ig M tipi antikorlar fetusa zarar vermezken, IgG (özellikle 1 ve 3) tipinde ise fetusta da hemoliz meydana gelir. Kortikosteroid uygulanır. İlaçla ilgili hemoliz genellikle ılımlıdır. A ve B grubu hemolitik streptokok, *Clostridium perfringens* eksotoksini gibi nedenlerle oluşan sepsiste hemoliz meydana gelir. Preeklampsi-eklampside ve HELLP (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri, trombositopeni) sendromunda görülebilir. Hastalarda solukluk, sarılık, splenomegali, altta yatan hastalığa bağlı bulgular bulunabilir. Laboratuvar değerlendirmelerinde retikülositoz, periferik yaymada polikromazi, indirek bilirübin yüksekliği, serum haptoglobulin düzeyinde azalma, serum laktat dehidrogenaz değerinde artma gözlenebilir. Kemik iliği hipersellüler görünümündedir. Gebeliğin hemolitik anemisinin immun ilişkili olduğu sanılmaktadır. Genellikle Coombs testleri negatiftir. Kortikosteroid tedavi yararlıdır.<sup>17,18</sup>

### Aplastik ve hipoplastik anemi

Aplastik anemi hematopoetik kök hücrelerinin yetersizliği sonucu oluşur. Genellikle genç yaşlarda görülür, cinsiyet dağılımı eşittir. Kazanılmış ve herediter sebeplerle oluşabilir. Fanconi sendromu, Diamond Blackfan sendromu ve Gaucher sendromu ile birlikte aplastik anemisi bulunan gebeler literatürde bildirilmiştir. Gebelik mortalitesi artmıştır.<sup>19,20</sup>

### Orak hücreli anemi

Hemoglobin molekülünün 6. pozisyonundaki glutaminin yerine valinin geçmesi ile ortaya çıkan orak

hücreli anemide (OHA) eritrositler hipoksik koşullarda oraklaşırlar. Hiperviskozite, hemolitik ve vazook-luzif krizler görülür.<sup>21</sup>

Orak hücreli anemili hastalar gebeliği tolere edebilirler. Ancak OHA'li hastaların %47'si gebelikte kriz yaşar. Gebelik oraklaşma eğilimini artırır.<sup>21</sup> Hemoglobin elektroforezi tanı ve tarama için altın standarttır.<sup>22</sup> Gebeliklerin 1/3 ü abortus, ölü doğum veya neonatal ölümle sonuçlanmıştır. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi preterm doğum, gebelik haftasına göre düşük ağırlıklı bebek riski artar. Gebelerin %30-50'si 36. haftadan önce doğum yapar. Ortalama gestasyonel hafta 34'tür.<sup>21,23</sup>

Hastalarda değişen derecede anemi vardır. İskemik nekrozlar, enfeksiyon ve pulmoner komplikasyonlar gebede daha fazladır. Orak hücreli anemili gebede Parvovirüs B19 tarafından aplastik kriz tetiklenebilir. Septisemi ve otosplenektomi olabilir. Bakteriüri pyelonefrit gelişimini önlemek için agresif olarak tedavi edilmelidir. Kan transfüzyonlarından kaçınılmalıdır, kan transfüzyonu seçeneği ciddi anemi, preeklampsi veya ağırlı krizlere saklanmalıdır. Daha önce gebelik kaybı yaşayan gebelerde hemoglobin 9 gr/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Gebeler oraklaşma eğilimini artırdığı için dehidrate kalmamalıdır.<sup>3,24</sup>

Anne ve bebekte son yıllarda mortalite azalmıştır. Özellikle gebeliğin son trimesterinde ağırlı krizler, hematüri, piyelonefrit gelişebilir. Hemoglobinin 7 gr/dl'nin altına düşünce, obstetrik komplikasyonlar geliştiğinde ve oraklaşmanın arttığı durumlarda tranfüzyon uygulanır. Hastalara folat desteği de verilmelidir.<sup>21</sup>

HbF düzeyini artırıp HbS düzeyini azaltan ve OHA tedavisinde kullanılan hidroksiüre gebelikte D grubu bir ilaçtır. Orak hücre anemili ve gebelik planlayan hastada hidroksiüre planlanan gebelikten 3-6 ay önce kesilmelidir.<sup>25,26</sup> En etkin tedavi kök hücre transplantasyonudur. İnütero kök hücre nakli de yapılmaktadır. Kök hücre transplantasyonu immunolojik immatüritenin belirgin olduğu 2. trimesterde daha başarılı görünmektedir. Gebeler, artmış metabolik ihtiyaçlar, vasküler staz ve nispeten artmış koagülasyon durumu nedeniyle oraklaşma açısından yüksek risk altındadırlar. Kontrasepsiyonda oral kontraseptifler potansiyel vasküler etkilerinden dolayı önerilmemektedir.<sup>27</sup>

Orak hücreli anemide doğum ve doğum şekli obstetrik endikasyona göre belirlenmelidir. İndüksiyondan kaçınılmalıdır. Prostaglandinler oraklaşmayı artırır. Bu hastalarda prekonsepsiyonel danışma önemlidir.<sup>24</sup> Spinal anestezi sonrasında periferik nöropatiler bildirilmiştir.<sup>28</sup> Orak hücreli anemili gebeler günde 1 mg folat almalıdır.<sup>24</sup> OHA ve DEA birlikteliği sıkıtır. →

Demir eksikliği bu hastalarda tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan kadınların embriyolarında OHA geni taranabilir ve etkilenmemiş embriyolar uterusu yerleştirilebilir.<sup>22</sup>

### Talasemi

Hemoglobinin alfa veya beta zincirini kodlayan genlerde mutasyon sonrası alfa ve beta talasemi ortaya çıkmaktadır.<sup>22,24</sup> Ülkemizde sık görülen talasemide prekonsepsiyonel tarama ile evlilik öncesi çiftlerde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Prenatal tanı ile koryon villus örnekleme veya perkütan umbilikal kan örnekleme ile 1. trimester veya erken 2. trimesterde hemoglobinopatilerin tanınması da mümkündür. Gebelik sırasında ultrason ile anemiye bağlı plasentomegali, hidrops fetalis gibi belirtiler araştırılabilir.<sup>29</sup> Birlikte olan DEA mutlaka tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Beta talasemi minör gebelikte iyi tolere edilirken major ve intermedialı hastalarda 100 başarılı gebelik bildirilmiştir. Ama bu hastalarda gözlenen hipogonadotropik hipogonadizm nedeni ile genelde gebelik şansı çok düşüktür.<sup>24</sup>

Alfa ve beta talasemi taşıyıcılarında hafif anemi vardır ve destekleyici tedavi yeterlidir. Heterozigot alfa talasemide gebelik sonuçlarını tahmin etmek güç olabilir. Transfüzyona olan ihtiyaç çok değişkendir. Belirgin anemisi olan hastalarda hemoglobin seviyesi transfüzyonlarla 9-10 gr/dl civarında tutulmaya çalışılır.<sup>29</sup> Demir birikimine bağlı kardiyomyopatiye maternal mortalite %50'dir. Demir bağlayıcı tedavilerin gebelikte kullanımı bireyselleştirilmelidir. Gebelikte desferroksamin kullanımı üzerine çok az bilgi mevcuttur. Demir yüklenmesi ve kardiyak komplikasyonlara göre desferroksamin kullanımına fayda zarar oranı gözetilerek karar verilmelidir.<sup>3,24</sup> Artmış eritropoeze bağlı relatif folat eksikliği nedeni ile nöral tüp defekti riski artmıştır. Prekonsepsiyonel ve 1. trimesterde 4 mg/gün folik asit önerilmektedir. Doğumda kordon kanı bankası için kordon kanı alınması durumu değerlendirilmelidir.<sup>24</sup>

Beta talasemi veya demir eksikliği tespit edilmemesine rağmen mikrositoz ve normal eritrosit dağılım genişliği olması alfa talasemi şüphesini artırır. Eğer gebe bir kadının talasemi taşıyıcı olduğu ortaya çıkarsa eşine test önerilir. Eğer çiftin her iki üyesi de taşıyıcı ise DNA temelli prenatal test yapabilmek için için amniyosentez veya koryon villus örnekleme alınmalıdır. Hemoglobin C hastalarında ise genel obstetrik grup ile kıyaslandığında fark yoktur.<sup>29,33</sup>

### Hereditör Hemolitik Anemiler

Hereditör sferositozlu, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz enzim eksikliği olan kadınlarda gebelikler bildirilmiştir. Minimal maternal mortalite ve

prematür doğum görülür. Hastalara folik asit verilmelidir.<sup>2,3,34</sup>

## GEBELİK VE KANAMA DİYATEZİ

### Trombositopeniler

Gebelerin %6-10'unda trombositopeni (trombosit sayısı <150.000/mm<sup>3</sup>) görülür.<sup>35</sup> Trombosit sayısının <50.000/mm<sup>3</sup> olmasına ise gebelerin %0,1'inde saptanır. Gebelikte en belirgin olarak 3. trimesterde trombosit sayısı %10 azalır. Gebelikte meydana gelen trombositopeniler;

- 1-Gestasyonel (insidental) trombositopeni: %74
- 2-Gebeliğin hipertansif hastalıkları %21
- 3-İmmün trombositopenik purpura (İTP) %4
- 4-Diğer durumlar %1 (kazanılmış hemolitik anemi, transfüzyonlar, abrupsiyo plasenta sırasındaki koagülopati, megaloblastik anemi, septisemi, SLE, antifosfolipid sendromu (AFS), ilaçlar, viral enfeksiyonlar, aplastik anemi, aşırı radyasyon, kokain kullanan gebelerin %6'sı kadar) olarak sınıflanmaktadır.<sup>36-38</sup>

### Gestasyonel trombositopeni

Tüm gebelerin %5'inde görülür. Gestasyonel trombositopeninin tanısı genellikle diğer tanıların ekarte edilmesine dayanır. Tanı için 3 kardinal kriterin varlığı gerekir. Bunlar hafif derecede trombositopeni (70-150.000/mm<sup>3</sup>), önceden trombositopeni hikayesinin ve kanamaya ait semptomların olmamasıdır. Nedeni bilinmemekle birlikte bazı antitrombosit antikorlarının yüksek bulunması immunolojik bir mekanizmayı düşündürmektedir. Gebelik dönemleri dışında trombositopeni yoktur. Fetusta trombositopeni gözlenmez. Daha çok 3. trimesterde görülür ve doğumdan sonra düzeler. Trombositopeni erken dönemde gözlenirse ve 50.000/mm<sup>3</sup> altında ise İTP düşünülmelidir. Gestasyonel trombositopenili hastalara normal obstetrik protokol uygulanır.<sup>38-40</sup>

### İmmün trombositopenik purpura

İmmün trombositopenik purpura gebeliğin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir. Her 1000 gebenin 1-2'sinde İTP görülür. Gebelikte en sık karşılaşılan otoimmün hastalıktır. Ama ilk trimesterde trombositopeninin en sık nedenidir. İmmün trombositopenik purpuralı kadınlar gebe kalabilirler. Doğurganlık çağındaki kadınları erkeklere göre 3 kat daha fazla etkiler. Lenfositler, trombosit yüzey glikoproteinlerine karşı antitrombosit antikorlar üretirler. IgG kaplı trombositler dalak makrofajlarınca temizlenir. Gebelikte genellikle alevlenmez. Trombosit 20.000/mm<sup>3</sup> altında ise risk daha fazladır. IgG trombosit antikorlarının plasental geçişi, fetal veya yenidoğan trombositopenisi ile sonuçlanır. Tanı koyarken splenomegali ve lenfadenopati olmamalı ve sekonder nedenler (AIDS, SLE, preeklampsi, ilaçlar) dışlanmalıdır. Kemik iliğinde normal →

ya da artmış megakaryositler saptanır. Trombosit ilişkili antikorların saptanması önemlidir ama tanı koydurucu değildir. Tedavinin amacı trombosit sayısını güvenli seviyede tutmaktır. Gebelikte İTP de intravenöz immün globulin, steroid veya splenektomi uygulanabilir.<sup>39,40</sup>

American Society of Hematology (ASH) gebeliğin herhangi bir zamanında trombosit sayısı  $<10.000/mm^3$  ise veya 2. - 3. trimesterde  $<30.000/mm^3$  veya kanama varsa tedavi önermektedir. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ise trombosit sayısı  $<20.000/mm^3$  tedavi önermektedir. Maternal trombosit sayısı  $<20.000/mm^3$  kortikosteroid tedavisi kullanılabilir. Prednisolon 1mg/kg başlanır sayı yükseldiğinde kademeli olarak düşülür. Steroidlerin antikor üretimin baskıladığı, antikor kaplı trombositlerin sekestrasyonunu azalttığı ve antikor trombosit ilişkisini bozduğu bilinmektedir. Hastaların %80'i birkaç günde cevap verir.<sup>37-39</sup> Ciddi trombositopeni ve 3. trimesterde trombositopenik kanama durumunda ilk tedavi olarak İVİG önerilebilir. Steroid kullanımı gebelikte kilo alımı, kemik kaybı, hipertansiyon, diyabetin başlaması ve kliniğinin bozulması ile ilgili olabilir. Bunlar ilk basamak tedavi olarak İVİG kullanımının steroid kullanımına göre tercih edilmesinin nedenleridir. Tedavide en büyük sorun maliyettir. Danazol, siklofosfamid, vinka alkaloidleri ve diğer teratojenik ajanların kullanımından gebelikte kaçınılmalıdır. Gebe İTP'de anti-D kullanımının güvenilirliği tam olarak belirlenmemiştir.<sup>39, 41</sup>

Laparoskopik splenektomi gebelikte güvenle uygulanabilir.<sup>42</sup> Ancak İTP'de laparoskopik splenektomide ekim yoluyla dalak kalıntılarının olma düşüncesi ait endişeler artmaktadır. Vaginal doğum için trombosit sayısının genellikle  $>50.000/mm^3$  olması güvenli kabul edilir. Sezeryan ve epidural anestezi için genellikle trombosit sayısının  $>80.000/mm^3$  olması önerilir. ASH fetal trombosit sayısı  $<20.000/mm^3$  sezaryeni BCSH sadece obstetrik endikasyona doğum şeklinin belirlenmesini önerir.<sup>39</sup>

### **Hemolitik üremik sendrom (HÜS) /Trombotik trombositopenik purpura (TTP)**

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni olmazsa olmaz kriterler olmak üzere ateş, böbrek yetersizliği, nörolojik bulgular TTP'de görülebilir. Gebelik, enfeksiyonlar, immünojik hastalıklar, kanserler sebebiyle oluşabilir. Patogenezde ADAMST13 metalloproteinazların rolü vardır. Böbrek yetersizliğine ait bulgular ön planda ise HÜS tanımı tercih edilir. Hemolitik üremik sendrom hemen daima doğumla ilişkilidir. Ortalama gelişme süresi doğumdan sonraki 4 haftadır. Literatürdeki tüm hastalar gebeliğin ilk 10 haftası içinde bildirilmiştir. Trombositopeni olağandır. Prog-

noz yapılan tedavilere (plasmaferoz, plazma infüzyonu, immünsüpresifler, streoid, splenektomi) rağmen kötüdür. Tüm TTP olgularının %10'u gebelikte meydana gelir. Çoğu olgu ilk 2 trimesterde bildirilmiştir. Periferik yaymada eritrosit fragmantasyonu görülmesi önemlidir.<sup>40</sup>

### **Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)**

SLE gebelikte en sık karşılaşılan otoimmün hastalıktır. Preeklampsi ve immün trombositopeniler sıktır.<sup>38</sup> Temelde 15-40 yaş arası üreme çağındaki kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı 9 dur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 4500 SLE'li hasta gebe kalmaktadır.<sup>41,43</sup>

Gebelikte SLE aktivitesinin en sık göstergelerinden biri hematolojik tutulumdur.<sup>44</sup> Hemolitik anemi, orta derecede trombositopeni, lenfopeni ve lökopenide görülebilir. SLE ve antifosfolipid (AFL) antikorları olanlarda heparin ve düşük doz aspirin trombozun önlenmesi ve gebelik kaybının engellenmesi için gerekli olabilir. SLE'li gebelerde AFL antikorları varsa sonuçlar primer antifosfolipid sendromuna göre daha kötüdür. Tedavide kullanılan asetaminofen A grubu, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar ve prednisolon B grubu, deksametazon, betametazon, hidroklorokin, İVİG, mikofenolat mofetil C grubu, azotiyopürin ve siklofosfamid D grubu, metotrexat ve leflunamid X gurubu ilaçlardır. SLE'de doğum obstetrik endikasyona göre yapılmalıdır. Özellikle postpartum dönem tromboz için en riskli periyoddur. Heparin postpartum 6 hafta devam edilmelidir. Folik asit verilmesi özellikle gebelik öncesi metotrexat kullanan gebelerde NTD riskinin önlenmesi için önerilmektedir.<sup>41, 43-46</sup>

### **HELLP Sendromu (Hemoliz, Elevated Liver enzyme ve Low Platelets)**

Ciddi preeklampsi hastalarının %20'sinde HELLP sendromu gelişir. Preeklampsi hipertansiyon ve proteinürininin 20. haftadan sonra görülmesi ile karakterizedir. HELLP preeklampsinin bir türü olarak sayılsa da hastaların %15'inde proteinüri ve hipertansiyon yoktur. HELLP olgularının 1/3'üne postpartum tanı koyulurken maternal mortalite %1-3,5'dir. Serebral hemoraji, preterm eylem, ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik, subkapsüler hemoraji, postpartum hemoraji ve fetal ölüm gözlenebilir. Kardiyopulmoner arrest, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, akut respiratuvar distres sendromu, sepsis, hepatik kanama, hipoksik iskemik encefelopati, vaginal ve labial hematoma nedeniyle fetal ya da maternal mortalite görülebilir.<sup>47, 48</sup>

Mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları olarak anormal periferik yayma (sistosit, burr hücreleri ve ekinositler), artmış serum indirekt bilirubin, düşük haptoglobulin ve LDH düzeyleri saptanır. Hemoglobin→

seviyelerinde belirgin düşüşle karakterizedir. Kemik iliği aspirasyonunda megakaryositer hiperplazi gözlenir. Değişen derecede hepatik hasar ve trombositopeni tabloya eklenir. Trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve koagülopati ortaya çıkabilir. HELLP'de temel tedavi doğumdur. Trombosit sayısı  $<20.000/mm^3$  ise **random/single trombosit süspansiyonu** verilmelidir. Trombosit sayısı  $<40.000/mm^3$  ise 6-10 ünite trombosit random transfüzyonu ile sezaryen doğum yapılabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu dışında trombositopeni epidural hematoma yol açmaz. Operasyon alanında kan sızıntısı sık iken hematom riski %20 görülür. Daha ciddi koagülopati durumlarında eritrosit transfüzyonu ve taze donmuş plazma gerekebilir. HELLP sendromunda kortikosteroid tedavisi trombosit sayısını artırabilir.<sup>47-51</sup> LDH yüksekliğinde, trombosit sayısı  $<20.000/mm^3$  veya ilerleyici organ hasarında terapötik plazma değişimi etkilidir.<sup>37</sup> HELLP sendromunda acil sezaryen endikasyonu yoktur. Doğum şekli obstetrik endikasyona göre belirlenmelidir. Ancak hastaların %60'ında sezaryen gerekir. Yeterli servikal dilatasyon ve efansman varsa 30 hafta üstündeki gebeliklerde obstetrik kontrendikasyon yoksa induksiyon ve vaginal doğum denenebilir. Epidural anestezi trombosit sayısı  $>75.000/mm^3$  üstünde ise denenebilir.<sup>49, 51</sup>

#### **Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sendromu**

Daha çok abrupsiyo plasenta ve amniotik sıvı embolisi ile beraberdir. Abrupsiyo plasentada plasental doku faktörünün dolaşıma katılmasıyla 1000'de 2-4 oranında görülür. Amniotik sıvı embolisi ortalama 50000'de bir görülür. Tedavide uterus boşaltılmalı ve destek tedavisi yapılmalıdır.<sup>37,38</sup>

#### **Kalıtımsal Kanama Bozuklukları**

Gebelikte kalıtımsal kanama bozukluklarında multi disiplinler yaklaşım gerekir. Gebelikte kalıtımsal kanama bozukluklarından en sık von Willebrand hastalığı görülür. Tedavi tiplerine göre değişir. Özellikle doğumdan sonraki dönemde anne dikkatli takip edilmelidir. Çünkü fibrinogen ve faktör 8 düzeyindeki artış nedeni ile gebelik sırasında önemli bir kanama gözlenmezken, doğum sonrası von Willebrand faktör (vWF) deki azalma nedeni ile kanama olabilir. Desmopressin ve vWF verilebilir. Tıp B'de gebeliğin ilerlemesi ve desmopressin verilmesi artan trombositopeni görülebilir. vWF içeren faktör 8 prepatlar verilmelidir.<sup>52</sup>

Hemofilide tüm yenidoğan erkek çocuklarına hastalık geçer, kızlar ise taşıyıcıdır. Eğer anne taşıyıcı ise erkek çocukların yarısına hastalık geçer, kızların ise yarısı taşıyıcıdır. Hemofilide korionik villüs örnekleme ile prenatal tanı mümkündür. Faktör 8 ve 9 eksiklerinde %25 aktivite altında kanama riski oluşur. Tedavide

taze donmuş plazma, faktör preparatları doğumda ve 4-5 gün sonrasına dek faktör düzeyi takibi ile verilmelidir.<sup>53,54</sup> Faktör 13 eksikliği uterus kanamasına ve tekrarlayan düşüklere yol açabilir. Düzenli olarak 3 hafta aralıklarla verilen taze donmuş plazma düşüklere önleyebilir.<sup>55</sup> Bernard Solier Sendromunda gebelik deneyimi sınırlıdır, öncesi, sırası ve sonrasında kanamalar görülebilir.<sup>56</sup>

#### **GEBELİK VE TROMBOZ**

Gebelikte pıhtılaşmaya eğilim söz konusudur. 7/100.000'de gebede tromboembolik olay gözlenir. Risk oranı gebe olmayan popülasyona göre 5 kat fazladır. Gebelikteki derin ven trombozu sıklıkla stazın en fazla olduğu 3. trimesterde ve postpartum dönemde gözlenir. Gebelerin 1/100'de derin ven trombozu, 1/1000'de pulmoner emboli ortaya çıkar. Sezaryenden sonra tromboz riski 3-16 kat artmaktadır.<sup>8,9,57</sup> Doğal koagülasyon inhibitörleri olan antitrombin III, protein C ve S'nin kalıtsal eksikliklerinde tekrarlayıcı tromboembolizm görülür.<sup>58</sup> Diğer bir kalıtsal trombofili nedenleri faktör V Leiden mutasyonu sonucu görülen aktive protein C direnci, protrombin gen (G20210A) mutasyonu ve hiperhomosisteinemidir.

Aktive protein C direncine bağlı gebelik kayıpları daha çok 2. trimesterde görülür. Aktive protein C direnci fetal kayıplarının %5,7'sinden 1. trimesterde, %20'sinden 2. trimesterde sorumludur.<sup>57</sup> Gebelikte yüzeysel trombozlar siktir, ancak venlerde de görülebilir. Tedavisi semptomatiktir.<sup>58</sup> Gebelikte tromboz için risk faktörleri aşağıda gösterilmiştir.

#### **Gebelikte tromboz için risk faktörleri**

- 1-Geç yaşta gebelik ( $>30$  yaş)
- 2-İmmobilizasyon
- 3-Obezite
- 4-Tromboz öyküsü (risk %7-15 oranında artar)
- 5-O kan grubu dışındaki kan grubu
- 6-Herediter trombofili (Gebelikte meydana gelen trombozlarda aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu dahil) %10-78 antitrombin III eksikliği %12-60, protein C eksikliği %3-10, protein S eksikliği %0-6 oranında görülebilir)

Derin ven trombozu alt ekstremitte ve pelvik venlerde izlenir. Pretibial ödem, baldır ağrısı ve Homans testi pozitifliği bulunabilir. Ultrasonografi venöz sisteme bebek basısı nedeni ile net sonuç vermeyebilir. Derin ven trombozu tedavisi intravenöz heparindir. 70-100 U/kg bolusu takiben 15-20 U/kg/saat infüzyon uygulanır. Parsiyel tromboplastin zamanı 1,5-2,5 kat olmalıdır. Sonrasında her 12 saatte bir subkutan tedaviye geçilir. Postpartum 6-12 hafta devam edilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin gebelikte tedavi ve profilaksi için kullanılabilir. Warfarin→

gebelikte kontrendikedir. Yüksek terajonite ve abortus riski vardır. Maruz kalanların 1/3'ünde santral sinir sisteminde ve gözde anomaliler görülür (Conradi sendromu). Heparin kullanımına bağlı annede artmış osteoporozis riski ve %10 trombositopeni izlenebilir.<sup>57-60</sup>

Pulmoner emboli tanısında dispne, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı tipik olmakla birlikte gebelikte başka nedenlere bağlı ortaya çıkabilirler. Kan gazında hipoksi, hipokarbi görülebilir. Tanıda akciğer grafisi diğer hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin %90 güvenilirlikte tanı değeri vardır. Fetusun radyasyona maruz kalmasının büyük bölümü radyoaktif maddenin mesaneye ulaşmasından sonra gerçekleşir. Annenin hemen miksiyonu ile radyasyon riski azaltılabilir. Sintigrafi düşük ve orta olasılıklı değerlendirilirse uzun süreli antikoagülasyona başlamadan önce arteriyografi radyasyon riskine rağmen yapılabilir. Son yıllarda spiral bilgisayarlı tomografi kullanımı tanıda önem kazanmıştır.<sup>58</sup>

Tedavi derin ven trombozundaki gibidir. Postpartum 6 haftalık dönemde profilaksiye (12 saatte bir 5000 IU) devam edilmelidir. Gebelikte antikoagülasyon her ne nedenle uygulanırsa uygulansın (yapay kalp kapakçığı gibi) antikoagülasyon çeşitlerinin hem anneye hem de bebeğe çeşitli zararları aileye anlatılmalıdır.<sup>58-61</sup>

Gebelik ve lupus antikoagülanı fosfolipid kullanımına dayanan koagülasyon testlerini uzatan IgG ve IgM yapısında immunoglobulinlerdir. Yalancı sifiliz testi pozitifliği, antifosfolipid antikorları ve trombositopeni bulunabilir. Prostatiklin sentezinin bozulması, annexin V düzeyindeki azalma, protein C aktivasyonu azalması trombozdan sorumlu olabilir.<sup>62</sup> Üç ve daha fazla abortusu olan antikardiyolipin antikoru pozitif gebelere düşük doz aspirin (75 mg/gün) ve heparin

verilmelidir. İn utero gelişme geriliği, oligohidroamniyoz, fetal distress, tromboembolizm olmadığında tedaviye doğuma bir ay kalana kadar devam edilmelidir. Antikorları yüksek olmasına rağmen öncesinde semptomatik olmayan hastalar izlenebilir. Heparine yanıt-sız ve ağır trombositopeni olguları yan etkileri nedeni ile kortikosteroid tedavi için daha uygundur.<sup>62-64</sup>

### Trombositoz

Gebelikte trombositoz nadirdir. Sekonder trombositoz nedenleri (DEA, malignite, inflamatuvar hastalıklar, akut kanama) araştırılmalıdır. Gebelikte reaktif olarak trombositoz görülebilir.<sup>3</sup> Esansiyel trombositozda multiple infarktlar nedeni ile spontan abortuslar ve erken doğum gelişebilir. Gebelikte aspirin verilerek komplikasyonlar azaltılmıştır. Terapötik trombositoferez trombosit sayısı >1.000.000/mm<sup>3</sup> uygulanmalıdır. Gebelikte kullanımı güvenli olan alfa-interferon kullanımı fetal anomalilerin sıklığını azaltmaktadır.<sup>65</sup>

### Antifosfolipid sendromu (AFS)

Antifosfolipid antikorlar fosfolipid, protein veya fosfolipid-protein kompleksine bağlanan heterojen grup antikorlardır. En iyi tanımlananlar LA (Lupus antikoagülanı) ve ACL (antikardiyolipin) dir. Primer AFS, SLE gibi bağ dokusu hastalığı bulunmayanlarda, sekonder AFS ise bulunanlarda görülür. Tekrarlayan düşüklükler, açıklanamayan fetal ölümler, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğumlar ve preeklampsi izlenir. Venöz tromboembolizm (%70) sıklıkla alt ekstremitededir. Arteriyel tromboz ve kardiyovasküler olaylar da görülebilir. Tedavide prednizolon, unfraksiyone heparin, kalsiyum, egzersiz, düşük doz aspirin kullanılır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılıyorsa heparin düzeyleri 0,5-1,1 U/ml arasında tutulmalıdır. Puerperiumda süte geçişi pratik olarak yok kabul edilen warfarin kullanılabilir.<sup>66,67</sup>

	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Yrd. Doç. Dr. İrfan Yavaşoğlu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın <a href="mailto:dr_yavas@yahoo.com">dr_yavas@yahoo.com</a>
	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 14 / 11 / 2008 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 13 / 03 / 2010

### KAYNAKLAR

1. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 33-39.
2. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Maternal adaptations to pregnancy. In: F Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom eds. *Williams Obstetrics*. 21st ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p.120-142.
3. Kelton J. The hematology of pregnancy. Program and abstracts of the Scripps Cancer Center's Annual Conference: Clinical Hematology and Oncology 2002; La Jolla, California.
4. Widness JA, Clemons GK, Garcia JF, Schwartz R. Plasma immunoreactive erythropoietin in normal women studied sequentially during and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 646-650.
5. Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 671-677.
6. Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 143-147.
7. Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, et al. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 274-280.
8. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 31-36.
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114: 409-414.
10. D'Angelo D, Williams L, Morrow B, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting

- areas, 2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1-35.
11. Galloway R, Dusch E, Elder L, et al. Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. *Soc Sci Med* 2002; 55: 529-544.
  12. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 1: 170-171.
  13. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD003094.
  14. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Med Gen Med* 2007; 9: 1.
  15. Engmann C, Adanu R, Lu TS, Bose C, Lozoff B. Anemia and iron deficiency in pregnant Ghanaian women from urban areas. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 62-66.
  16. Zamorano AF, Arnalich F, Sánchez Casas E, et al. Levels of iron, vitamin B12, folic acid and their binding proteins during pregnancy. *Acta Haematol* 1985; 74: 92-96.
  17. Katsuragi S, Sameshima H, Omine M, Ikenoue T. Pregnancy-induced hemolytic anemia with a possible immune-related mechanism. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 528-529.
  18. Camci C, Bolaman Z, Sönmez HM, et al. Gebeliğe Bağlı Coombs Negatif Hemolitik Anemi. *Annan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 1: 43-45.
  19. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, et al. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 115-120.
  20. Bjørge L, Ernst P, Haram KO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1067-1071.
  21. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1127-1130.
  22. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 215-238.
  23. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Hematological disorders. In: F Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom eds. *Williams Obstetrics*. 21st ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p.1008-1020.
  24. Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 287-317.
  25. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, et al. NIH Consensus Development Statement on Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 932-938.
  26. Roberts I. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003; 120: 177-186.
  27. Flake AW, Zanjani ED. In utero transplantation for thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 300-311.
  28. Tsen LC, Cherayil G. Sickle cell-induced peripheral neuropathy following spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2001; 95: 1298-1299.
  29. Leung TN, Lau TK, Chung TK. Thalassemia screening in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 129-134.
  30. Ahmed S. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia: 12 years' experience at a single laboratory in Pakistan. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1224-1227.
  31. Savona-Ventura C, Bonello F. Beta-thalassemia syndromes and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 129-137.
  32. Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, Pritchard JA. Pregnancy complicated by hemoglobin CC and C-beta-thalassemia disease. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 324-327.
  33. Skordis N, Petrikos L, Toumba M, et al. Update on fertility in thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 296-302.
  34. Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Pyruvate kinase deficiency complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 553-555.
  35. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
  36. Karim R, Sacher RA. Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 128-133.
  37. Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 115-119.
  38. Güçlü S, Saygılı U, Türe S, Demir N. Gebelik Ve Trombosit Hastalıkları. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2002; 8: 405-410.
  39. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 574-580.
  40. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 339-344.
  41. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 899-907.
  42. Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune Thrombocytopenic Purpura During Pregnancy: Laparoscopic Treatment. *JSL* 2001; 5: 63-67.
  43. Silva CA, Hilario MQ, Febronio MV, et al. Pregnancy Outcome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: A Brazilian Multicenter Cohort Study. *J Rheumatol* 2008; 35: 1414-1418.
  44. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1897-1904.
  45. Clowse ME. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 237-252.
  46. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002859.
  47. Pritchard J, Weisman R, Ratnoff Q, Vosburgh G. Intravascular haemolysis, thrombocytopenia and other haematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250: 89-98.
  48. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
  49. O'Brien JM, Barton JR. Controversies With the Diagnosis and Management of HELLP Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48: 460-477.
  50. Mihv D, Costin N, Mihv CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 419-424.
  51. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004; 31: 807-833.
  52. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 75-87.
  53. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12: 413-416.
  54. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, et al. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56-64.
  55. Takahashi T, Hatao K, Suzukawa M, Oji T. Congenital factor XIII deficiency required high-dose factor XIII concentrate in late pregnancy. *Rinsho Ketsueki* 2007; 48: 418-420.
  56. Prabu P, Parapia LA. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 198-201.
  57. Marks PW. Management of thromboembolism in pregnancy. *Semin Perinatol* 2007; 31: 227-231.
  58. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, et al. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 685-688.
  59. Kafkas S, Kadıköylü K. Gebelik ve Kalıtsal Trombofilii. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6: 43-50.
  60. Samama MM, Conard J, Mathieux V, et al. Heritable Thrombophilia and Pregnancy Associated Thrombosis. *Turk J Haematol* 2002; 19: 445-451.
  61. Heller C, Nowak-Göttl U. Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 333-345.
  62. Burrows RF. Haematological problems in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 85-90.
  63. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211-222.
  64. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236-241.
  65. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22: 247-259.
  66. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 345-372.
  67. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470-475.