



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİKTE GÖRÜLEN HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. GÜVEN FATMA AKALIN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ABDULLAH TÜTEN

İSTANBUL - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, verdiği güven ve desteği her fırsatta hissettiğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlarımız Sayın Prof. Dr. Fahri ÖÇER'e ve Sayın Prof. Dr. Altay GEZER'e ve eğitimime katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma;

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini büyük bir sabırla paylaşan, çok değerli vaktini esirgemedi her zaman destek olan, birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, mesleğimi icra ettiğim her anda izlerini taşıyacağım saygıdeğer danışman hocam ve ağabeyim Sayın Doç. Dr. Abdullah TÜTEN'e;

Uzmanlık eğitimimde büyük destek ve emeği olan, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile cerrahi bilgi ve becerimin gelişmesinde büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım ve ağabeylerim Doç. Dr. Mahmut ÖNCÜL ve Doç. Dr. A. Serdar AÇIKGÖZ'e;

Cerrahpaşa'dan çok önce tanıştığım, beni ilk kez ameliyathaneye alıp, vakaya dahil eden, yıllar sonra yeniden beraber çalıştığım için büyük mutluluk duyduğum, bu mesleği seçmemde büyük payı olan, desteğini her zaman hissettiren, örnek aldığım Op. Dr. Başak Özge KAYAN'a; Tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim, hekimliğine ve kişiliğine hayranlık duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübeleri esirgemeyen Op. Dr. Verda ALPAY TÜRK'e; Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım yandal eğitimi alan tüm uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, beraber öğrendiğim, beraber yorulduğum, beraber tutulan onca nöbetin ardından ailemden biri olarak gördüğüm en üst kademinden en alt kademine CTF Kadın Doğum asistanlık sürecini paylaştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Doğumhanede, ameliyathanede, serviste, poliklinikte her zaman yanımda olan, çok şey öğrendiğim, büyük yardımlarını aldığım, yorucu ve stresli hastane hayatımı zevkli kılan ebelerime, hemşirelerime ve personellerime,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım, ameliyathanenin tüm heyecan ve zorluklarını paylaştığımız, işimizin ayrılmaz parçaları olan başta Uzm. Dr. Nilgün ÇOLAKOĞLU ve Uzm. Dr. Ece YAMAK ALTINPULLUK olmak üzere tüm anestezi ve pediatri ekibine,

Son olarak beni yetiştiren, bugünkü insan olmamı sağlayan aileme,

Hayatımın bir parçası oldukları ve üzerimdeki emekleri için teşekkür ederim.

Dr. Güven AKALIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gebelikte görülen hematolojik değişiklikler	2
2.1.1. Maternal Plazma Hacmi	3
2.1.2. Eritrositler	4
2.1.3. Lökositler	7
2.1.4. Trombositler.....	8
2.1.5. Koagülasyon ve Fibrinolizis	8
2.2. Anemi	10
2.2.1. Fizyolojik (dilüsyon).....	12
2.2.2. Demir eksikliği.....	12
2.2.3. Akut kan kaybına bağlı anemi	14
2.2.4. Kronik hastalık anemisi	15
2.2.5. Megaloblastik anemi	15
2.2.5.1. Folik Asit Eksikliği.....	15
2.2.5.2. B12 Vitamini Eksikliği	16
2.2.6. Hemolitik anemi.....	17
2.2.6.1. Otoimmün hemoliz	17
2.2.6.2. İlaç ilişkili hemoliz	18

2.2.6.3. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri	18
2.2.6.4. Kalıtsal Eritrosit Membran Defektleri	19
2.2.6.5. Eritrosit Enzim Eksiklikleri	20
2.2.7. Aplastik ve hipoplastik anemi.....	20
2.3. Polisitemiler	21
2.3.1. Polisitemia Vera.....	21
2.3.2. Sekonder Polisitemi	22
2.4. Hemoglobinopati.....	22
2.4.1. Orak hücre sendromları.....	22
2.4.1.1. Orak hücreli anemi(HbSS).....	22
2.4.1.2. Orak hücreli hemoglobin C hastalığı(HbSC).....	24
2.4.1.3. Orak Hücre Taşıyıcılığı	25
2.4.1.4. Hemoglobin C ve C- β -Talasemi	25
2.4.1.5. Orak hücreli hemoglobin E hastalığı (HbSE).....	25
2.4.2. Talasemi Sendromları	26
2.4.2.1. Alfa Talasemiler	26
2.4.2.2. Beta Talasemiler	28
2.5. Trombositopeni	29
2.5.1. Gestasyonel Trombositopeni	31
2.5.2. İmmun Trombositopeni	31
2.5.2.1. Maternal İmmun Trombositopeni (ITP)	32
2.5.2.2. Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni (FNAIT).....	35
2.5.3. Trombotik Mikroanjiopatiler	35
2.5.3.1. Trombotik Trombositopenik purpura (TTP).....	37
2.5.3.2. Kompleman aracılı TMA (C-TMA)	39
2.5.3.3. Shiga toksin aracılı Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS).....	40
2.5.4. Kalıtsal Dev Trombosit Bozuklukları	41
2.5.4.1. Bernard-Soulier sendromu	41

2.5.4.2. May- Hegglin anomalisi	42
2.5.4.3. Gri trombosit sendromu	42
2.5.4.4. Glanzmann trombastenisi	42
2.5.5. Diğer trombositopeni sebepleri.....	43
2.6. Trombositoz	44
2.7. Trombofililer	44
2.7.1. Kalıtsal Trombofililer	45
2.7.1.1. Aktive Protein C (APC) Direnci - Faktör V Leiden (FVL) Mutasyonu.....	46
2.7.1.2. Faktör II (Protrombin) G20210A Mutasyonu.....	48
2.7.1.3. Protein C Eksikliği.....	49
2.7.1.4. Protein S Eksikliği	50
2.7.1.5. Antitrombin Eksikliği	50
2.7.1.6. MTHFR mutasyonları ve Hiperhomosisteinemi.....	52
2.7.1.7. Diğer Trombofili Mutasyonları	53
2.7.2. Edinsel Trombofililer.....	53
2.7.2.1. Antifosfolipid sendromu (AFS)	54
2.8. Kalıtsal Kanama Bozuklukları	58
2.8.1. Von Willebrand hastalığı (vWH).....	58
2.8.2. Hemofili A ve B.....	60
2.8.3. Nadir görülen diğer faktör eksiklikleri	61
3. MATERYAL METOD.....	65
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA.....	94
6. SONUÇLAR.....	109
7. KAYNAKLAR.....	110

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Maternal Hematolojik Parametrelerin Gebelik Haftalarına göre Referans Değerleri	2
Tablo 2. Normal gebelik ve doğumda demir kayıpları ve demir ihtiyaçları.....	6
Tablo 3. Normal Gebelikte Hemostaz Ölçümlerindeki Değişiklikler	9
Tablo 4. Kalıtsal trombofililerin gebelikteki VTE riskleri	46
Tablo 5. Gebelerin demografik, klinik, obstetrik sonuçları	67
Tablo 6. Hematolojik Hastalıkların Tipleri ve Sıklıkları	69
Tablo 7. Ek Hastalık Tablosu	70
Tablo 8. Maternal Komplikasyonlar	71
Tablo 9. Fetal Hematolojik Komplikasyonlar	72
Tablo 10. Fetal Komplikasyonlar	72
Tablo 11. Gebelik öncesi ve sürecinde hematolojik hastalık tanısı alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 12. Tedavi tablosu	76
Tablo 13. Tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik, obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması	78
Tablo 14. Medikal ve cerrahi tedavi alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması	80
Tablo 15. Anemi, trombosit hastalıkları ve kanama-pıhtılaşma bozuklukları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması.....	84
Tablo 16. Anemi, trombosit hastalıkları ve kanama-pıhtılaşma bozuklukları altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	85
Tablo 17. Trombosit hastalıkları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması	87
Tablo 18. Trombosit hastalıklarının altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması.....	88

Tablo 19. Trombofililer ve Kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının demografik, klinik, obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması.....	92
Tablo 20. Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	93



KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG:	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AFS:	Antifosfolipid sendromu
ATH :	Antitrombin III
CAPS:	Katastrofik antifosfolipid antikor sendromu
CDC:	Center for Disease Control and Prevention
C-TMA:	Kompleman aracılı Trombotik Mikroanjiopatiler
DVT:	Derin ven trombozu
ffDNA:	Free fetal DNA
FGK :	Fetal gelişim kısıtlılığı
FNAIT:	Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni
FVL :	Faktör V Leiden
G6PD:	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GT:	Gestasyonel trombositopeni
HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet
HIT :	Heparine bağlı trombositopeni
HÜS:	Hemolitik Üremik Sendrom
ITP:	İmmün Trombositopenik Purpura
MCH:	Mean korpusküler hemoglobin
MCHC:	Mean korpusküler hemoglobin konsantrasyonu
MCV:	Mean korpusküler volum
MTHFR:	Metiltetrahidrofolat redüktaz
PAI1:	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PGM :	Protrombin gen mutasyonu
SLE:	Sistemik lupus eritematozus

TMA:	Trombotik Mikroanjiopatiler
tPA:	Doku plazminojen faktörü
TTP :	Trombotik Trombositopenik purpura
VKİ:	Vücut kütle indeksi
VTE:	Venöz tromboembolizm
VWF:	von Willebrand faktör
VWH:	Von Willebrand hastalığı
WHO:	World Health Organization



ÖZET

AMAÇ: Maternal ve fetal ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen gebelerde görülen hematolojik hastalıkların, tersiyer bir merkezdeki verilerinin gözden geçirilmesi maternal ve fetal sağlık açısından olumlu olacağı düşüncesiyle, son beş yılın gebelerde görülen hematolojik sorunları retrospektif olarak gözden geçirmeyi amaçladık.

MATERYAL-METOD: Kasım 2013 ile Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine gebelik öncesi ve gebelikte tanı alan hematolojik hastalığı olan, gebelik takibi ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren 238 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gravida-parite-abortus sayıları, kötü obstetrik öykü durumu, enfeksiyon varlığı, sistemik hastalık öyküsü ve ilaç kullanım durumu, tanı amaçlı yapılmış görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, hastaya uygulanan cerrahi prosedürler hastane elektronik veri tabanı sistemi ve hasta arşiv dosyalarından kaydedildi. Sonuçların istatistiksel analizi, SPSS Version 24.0 programında yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: %47,8'i trombositopeni, %27,7'si anemi, %13,4'ü trombofili, %8,8'i kalıtsal koagülasyon bozukluğu, %2,1'i trombositoz tanımlı hastaların %92,9'unun gebeliği doğum ile sonuçlanırken %7,1 missed abortus ile sonuçlanmıştır. Hastalarımızın çoğuna gebelik öncesi tanı konmuştur. Gebelik öncesi tanı alan hastaların abortus sayıları daha yüksek iken gravida ve parite sayıları benzer, tedavi gereksinimi de daha yüksektir. Hastalarımızın %55,9'u tedavisiz takip edilirken, %26,5'i medikal %4,2'si cerrahi %13,2'si kan ve kan ürünleri replasman tedavisi almıştır. Tedavi alanların abortus sıklığı daha yüksek, doğum kilosu düşük saptanmıştır. Trombofili tanımlı hastalar, diğer gruplara göre yaşları, gravida ve abortus sayıları daha büyük olup doğum yapanların gebelik haftası daha erken, doğum kilosu daha azdır ve gebelik komplikasyonları daha sık gelişip daha fazla tedavi gereksinimi olmuştur. Trombofili hastalarının %21,87'sinde derin ven trombozu gelişti, ve bu olgularının 1'inde splenik ven trombozu, 1'inde subklavyen ven trombozu ve pulmoner emboli, 1'inde pulmoner emboli, 1'inde sefalik ven trombozu, 1'inde de sinus ven trombozu vardı. Doğan bebeklerin %10,1'i neonatal trombositopeni, %9,2'si neonatal anemi, %0,4'ü neonatal polisitemi tanısı almıştır.

SONUÇ: Gebelikteki hematolojik hastalıklar maternal ve fetal komplikasyonlara yol açsa da kabaca iyi tolere edilmektedir. Ancak gebelik öncesi tanı alan, tedavi ihtiyacı olan ve kalıtsal trombofili hastalıkları olanlarda maternal ve fetal komplikasyonların daha sık izlendiği akılda tutulmalıdır. Bu hastalıkların neonatal dönemde yenidoğanda benzer hematolojik sorunlara yol açabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik hastalık, Gebelik, Trombofili, Trombositopeni, Anemi, Kalıtsal kanama bozuklukları



ABSTRACT

OBJECTIVES: We aimed to examine the haematological problems occurred in pregnant women in the last five years retrospectively with the intention of bringing positive insight on maternal and fetal health by reviewing tertiary-centered data of the haematological diseases that are observed in pregnant women and lead to serious maternal and fetal morbidity and mortality.

MATERIAL-METHOD: 238 patients from Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Department with haematological diseases either before or during pregnancy were included to the study. The pregnancy follow-up and the childbirth of the patients were conducted in our clinic. The age, gravida/para/abortus numbers, bad obstetric history, presence of infections, systemic disease history, the usage of medicine, the results of diagnostic scanning and laboratory results, and the surgical procedures performed on the patients were recorded in the electronic hospital database and the patient folder. The statistical analysis of the results are performed by SPSS v24.0 software. $P < 0.05$ values were considered as statistically meaningful results.

RESULTS: Among those patients 47.8 % had thrombocytopenia, 27.7 % had anemia, 13.4 % had thrombophilia, 8.8% had hereditary coagulation disorder, had 2.1 % thrombocytosis; % 92,9 of them ended up with pregnancy while 7.1 % of them resulted with missed abortion. Most of the patients were diagnosed before pregnancy. While the number of abortion was higher in patients diagnosed before pregnancy, the number of gravida and parity were similar for patients diagnosed before and after pregnancy. The need for treatment was higher for patients diagnosed before pregnancy. While 55.9 % of our patients were followed up without treatment, 26.5% received medical treatment and 4.2% had surgery and 13.2 % received blood and blood products replacement therapy. The abortus rate was higher and the birth weight was lower in the treated groups. Patients with thrombophilia had higher age, gravida, and abortion numbers than the other groups. Their gestational week at birth was earlier, the birth weight was less, and they developed pregnancy complications more frequently and necessitated more treatment. Deep vein thrombosis developed in 21.87 % of thrombophilia patients, among those 1 of these cases had splenic vein thrombosis, 1 had subclavian vein thrombosis and pulmonary embolism,

1 had pulmonary embolism, 1 had cephalic vein thrombosis, 1 had cephalic vein thrombosis and one had sinus vein thrombosis. 10.1 % of the newborns were diagnosed with neonatal thrombocytopenia, 9.2 % with neonatal anemia and 0.4 % with neonatal polycythemia.

CONCLUSION: The hematological diseases during pregnancy are tolerated well even though they cause maternal and fetal complications. The higher occurrence of maternal and fetal complications in individuals with pre-pregnancy diagnosis, need of medical treatment and hereditary thrombophilia should be taken into special consideration. It is also important to remember that they cause similar hematological diseases in newborn during neonatal period.

Key Words: Hematologic Disease, Pregnancy, Thrombophilia, Thrombocytopenia, Anemia, Inherited Bleeding Disorders

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik hastalıklar, reproduktif çağıdaki kadınlar arasında yaygındır, dolayısıyla gebe kadınlarda da sık görülür. Çoğu durum, sağlıklı anne ve sağlıklı çocuk sonucuna ulaşacak şekilde güvenli bir şekilde yönetilebilir. Gebeliğin hastalığı nasıl etkilediğini ve hastalığın gebeliği nasıl etkilediğine göre yönetim belirlenir. Hematolojik hastalıkların gebelik üzerindeki etkisi trimestere göre değişmektedir. Ek hastalığı olan kadınların çoğuna, gebeliği sırasında maternal ve fetal takip sayısının artırılması gerekmektedir. Ayrıca, doğum için kapsamlı bir planlama gerekebilir. Gebelik hematolojik hastalıkları birkaç şekilde etkileyebilir. Hastalığı teşhis etme veya tedavi etme sürecini etkileyebilir veya hastalığın seyrini değiştirebilir. Bazı durumlarda, gebelik hastalığın progresyonunu artırarak veya komplikasyon olasılığını artırarak hastalık seyrini etkiler. Örneğin, gebelik hiperkoagulabl bir durum olduğu için trombofilili kadınlarda artmış tromboz riski ile ilişkilidir. Orak hücre hastalığı olan gebelerin sonuçları iyileşmiş olsa da, gebelik hem morbidite hem de mortalite artışı ile ilişkilidir. Bu, bir kadının gebe kalmayı ya da gebeliği devam ettirme tercihini etkileyebileceği için, danışma sürecinin de önemli bir bileşenidir.

Hematolojik hastalığı olan kadınlarda gebelik, önemli ölçüde artmış maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bununla birlikte, dikkatli planlama ve hazırlık ile çoğu gebelik hematolojik hastalıkla komplike olsa dahi güvenli bir şekilde yönetilebilir ve sağlıklı bir anne ve sağlıklı bir çocuk elde edilir.

Gebeliğin anemi, trombositopeni ve koagülopatiye yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca, doğum eylemi kanamayla seyreden bir durumdur. Kanama diyatezlerinin varlığı ve kan ürünlerinin eksikliği maternal ve fetal ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Yatkınlık oluşturduğu hematolojik sorunlar dışında diğer hematolojik sorunlar da gebelik sırasında görülebilir ve anne ile fetusu etkileyebilir. Bütün bu hematolojik sorunlar; anemi, polisitemi, trombositopeni, trombositoz, kalıtsal koagülasyon bozuklukları ve trombofililer alt başlıklarında değerlendirilebilir. Tersiyer bir merkezde bulunan verilerin gözden geçirilmesi maternal ve fetal sağlık açısından olumlu olacağı düşüncesindeyiz. Bu yüzden son 5 yılın gebelerde görülen hematolojik sorunları retrospektif olarak gözden geçirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte görülen hematolojik değişiklikler

Gebelikte gelişen fetoplasental ünitenin gereksinimlerini karşılamak amacıyla vücudun bütün organ ve sistemlerinde önemli değişiklikler oluşur. Hematolojik sistemde meydana gelen başlıca değişiklikler; fizyolojik anemi, lökositoz, hafif trombositopeni, prokoagulant faktörlerde artış ve fibrinolizde azalmadır [1]. Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2,5. – 97,5. persantilleri) Tablo 1’de gösterilmiştir [2].

Tablo 1. Maternal Hematolojik Parametrelerin Gebelik Haftalarına göre Referans Değerleri

	Gebelik öncesi	Birinci Trimestir	İkinci Trimestir	Üçüncü Trimestir
Hemoglobin (g/dL)	12-15.8	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0
Hematokrit (%)	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0
MCH (pg/hücre)	27-32	30-32	30-33	29-32
MCV (μm^3)	79-93	81-96	82-97	81-99
Eritrosit Sayısı ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.00-5.20	3.42-4.55	2.81-4.49	2.71-4.43
RDW (%)	<14.5	12.5-14.1	13.4-13.6	12.7-15.3
Ferritin (mg/mL)	10-150	6-130	2-230	0-116
Transferrin (mg/dL)	200-400	254-344	220-441	288-530
Demir, serum (g/dL)	41-141	72-143	44-178	30-193
Demir Bağlama Kapasitesi ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	251-406	278-403		359-609
Folat serum(ng/mL)	5.4-18.0	2.6-15.0	0.8-24.0	1.4-20.7
Trombosit Sayısı($\times 10^9/\text{L}$)	165-415	174-391	155-409	146-429
Lökosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9
Nötrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.4-4.6	3.6-10.1	3.8-12.3	3.9-13.1
Lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.7-4.6	1.1-3.6	0.9-3.9	1.0-3.6
Monosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.1-0.7	0.1--1.1	0.1-1.1	0.1-1.4
Eosinofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0-0.6	0-0.6	0-0.6	0-0.6
Bazofil($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0-0.2	0-0.1	0-0.1	0-0.1

Gebelik boyunca gözlenen fizyolojik değişiklikler anne ve bebek sağlığı için en uygun ortamın sağlanması ve doğumda kanamalar gibi olası gelişmelere karşı bir tedbir olarak algılanabilir. Bu sebeple kan plazma kısmında %32–38 oranında ve eritrosit kısmında, özellikle demir içeriğine bağlı olmak üzere %18–25 oranında artış olmaktadır [3]. Gebelik sırasında ilk hemodinamik değişiklik kalp hızındaki artışla kendini gösterir. Bu durum 2-5 hafta arasında başlar ve 3. trimestere kadar devam eder. Kalp atışındaki artışın ortaya çıkmasından sonra ise atım hacminde de belirgin bir artış dikkati çeker [4]. Kardiyovasküler sistemde ise gebelik süresince gebelik öncesi döneme göre hemodinamik olarak kardiyak output'ta %30-50 atım haciminde, %27 ortalama kan basıncı değerlerinde artış dikkati çekmektedir. Sistemik vasküler dirençte %21, pulmoner vasküler dirençte %34 ve kolloid onkotik basınçta mm/Hg ise dramatik bir düşüş saptanmaktadır [5]. Gebelikteki hematolojik değişiklikler Şekil 1'de özetlenmiştir.

2.1.1. Maternal Plazma Hacmi

Maternal plazma hacmi gebeliğin ilk 6 haftası içinde hafifçe azalır, 6.-12. gebelik haftasında %10-15 sonra artmaya başlar ve 30- 34. gebelik haftalarında gebelik öncesi düzeyinin yaklaşık %50 üzerine çıkar [6]. Miadında bir gebelikte total plazma hacmi ortalama 1100–1600mL artarak total kan hacmi ise gebe olmayan kadınınkinden %30-50 fazla olan 4700-5200mL olur. Plazma hacmi doğum sonrası kısa süreli bir azalışı takiben postpartum 2 ile 5 gün arasında tekrar hafifçe yükselir ve daha sonra düşüşe geçerek yaklaşık postpartum 6. haftada doğum öncesi seviyelerine döner. Artışın derecesi her kadında farklıdır. Bazılarında hafif bir artış olurken bazılarında neredeyse iki katına çıkar. Bu artışın olması için fetusun olması şart değildir, çünkü mol hidatiformu olan kadınlarda bile kan hacminde artış gözlenmektedir [7].

Gebeliğin neden olduğu hipervoleminin önemli fonksiyonları vardır. İlki genişlemiş uterus ve onun aşırı derecede hipertrofiye olmuş vasküler sisteminin metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktır. İkincisi hızla büyüyen plasenta ve fetusun besin ve element ihtiyacını karşılamak, eksikliğin oluşmasını engellemektir. Üçüncüsü ayakta ve supin pozisyonundaki venöz dönüş bozukluklarının zararlı etkilerinden anneyi ve dolayısıyla fetusu korumaktır. Sonuncusu ise anneyi doğum sırasında oluşacak kan kaybının zararlı etkilerinden korumaktır [8].

Gebelikte plazma renin aktivitesi artma eğilimindedir ve atriyal natriüretik peptid seviyeleri hafifçe azalır. Plazma hacmindeki artış, sistemik vazodilatasyon ve vasküler

kapasitanstaki artışın neden olduğu az doldurulmuş bir vasküler sisteme yanıt olduğu düşünülmektedir. Vasküler değişikliklerin plazma hacminin genişlemesinden önce geldiği hipotezi, artan sodyum alımının daha fazla hacim genişlemesine yol açmadığı gözlemlerle de desteklenir. Son olarak, toplam plazma hacminin genişlemesi, fetus, amniyotik sıvı ve hücre dışı ve hücre içi boşluklar arasında dağıtılan 900-1000mEq sodyum ve 6-8L suyun tutulması ile birliktedir [9]. Annenin kan hacmi ilk trimesterden artmaya başlar. Maternal kan hacmi ikinci trimesterde çok daha hızlı artar, üçüncü trimesterde ise hızı azalarak devam eder ve gebeliğin son haftalarında plato çizer[10].

2.1.2. Eritrositler

Kan hacmindeki artış, hem plazma hem eritrosit düzeyindeki artışın bir sonucudur. Maternal dolaşıma eritrositten daha fazla oranda plazma eklenmesine karşın, eritrosit miktarındaki artış da belirgindir ve ortalama 450ml kadardır. Kemik iliğinde hafif eritroid hiperplazi görülür ve normal gebelik süresince retikulosit sayısı hafifçe artar. Bu değişimler anne kanında artan eritropoetin düzeyi ile ilişkilidir. Eritropoietin düzeyleri normal gebeliklerde %50 artar ve gebelik komplikasyonlarının varlığına göre bu artış değişir. Eritropoetin üçüncü trimesterin başlarında pik düzeye ulaşır ve bu eritrosit üretiminin en yüksek düzeyde olduğu döneme karşılık gelir. Plazma miktarındaki aşırı artış nedeniyle, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit gebelik boyunca yavaşça azalır. Sonuç olarak kanın vizkozitesi azalır [11].

Eritrosit miktarı gebeliğin 8- 10. haftalarında artmaya başlar ve gebeliğin sonuna doğru gebelik öncesi düzeylerinin yaklaşık %20-30 üzerine çıkar. Eritrositlerin yaşam süreleri hafifçe azalır, 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) düzeyleri ise yükselir. Yüksek 2,3 DPG seviyesi, eritrositlerin oksijen afinitesinde azalmaya neden olur. Gebelikteki ventilasyon artışına bağlı olarak maternal kan pCO₂ düzeylerindeki azalma ve eritrositlerin O₂ afinitesindeki artış, anneden fetusa plasenta yoluyla oksijen transferinin kolaylaşmasını sağlar [12].

Gebelikte eritrosit miktarındaki artış, plazma hacmindeki artışa kıyasla nisbeten daha az olduğundan hemoglobin düzeylerinde düşüş gözlenir, ki buna gebeliğin fizyolojik anemisi adı verilir. Ancak dilüsyonel anemide hemoglobin değeri %10'un altına düşmemektedir. Her ne kadar gebelikte dilüsyonel anemi söz konusu ise de bu plazma hacminin eritrosit hacmine oranla daha çok artmasının bir sonucudur. Bu süreçte vücuttaki toplam sıvı miktarında ve intrasellüler sıvı miktarında az bir artış söz konusudur

[13]. Plazma ve eritrositlerin artış hızları arasındaki en büyük orantısızlık, geç ikinci ila erken üçüncü trimester arasında meydana gelir ve bu nedenle, en düşük hemoglobin konsantrasyonu tipik olarak 28 ila 36 haftada ölçülür. Terme yakın, plazma genişlemesinin durması ve eritrosit kütlelerinde devam eden artış nedeniyle hemoglobin konsantrasyonu artar [14].

Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı gebelerin gebelik haftalarına göre hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin alt 5. persantil değerleri; 12. gebelik haftasında 11.0g/dl ve %33, 16. gebelik haftasında 10.6g/dl ve %32, 20. gebelik haftasında 10.5g/dl ve %32, 24. gebelik haftasında 10.5g/dl ve %32, 28. gebelik haftasında 10.7g/dl ve %32, 32. gebelik haftasında 11.0g/dl ve %33, 36. gebelik haftasında 11.4g/dl ve %34, ve 40. gebelik haftasında 11.9g/dl ve %36 olarak bildirilmiştir [14]. Gebelikte eritrosit parametrelerinden mean korpusküler volum (MCV) hafifçe azalır, mean korpusküler hemoglobin (MCH) ve mean korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ise değişmez [15].

Termdeki hemoglobulin konsantrasyonu ortalama 12,5gr/dl kadardır ve kadınların yaklaşık %5'inde 11gr/dl'nin altına düşer. Yani yaklaşık %6 oranında değişim meydana gelmektedir[16]. Bu yüzden 11gr/dl'nin altında bir hemoglobin konsantrasyonu, özellikle de gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, anormal olarak değerlendirilir. Ve bu duruma gebeliğe bağlı hipervolemiden ziyade demir eksikliği yol açar. Hemoglobin düzeyinin düşüklüğü yanı sıra yüksek olması da gebeliği etkileyerek perinatal mortalitenin artmasına, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve nullipar hastalarda preeklampsiye neden olabilmektedir [17].

Demir metabolizması Eritrosit yapımı üzerine etkili olan mineral ve vitaminlere hematinik faktörler adı verilir. Demir, bakır, kobalt, Vitamin A, B12, B6, C, E, folik asit, riboflovin ve nikotinik asit hematinik faktörlerdir. Bunların içinde demir, folik asit ve B12 en önemli olanlarıdır [15].

Erişkin bir kadın vücudunda yaklaşık 3500-4000 mg Fe mevcuttur. Bunun %75'i eritrositlerde, %5'i kas ve enzimlerde, %20'si ise karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin olarak depo halde bulunur [18]. Demir, eritrositlerde hemoglobin, kas hücrelerinde ise miyoglobulin yapımında kullanılır. Ayrıca vücudun hemen her hücresinde önemli işlevler gören demir bağımlı enzimlerin fonksiyonları için de demire ihtiyaç vardır [19]. Dolayısıyla vücudun demir dengesi sağlık açısından son derece

önemlidir. Vücudun demir kaynağı diyetle alınan ve eritrosit yıkımından elde edilen demirdir. Diyet ile alınan demir duodenum ve jejunumdan emilir. Normal bir diyet günde 15mg Fe içerir ve bunun %10'u barsaklardan absorbe edilebilir [20]. Gebelikte barsaklardan demir emilimi yaklaşık 3 kat artar [21]. İki değerlikli ferros demir, üç değerlikli ferrik demirden daha iyi absorbe edilir ve C vitamini demir emilimini artırır [20]. Gebelikte demir gereksinimi, 1. trimestirde 0.8 mg/gün'den, 3. trimestirde 7.5 mg/gün'e kadar yükselir. Eritrosit miktarındaki artış, fetoplasental ünitenin kendisi ve metabolik ihtiyacın artmasına bağlı olarak, gebelikte demir gereksinimini artar. Gebelik süresince ortalama demir gereksinimi 4.4 mg/gün düzeyindedir. Tüm gebelik boyunca ortalama demir gereksinimi 1240mg'dır ve her bir gebelik yaklaşık 630 mg demir kaybına neden olur. Menstruasyonun kesilmesi ile kadınlar gebelikte yaklaşık ortanca 160 mg demiri korurlar. Gebelikte demir kaybı toplam 630 mg'dır. Normal gebelik ve doğumda demir kayıpları ve demir ihtiyaçları Tablo 2'de özetlenmiştir [22].

Kadınlarda düşük demir seviyeleri kısmen menstrüel kayba bağlı olsa da, diğer faktörlerin, özellikle sistemik demir metabolizmasının homeostaz düzenleyici olarak görev yapan bir peptid hormonu rolü olan hepsidin rolü vardır. Hepsidin seviyeleri inflamasyon ile artar, ancak demir eksikliği ve testosteron, estrogen, D vitamini ve muhtemelen prolaktin gibi çeşitli hormonlarla birlikte düşer. Düşük hepsidin seviyeleri, enterositlerde ferroportin yoluyla daha fazla demir emilimi ile ilişkilendirilir [23]. Hepsidin seviyesi gebelikte erken düşer. Düşük hepsidin seviyeleri, enterositlerde ferroportin yoluyla maternal dolaşıma demir transferine yardımcı olmasının yanında, sinsitiotrofoblastta ferroportin yoluyla fetüse demir taşınmasını artırır [24].

Tablo 2. Normal gebelik ve doğumda demir kayıpları ve demir ihtiyaçları

Normal Gebelikte Demir Kayıpları	Demir(mg)
Zorunlu Kayıp (0,8mg X 290 gün)	230
Eritrosit Kitesinde Artış	450
Yeni Doğan (ağırlık 3500 gr)	270
Plasenta ve umbilikal kord	90
Doğumda Kan Kaybı	200
Toplam Demir Kaybı	1240
Postpartum Eritrosit Kitesinde Azalma	-450
Menostazi	-160
Toplam Kayıp	630

Normal gebelikte ihtiyaç duyulan yaklaşık 1200mg demirin yalnızca 300mg kadarı aktif olarak fetusa ve plasentaya taşınır. Yaklaşık 200mg demir çeşitli normal yollarla vücuttan atılır, bu yolların en önemlisi gastrointestinal sistemdir. Bunlar zorunlu kayıplardır ve annede demir eksikliği olsa bile devam eder. Dolaşımdaki toplam eritrosit hacmindeki ortalama artış 450ml kadardır ve 500mg demire ihtiyaç duyar. Demirin çoğu gebeliğin ikinci yarısında kullanıldığı için demir ihtiyacı özellikle gebeliğin ortalarından itibaren belirgin hale gelir ve yaklaşık 6-7mg/gün düzeylerine ulaşır. Kadınların çoğunda bu miktar demir deposundan karşılanamaz. Dışarıdan demir takviyesi olmadan annenin eritrosit düzeyinde optimum artış gerçekleşemez. Demir desteği olmadan, kan hacmi artarken hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit belirgin derecede düşer. Ancak, fetal eritrosit üretimi zayıflamaz, çünkü plasenta annede ciddi demir eksikliği olsa bile demir transferi yapmaya devam eder. Ciddi olgularda maternal hemoglobin değerleri 3gr/dl'ye düşerken, fetal hemoglobin konsantrasyonunun 16 gr/dl'nin düzeylerinde olduğu bildirilmiştir. Besinlerle alınan demir miktarı, depolardan mobilize olanlarla birlikte, genellikle gebeliğe bağlı gereksinimleri karşılamak için yetersizdir. Anemisi olmayan gebe kadına demir destek tedavisi verilmezse, serum demir ve ferritin düzeyleri gebeliğin ortalarından itibaren düşecektir [25].

2.1.3. Lökositler

Gebelikte lökosit sayısında artış gözlenir. Lökositlerdeki artışın başlıca nedeni nötrofil miktarındaki artıştır. Nötrofil miktarı gebeliğin 2. ayından itibaren artmaya başlar ve 3. trimesterde en üst yaklaşık 9.000-15.000/ μ L düzeylerine ulaşır. Lökosit sayısı antepartum dönemde 16.000/ μ L, erken postpartum dönemde ise 25.000/ μ L'nin üzerinde ise patolojik olarak kabul edilir. Lökosit seviyeleri doğum sonrası 6. gün dolaylarında gebelik öncesi düzeylerine döner[26]. Bu belirgin artışın nedeni bilinmemektedir, fakat aynı yanıt çok yorucu egzersiz sırasında veya sonrasında da oluşabilir. Bu durum, olasılıkla, daha önce aktif dolaşımdan çıkmış olan lökositlerin tekrar ortaya çıkışını simgelemektedir[12]. Gebelikte lenfosit ve monosit miktarlarında anlamlı değişiklikler olmaz, bazofil sayısı hafifçe azalır ve eosinofil miktarı ise hafifçe artar. Normal gebelikte periferik dolaşımda az sayıda miyelosit veya metamiyelosit olabilir. Granülositlerde mavimsi sitoplazmik yapılar olan Dohle cisimcikleri gebelerde normal bir bulgudur[26].

Bazı polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis ve yapışma işlevleri, ikinci trimesterden başlayarak gebelik boyunca sürekli azalır. Tam olarak anlaşılammış olsa

da, bu durum kısmen relaksinin nötrofil aktivasyonunu engellemesiyle ilişkili olabilir. Gebelerin azalmış lökosit işlevleri, bazı gebelerde otoimmün hastalıkların iyileşmesini kısmen de olsa açıklayabilir. Lökosit sayısındaki normal değişimlere ek olarak, hücre tiplerinin dağılımı da gebelik boyunca belirgin değişim gösterir. Özellikle, üçüncü trimester boyunca, granülosit ve CD8 T lenfosit yüzdeleri artış gösterir, buna CD4 T lenfosit ve monosit yüzdesinde azalma eşlik eder[26]. Ayrıca, dolaşımdaki lökositler, örneğin belli adezyon moleküllerinin upregülasyonu gibi belirgin fenotipik değişikliklere uğrar [26].

2.1.4. Trombositler

Trombosit sayısı gebeliklerin çoğunda anlamlı olarak değişmez ancak bazı gebeliklerde hafif bir düşüş gözlenebilir. Gebelikte trombosit miktarı alt sınırı olarak 115,000/ μ L bildirilmiştir[27]. Ancak sağlıklı gebeliklerin yaklaşık %1'inde bu değer herhangi bir sorun yaratmadan 70 000 ile 100,000/ μ L seviyeleri arasına da inebilir. Trombosit seviyeleri doğum sonrası 3 ile 4 hafta içinde doğum öncesi düzeylerine yükselir [1].

Azalmış trombosit konsantrasyonları hemodilüsyona bağlı gelişir. Buna karşılık, dolaşımda daha genç ve daha büyük trombositlerin oranında artışa yol açan, artmış trombosit tüketimi de gözlemlenir [28]. Bu görüşü destekleyen ileri araştırmalarda, gebeliğin ortalarından başlayarak trombositlerin A2 üretimini kademeli olarak arttırdığını ve bunun trombosit agregasyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Trombosit tüketimi, dalağın büyümesine bağlı olarak, “hipersplenizm”in bir bileşeni de olabilir [29].

2.1.5. Koagülasyon ve Fibrinolizis

Normal gebelik boyunca, hem koagülasyon hem fibrinoliz artmıştır, ancak hemostazı sağlamak için belli bir dengeyi korurlar. Hemostatik sistem, koagülasyon faktörleri, trombositler ve vasküler endotel arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla uygun pıhtı oluşumunu sağlar. Koagülasyon mekanizmasının son ürünü fibrin oluşumdur ve fibrinolitik sistemin temel amacı, aşırı fibrini uzaklaştırmaktır. Doku plazminojen faktörü (tPA), plazminojeni fibrinolizisi sağlayan plazmine çevirir ve d-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasını sağlar. Gebelikte fibrinolitik sistem üzerine yapılan çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar verse de, fibrinolitik aktivitenin azaldığını gösteren pek çok kanıt vardır. Bu değişiklikler fibrin oluşumunu

desteklemektedir. Artmış plazminojen seviyeleri ile karşı karşıya kalmasına rağmen, net sonuç gebeliğin prokoagulan bir durum olmasıdır. Bu değişiklikler gebelik sırasında, özellikle de belirli miktarda kan kaybının beklendiği doğum sırasında hemostatik dengenin korunmasına yöneliktir [29].

Bu değişikliklere rağmen, gebe kadında tam kanın pıhtılaşma zamanı çok belirgin değişiklik göstermez. Normal gebelikteki anlamlı fizyolojik plazma hacim artışı göz önünde bulundurulunca, böylesi artmış konsantrasyonlar bu prokoagulanların yapımında belirgin artışı simgeler. Gebelik boyunca trombin ailesinin düzey ve oranının giderek arttığını göstermişlerdir. Bu değerler gebelik sonrası 1 yıl içinde gebelik öncesi değerlere dönmektedir[30].

Tablo 3. Normal Gebelikte Hemostaz Ölçümlerindeki Değişiklikler

	Gebe Olmayan	Miad gebe
Active PTT (Sec)	31.6 ± 4.9	31.9 ± 2.9
Fibrinojen (mg/dL)	256 ± 58	473 ± 72
Faktör VII (%)	99.3 ± 19.4	181.4 ± 48.0
Faktör X (%)	97.7 ± 15.4	144.5 ± 20.1
Plasminojen (%)	105.5 ± 14.1	136.2 ± 19.5
tPA (ng/mL)	5.7 ± 3.6	5.0 ± 1.5
Antitrombin III (%)	98.9 ± 13.2	97.5 ± 33.3
Protein C (%)	77.2 ± 12.0	62.9 ± 20.5
Total Protein S (%)	75.66 ± 14.0	49.9 ± 10.2

Normalde gebe olmayan bir kadında plazma fibrinojeninin (faktör I) ortalama değeri 300mg/dLdir ve yaklaşık 200 ile 400 mg/dl arasında değişir. Gebelik süresince, fibrinojen konsantrasyonları yaklaşık %50 artış göstererek ilerleyen dönemlerde 450mg/dL düzeyine ulaşır; bu değer 300 ile 600mg/dL arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu, bu durum eritrosit sedimentasyon hızında meydana gelen belirgin artışa katkıda bulunmaktadır[31]. Prokoagulan faktörler Faktör II, VII, VIII, X, XII ve XIII, %20-200 kadar artar. Prohemostatik von Willebrand faktör(vWF), gebelikte önemli

ölçüde artabilir. İki ila dört kat artıp, postpartum 24 saat içinde zirve yaptığı ve doğumdan bir ay sonra da bazal seviyeye geri döndüğü gösterilmiştir [32].

Aktive protein C, kofaktörleri protein S ve faktör V ile birlikte, prokoagülan faktör Va ve faktör VIIa'yı nötralize ederek antikoagülan etki gösterir. Gebelikte aktive protein C'ye direnç kademeli olarak artar. Bu serbest protein S düzeyinde azalma ve faktör VIII düzeyinde artma ile ilişkilidir. 1. ve 3. trimesterler arasında, aktive protein C düzeyleri yaklaşık 2,4/pl'den 1,9/pl'ye ve serbest protein S 0,4/pl'den 0,16/pl'ye düşer [33]. Antitrombin düzeyleri gebelikte yaklaşık %20 azalır ve doğumdan sonraki 12 saatte referans hattından %30 düşer. Doğumdan 72 saat sonra, referans hattına geri döner [34].

Trombin ile aktive olabilen fibrinolitik inhibitör, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1) ve PAI2 dahil fibrinolitik inhibitörlerin aktivitesi artar. PAI1 seviyeleri plasenta ve desidua da belirgin bir şekilde yüksektir [35]. Artan trombin yıkım ürünleri, artan fibrin d-dimer, artan fibrin monomerleri ve artan fibrinopeptitler A ve B gibi devam eden pıhtılaşma kanıtı vardır. Plazminojen ve doku tipi plazminojen aktivatörü gibi fibrinoliz ürünleri de artar. Diğer antikoagülan ve prokoagülan proteinleri (örneğin, protein C, faktör V ve faktör IX) çoğunlukla değişmeden kalır. Tablo 3'de normal gebelikte hemostaz ölçümlerindeki değişiklikler özetlenmiştir[36].

2.2. Anemi

Gebelikte anemi küresel bir sağlık sorunudur. Bir dereceye kadar dilüsyonel anemi normal gebelik fizyolojisinin bir parçası olsa da, aneminin maternal ve fetal ciddi olumsuz sonuçları olabilir. Bu nedenle, en sık görülen demir eksikliği anemisini fizyolojik anemiden ayırmanın yanı sıra, tedavi gerektirebilecek diğer daha az görülen anemi nedenlerini saptamak kritik öneme sahiptir [3].

Reprodüktif çağıdaki kadınların tahmini %30'u anemiktir. Gebeler arasında prevalans daha da yüksektir; Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), gebe kadınların %40'ından fazlasının anemik olduğunu tahmin etmektedir [37]. Gebelikte bölgesel ve küresel anemi prevalanslarındaki farklılıklar sosyoekonomik durumu ve buna bağlı beslenme eksikliklerini yansıtmaktadır. Afrikalı-Amerikalı kadınlarda, gebelikte anemi prevalansı %27 iken bu oran sosyoekonomik seviyesi yüksek beyaz kadınlarda %7'dir [38].

Reproduktif çağıdaki kadınlarda aneminin en büyük çoğunluğu, düşük veya olmayan demir depolarından kaynaklanır ve bu da demir eksikliği anemisini, mikronutrient eksikliği nedeniyle dünyanın en yaygın anemisi haline getirir. Demir eksikliği anemisine ek olarak, çok sayıda gebe kadının anemisi olmadan demir eksikliği vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nden 1999'dan 2006'ya kadar olan veriler, gebelerin %25'inde serum ferritin değerinin 12'ng/mL'nin altında olması olarak tanımlanan demir eksikliğini göstermiştir [39]. Demir eksikliği prevalansı birinci trimesterde %7'den, ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla %24'e ve %39'a yükselir. WHO tanımlarına göre birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde anemi prevalansı ise sırasıyla %3, %2 ve %11 idi[37].

Anemi tanımları gebelerde, gebe olmayan kadınlara göre farklıdır, Şekil 4'de her ikisi için de eşik değerler gösterilmiştir. Hemoglobin konsantrasyonu için normalin alt sınırı farklı popülasyonlarda değişebilir. WHO, gebelikte anemi tanısı için gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobin değerinin 11 g/dl, hematokrit değerinin ise %33'ün altında olmasını kabul etmektedir[3]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG, American Congress of Obstetrician and Gynecologists) ve Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC, Center for Disease Control and Prevention) ise tanı için, 1. ve 2. trimesterde hemoglobinin 11 gr/dl, hematokritin %33; 2. trimester için ise hemoglobinin 10.5 gr/dl, hematokritin %32'nin altında olmasını önermektedir[40]. Hemoglobin değerleri 10-10.9/dl hafif, 7-9.9 gr/dl orta, 4-6.9 gr/dl ağır; <4 gr/dl çok ağır anemi olarak tanımlanır [37].

Gebelikte aneminin obstetrik sonuçlarına bakıldığında, maternal hemoglobin değerinin 6g/dL'nin altında olması, amniyotik sıvı hacminde azalma, fetal serebral vazodilatasyon ve güven vermyen fetal kalp hızı paternleri ile ilişkili bulunmuştur[41]. Ayrıca prematürite, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm risklerinde artış bildirilmiştir [42]. Ayrıca, maternal hemoglobin değerinin 7g/dL'nin altında olması anne ölümleri riskini arttırmaktadır[43]. Maternal aneminin konjenital anomali riskini arttırdığına dair bir kanıt yoktur, ancak yenidoğan anemisinin bilişsel eksikliklerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir [44]. Tersine, beklenenden daha yüksek bir hemoglobin seviyesi ölü doğum için bir risk faktörü olarak görünmektedir [45]. Demir eksikliği anemisi annede enfeksiyonlara karşı direncin düşmesi ve enfeksiyon riskinin artması[46], iş kapasitesi ve performansın düşmesi[47] ve postpartum duygulanım bozuklukları ve

psikolojik sorunların artması[48] gibi maternal morbiditelere neden olabilir. Ayrıca özellikle az gelişmiş ülkelerde obstetrik kanama ve enfeksiyonlara eşlik ederek maternal mortalitede de artışa yol açabilir[48]. Maternal aneminin preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) gibi olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi[49] belirgin bir ilişkinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur[50]. Anemik annelerden doğan bebeklerde yenidoğan ve çocukluk dönemlerinde demir eksikliği anemisi riskinde artış bildirilmiştir. Ayrıca anemik annelerden doğan bebeklerin çocukluk dönemlerinde kognitif, emosyonel gelişim bozukluklarına ve öğrenme zorluklarına uğradıklarına yönelik yayınlar da mevcuttur[51].

Gebeliğin fizyolojik anemisi ve demir eksikliği gebe kadınlarda en sık görülen iki anemi nedenidir. Her ne kadar bu ikisi gebelikteki düşük hemoglobin konsantrasyonunun büyük çoğunluğunu oluştursa da aneminin diğer potansiyel nedenleri gözden kaçırılmamalıdır.

2.2.1. Fizyolojik (dilüsyon)

Gebelikteki fizyolojik değişiklikler, eritrosit kütleindeki genel artışa rağmen dilüsyonel anemiye neden olur. Plazma hacmi, 6 ila 12 gebelik haftasında %10-15 artar, 30 ila 34 haftaya kadar hızlı bir şekilde artar ve daha sonra plato çizer ya da hafifçe azalır. Termdeki toplam artış, 1100-1600 mL arasındadır ve toplamda 4700-5200 mL'lik bir plazma hacmine yol açar, bu gebe olmayan kadınlardakinden %30-50 daha yüksektir. Eritrosit kütleleri de artar, ancak bu artış daha az orandadır (yaklaşık %15-30). Tipik olarak, bu değişiklikler hafif anemiye (hemoglobin 10-11g/dL) neden olur, ancak fizyolojik dilüsyon anemisini diğer anemi nedenlerinden ayırmak için kullanılacak spesifik bir hemoglobin veya hematokrit değeri yoktur [3].

2.2.2. Demir eksikliği

Demir eksikliği, fizyolojik anemiden sonra gebelikte en sık görülen ikinci anemi nedenidir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda demir eksikliği, gebe olmasalar bile çok yaygındır. Birçok ülkedeki vaka serisinin sonuçları demir eksikliğinin yaygın olduğunu göstermeye devam etmektedir. 2017 yılında Orta Doğu'daki mikrobeyin eksikliklerinin gözden geçirildiği bir çalışmada, genç sağlıklı kadınlarda demir eksikliği prevalansı ülkeye bağlı olarak %27 ile 47 arasında değiştiği gösterilmiştir[52]. 2018'de

Avustralya'da genel popülasyonda 299 sağlıklı genç kadında yapılan bir çalışmada 87'sinde (%29) demir eksikliği vardı. Bunlardan sadece 16'sı anemikti[53].

Demir eksikliği anemisinin gebe popülasyonda dünyadaki ortalama prevalansı %38.2 olarak bildirilmiştir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %52, gelişmiş ülkelerde ise %20 dolaylarındadır. Hindistanda %88, Afrikada %50, Latin Amerikada %40, Avrupada %19, Amerika Birleşik Devletlerinde %6 oranlarında gebe popülasyonda demir eksikliği anemisi mevcuttur[54]. Gebelik haftası ilerledikçe demir eksikliği anemisi oranları da artmaktadır; ABD'de yapılan çalışmada, birinci trimestirde %8, ikinci trimestirde %12 ve üçüncü trimestirde %34 oranlarında demir eksikliği anemisi bildirilmiştir [39].

Demir eksikliği anemisi, asemptomatik demir eksikliğinden, semptomatik anemiye kadar bir spektrum oluşturur. Demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden 2.5 kat daha sıktır ve anemi olmadan da doku gelişiminde sorunlara yol açabilir [21]. Demir eksikliğinde serum ferritin düzeyi ile ölçülen depo demir miktarı azalır, serum transferin düzeyi ile ölçülen dolaşımdaki ve fonksiyonel demir miktarları ise normal seviyelerdedir ve anemi yoktur. Demir eksikliği olan olgular vücudun ilave demir ihtiyacını karşılayacak depo demire sahip değildir. Depo demir düzeyleri azalmış kişilerde, demir ihtiyacı artarsa dolaşımdaki demir(transferin) de azalmaya başlar ve eritrositlerde protoporfirin miktarı artar. Demir eksikliği anemisinde, depo demir(ferritin), dolaşımdaki demir(transferin) ve fonksiyonel demir miktarları azalır ve hemoglobin düzeyleri de düşerek, anemi ortaya çıkar [18]. Yeterli demir depolarına sahip olmayan kadınlarda gebelik, artan demir gereksinimi nedeniyle anemiye yol açar.

Gebelikte saptanılan anemi %80-95 oranında demir eksikliğine bağlıdır [55]. Gebelikte anemi, demir eksikliği bulgularıyla (serum ferritin düzeyinin 15 µg/L altında olması ve serum transferin reseptör düzeyinin azalması) birlikte ise demir eksikliği anemisi tanısı konulur[55]. Serum ferritin konsantrasyonu depo demir seviyesinin bir göstergesidir. Gebelikte yeterli demir alınımı olanlarda bile serum ferritin düzeylerinde düşüş söz konusudur[55]. Gebelerde serum ferritin düzeyinin 15µg/L altında olması depo demir seviyelerinin azaldığının ve demir eksikliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum soluble transferin reseptör (sTfR) konsantrasyonu, vücudun total demir miktarıyla ters orantılıdır ve demir eksikliği durumunda azalır[56]. Ancak sTfR ölçümünün teknik olarak zorluğu ve gebelikteki standartlarının netleşmemiş olması

nedeniyle demir eksikliği tanısında kullanımı sınırlıdır[57]. Demir eksikliği tanısında, serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi ölçümleri, diüenal değişimler göstermeleri, günlük diyet ve enfeksiyon gibi dış etkenlerden etkilenmeleri nedeniyle yeterince güvenilir değildir[18]. Hemoglobin ve serum ferritin düzeyleri demir takviyesi alan gebelerde tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan en etkili belirteçler olarak kabul edilmektedir[3]. Demir eksikliğine bağlı anemilerde, 6 haftalık oral demir takviyesi sonrası Hb değerinde 1 gr/ dl veya hematokrit miktarında ise %3 artışa neden olmalıdır. Bu bulgu anemi nedeninin demir eksikliği olduğunu teyit için kullanılabilir [21].

Demir eksikliği anemisinde, eritrosit parametrelerinden MCV < 80fl (mikrositöz), MCHC < %30 ve MCH < 30 mg/L (hipokrom). Demir eksikliği anemisinin klasik morfolojik bulguları olan eritrosit hipokromisi ve mikrositöz, gebelikte bu daha az belirgin olabilir[58]. Gebelikte normalde de hepsidin seviyeleri azalır. Demir eksikliğinde, hepsidin seviyeleri serum ferritinin seviyelerini takip eder[59]. Orta derecede anemili gebe bir kadının ilk değerlendirmesi hemoglobin, hematokrit ve periferik yayma, serum demir ve ferritin seviyelerinin değerlendirilmesini içerir. Serum ferritin seviyeleri normal olarak gebelikte düşer, <10-15mg/L seviyeleri demir eksikliği anemisini doğrular. Orta derecede demir eksikliği anemili gebeye yeterli demir tedavisi verildiğinde, artmış bir retikülosit sayısı ile hematolojik bir cevap izlenir. Hemoglobin konsantrasyonunun veya hematokritin artış oranı, gebelikte artan ve daha yüksek kan hacimlerinden dolayı gebe olmayan kadınlara göre daha yavaştır. Rutin olarak gebelikte, günlük 30 ila 60 mg element demir ve 400 µg folik asit ile oral destek önerilir[60]. Bir Cochrane incelemesi, aralıklı oral demir desteğinin de uygun olabileceğini buldu[56].

2.2.3. Akut kan kaybına bağlı anemi

Erken gebelikte, akut kan kaybına bağlı anemi abortus, ektopik gebelik ve mol hidatiform gibi durumlarda yaygındır. Obstetrik nedenli bir kanamaya bağlı anemi daha çok postpartum dönemde görülür ve masif kanama acil tedavi gerektirir. Hemoglobin değeri yaklaşık 7g/dL olarak tanımlanan orta derecede anemisi olan bir kadın hemodinamik açıdan stabilse, semptomatik değilse ve sepsiste değilse kan transfuzyonu endike değildir, bunun yerine en az 3 aylık oral demir tedavisi verilir[61].

2.2.4. Kronik hastalık anemisi

Kronik böbrek yetmezliği, kanser ve kemoterapi, HIV enfeksiyonu ve kronik inflamasyon gibi çeşitli bozukluklar hafif hipokromik ve mikrositik anemiye neden olabilir. Dünyada ikinci en sık görülen anemi şeklidir[62]. Kronik hastalığı olan kadınlarda, ilk defa gebelikte anemi gelişebilir. Önceden anemisi olan kadınlarda ise, plazma hacmi eritrosit kitlesinin artışıyla orantısız şekilde genişledikçe, anemi şiddetlenir. Gebelik sırasında, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, bağ doku hastalıkları granüloematöz enfeksiyonlar ve romatoid artrit anemiye neden olabilir. Bunların içinde, kronik böbrek yetmezliği, gebelikte anemi nedeni olarak en sık tespit edilen hastalıktır. Bazı olgulara eritropoetin eksikliği de eşlik eder. Gebelikte orta derecede böbrek yetmezliği olan kadınlarda, eritrosit hücre kitlesinin artış derecesi böbrek yetmezliğiyle ters ilişkilidir. Aynı zamanda, plazma hacminin genişlemesi genellikle normaldir ve bu nedenle anemi şiddetlenir. Anemiye sıklıkla akut piyelonefrit eşlik eder, ancak bu, akut endotoksin aracılı eritrosit yıkımına bağlıdır. Eritropoetin üretimi normal olan kadınlarda, gebelik ilerledikçe eritrosit kitlesi yeniden normal düzeye döner[63].

2.2.5. Megaloblastik anemi

Bu anemiler, bozulmuş DNA sentezinin neden olduğu kan ve kemik iliği anormallikleri ile karakterizedir. Bu, duraklamış nükleer olgunlaşmaya rağmen normal olgunlaşmış sitoplazmaya sahip büyük hücrelere yol açar[64].

2.2.5.1. Folik Asit Eksikliği

Folat eksikliği, gebelikteki megaloblastik aneminin en sık nedenidir. Sıklıkla hayvansal proteinler, yeşil yapraklı sebzeler ve baklagillerden düşük diyetlerle ilişkilidir. Folik asit eksikliği ve anemi arttıkça, diyetsel eksikliği daha da şiddetlendiren anoreksi meydana gelir. Bazı durumlarda, ilaç ve aşırı alkol alımı da folat eksikliğine neden olur veya katkıda bulunur[64].

Folik asit nükleik asit sentezinde kofaktör olduğundan gebelik esnasında fetus ve uteroplasental organların gelişimi nedeni ile ihtiyaç artar[65]. Diyetle folat alımı gebelikte artan folat ihtiyacını daima karşılamaz. Gebe kadınlarda folat katabolizması hızlanmıştır, gebe olmayan bir kadında ihtiyaç 50 µg iken gereksinim gebelik esnasında 4 kat artmıştır [1]. Eğer çoğul gebelik, hemoliz veya enfeksiyon var ise bu ihtiyaç daha

da artar. Tavsiye edilen günlük folat alımı, gebe kalmayı planlayan tüm kadınlar için gebe kalmadan en az bir ay önce ve gebelik boyunca 400-800 µg'dir. Bu doz aynı zamanda maternal folat eksikliğini önlemek için de yeterlidir [66].

Folik asit eksikliğinin en erken biyokimyasal verisi, düşük plazma folik asit konsantrasyonudur. Erken morfolojik değişiklikler genelde hipersegmente nötrofilleri ve makrositik yeni oluşan eritrositleri içerir, önceden demir eksikliği anemisi varsa, makrositik eritrositler ortalama korpüsküler hacim ölçülerek saptanamayabilir. Ancak, periferik kan yaymasının dikkatli değerlendirmesinde, genellikle makrositler görülebilir. Anemi şiddetlendikçe, periferik çekirdekli eritrositler görülür ve kemik iliği incelenmesinde megaloblastik eritropoiezis ortaya çıkar. Anemi daha da şiddetlendikçe, trombositopeni, lökopeni veya her ikisi de gelişebilir. Fetus ve plasenta folatı maternal dolaşımdan o kadar etkili bir şekilde çeker ki, maternal anemi çok ciddi olsa bile fetusta anemi görülmez[3]. Yeterli folik asit içeren bir diyet megaloblastik anemiye önler. 1990'ların başından beri beslenme uzmanları ve ACOG doğurganlık çağındaki tüm kadınların günde en az 400 µg folik asit almasını önermiştir[67]. Ek folik asit çoğul gebelik, hemolitik anemi, Crohn hastalığı, alkolizm ve inflamatuvar cilt hastalıkları gibi, folat gereksiniminin arttığı durumlarda verilmiştir. Ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü olan kadınlar da yüksek dozlardan yararlanabilir. Daha önce nöral tüp defektli bebek doğuran kadınlara, gebelik öncesi ve erken gebelik boyunca 4 mg folik asit verilmesi halinde, tekrarlama olasılığı azaldığı çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır[68].

2.2.5.2. B12 Vitamini Eksikliği

Gebelikte, B12 vitamini seviyeleri, bağlayıcı proteinlerin, yani transkobalaminlerin seviyelerinin azalması nedeniyle, gebe olmayanlardan daha düşüktür[69]. Gebelikte B12 vitamini eksikliğinden kaynaklanan megaloblastik anemi nadirdir. Ancak, 40 yaşından sonra başlayan otoimmün bir hastalık olan Addison pernisyöz anemide, intrinsek faktörlerin eksikliği B12 vitaminin emiliminde yetersizliğe yol açabilir[70]. B12 Vitamini eksikliği, bazı kadınlarda, özellikle de kısmi veya tam gastrektomi geçirmiş veya Crohn hastalığı olanlarda, gebelikte makrositik aneminin bir nedenidir.

2017 Bariatrik Cerrahi Kılavuzunda obez hastaların %2-18'inde ve proton pompa inhibitörleri alanların %6-30'unda B12 vitamini eksikliği bildirilmiştir[71]. Daha önce bariatrik cerrahi geçiren gebelerin neredeyse yarısı (%75'te Roux-en-Y gastrik bypass),

takviye gerektiren B12 vitamini eksikliği vardır[72]. Total gastrektomi geçirmiş kadınlarda aylık 1000 µg intramüsküler B12 vitaminine gereksinim vardır. Parsiyel gastrektomi uygulanmış olanlar genelde bu tür bir tedaviye gereksinim duymazlar, ancak vitamin B12 düzeyleri gebelikte ölçülmelidir[70]. B12 eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin diğer nedenleri, Crohn hastalığı, ileum rezeksiyonu, bazı ilaçlar ve barsaklarda bakterilerin aşırı çoğalmasıdır [73].

2.2.6. Hemolitik anemi

Hemolitik anemiler periferik kandaki eritrositlerin normalden daha kısa sürede yıkılmaları sonucu oluşurlar. Hemolitik anemilerde eritrosit yıkımı ya normal koşullarda olduğu gibi retiküloendotelyal sistem tarafından (ekstravasküler hemoliz) ya da dolaşımında (intravasküler hemoliz) yıkıma uğrarlar. Hemolitik anemilerde eritrosit yıkımının artması ile hemoglobin düzeyi düşer, doku oksijenlenmesi bozularak hipoksi meydana gelir. Doku hipoksisi eritropoetin yapımını artırarak kemik iliğinde eritropoezi artırır ve bunun periferik kandaki göstergesi olan retikülositoz hemolizin en önemli bulgularındandır. Artmış eritropoez ve retikülositoz yanında indirekt bilirubinemi, LDH artışı, haptoglobin ve hemopeksinde azalma tüm hemolitik anemilerde bulunan ve yıkımın arttığını gösteren bulgulardır. Ayrıca intravasküler hemolizlerde hemoglobinemi, methemoglobinemi, hemoglobinüri, hemosiderinüri bulunur. Birçok genetik ve edinsel hastalık hemolitik anemiye neden olabilir, ya da hemolizle kendini gösterebilir. Orak hücre anemisi ve herediter sferositoz gibi bazı olgularda, hemoliz primer hastalık olabilir. Sistemik lupus eritematozus ve preeklampsi sendromları gibi diğer bazı olgularda ise, hemoliz altta yatan başka bir hastalığa bağlı olarak gelişmektedir [74].

2.2.6.1. Otoimmün hemoliz

Anormal antikor üretiminin nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Direkt ve indirekt antiglobulin testlerinin (Coombs) her ikisi de pozitifdir. Anemiye sıcak antikorlar (%80-90), soğuk-antikorlar veya ikisinin kombinasyonu yol açabilir. Bu sendromlar primer (idiyopatik) veya altta yatan hastalıklardan ya da faktörlerden dolayı sekonder olarak sınıflandırılabilirler. Sekonder olanların örnekleri, lösemiler, lenfomalar, bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve ilaçlara bağlı gelişen antikorlardır[75]. Soğuk agglutinin hastalığı, *Mycoplasma pneumoniae* or Epstein-Barr viral mononükleozis gibi enfeksiyöz etiyolojilerden kaynaklayabilir[76].

2.2.6.2. İlaç ilişkili hemoliz

İlaç ilişkili hemoliz, diğer hemolitik anemilerden ayırt edilmesi önemlidir. Birçok olguda, hemoliz tipik olarak hafiftir, ilacın bırakılması ile düzelir ve ilaçtan kaçınmakla önlenir. Etki mekanizması genelde ilacın yol açtığı immünolojik eritrosit hasarıdır. İlaç, IgM antipenisilin veya antisefalosporin antikoru gibi anti-ilaç antikoruyla bağlandığı bir eritrosit hücre proteini ile yüksek affinite hapteni olarak davranabilir. Probenesid, kinidin, rifampin ve tiyopental gibi başka ilaçlar düşük affiniteli haptenler gibi davranabilir ve hücre membran proteinlerine bağlanırlar. İlaça bağlı hemolitik anemide sık görülen bir mekanizma da glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği gibi konjenital eritrosit enzim defekti ile ilişkilidir. İlaça bağlı hemolitik anemide, genellikle hafif veya orta dereceli kronik hemoliz görülür, ancak bazen şiddetli akut hemoliz de izlenebilir. Obstetride profilakside kullanılan sefotetan ile tetiklenen, şiddetli direkt Coombs-pozitif hemolitik anemi gelişen yedi olgu bildirilmiştir[77]. Alfametilidopa da benzer şekilde hemolize neden olabilir[78]. Ayrıca, fetal ve neonatal alloimmun trombositopeni için verilen intravenöz immunoglobulin (IVIg) sonrası gelişen maternal hemoliz bildirilmiştir. Çoğu durumda neden olan ilacın kesilmesi, hemolizi sona erdirir[79].

2.2.6.3. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Genellikle hemolitik anemi olarak kabul edilse de, bu hematopoetik kök hücre bozukluğu defektif trombosit, granülosit ve eritrosit yapımı ile karakterizedir. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri edinilmiş bir durumdur ve neoplaziye benzer şekilde, anormal bir hücre klonundan kaynaklanır. Fosfatidilinozitol glikan protein A'yı kodlayan, *PIG-A* gen mutasyonu bu durumdan sorumludur. Eritrosit veya granülosit membranına ait anormal bağlantı proteinleri, bu hücrelerin kompleman sistemi tarafından parçalanmalarına neden olur ve onları duyarlaştırır[75].

En ciddi komplikasyon olan tromboz gebeliğin hiperkoagülabl durumu ile daha da şiddetli bir hal alır. Sinsi başlangıçlı kronik hemolitik aneminin şiddeti hafif ile ölümcül arasında değişir. Hemoglobinüri düzensiz aralıklarla meydana gelir ve her zaman noktürnal olmak zorunda değildir. Hemoliz transfüzyonlar, enfeksiyonlar veya cerrahi ile başlayabilir. Hastaların yaklaşık %40'ında venöz trombozun yanı sıra böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve Budd- Chiari sendromu meydana gelir[80].

Gebelikte, paroksizmal noktürnal hemoglobüri ciddi ve öngörülemez olabilir. Etkilenen kadınların dörtte üçünde, gebelik sırasında komplikasyonlar bildirilmiştir, maternal mortalite oranı ise %10-20'dir. Maternal komplikasyonlar postpartum dönemde daha siktir ve olguların %50'sinde venöz tromboz gelişir[81].

2.2.6.4. Kalıtsal Eritrosit Membran Defektleri

Normal eritrositin konkav disk şekli, eritrositin arter içindeki güçlere dayanmasına, çapının yarısı kadar olan dalak sinüzoidlerinden geçmesine ve çok sayıda geri dönüşlü şekil değişikliğine olanak sağlar. Eritrositlerin yapısal membran proteinlerini ve eritrosit içi enzimleri kodlayan genlerdeki çeşidi mutasyonlar, membranın çift katlı lipid tabakasını kararsız hale getiren kalıtsal eritrosit membran defeki veya enzim eksikliklerine neden olur. Eritrosit membranındaki lipidlerin kaybı, yüzey alanı eksikliğine ve hemolize uğrayan zayıf şekil değiştirme özelliği olan hücrelere neden olur. Katılığın veya azalmış esnekliğinin derecesine bağlı olarak değişen derecelerde anemi meydana gelir. Eritrosit morfolojisi de benzer şekilde bu faktörlere bağlıdır ve bu bozukluklar sıklıkla, en baskın olan eritrosit şekline göre adlandırılır. Artmış yıkıma yol açan bu kalıtsal membran defektlerinden üçü, herediter sferositoz, piropoikilositoz ve ovalositozdur[82].

Herediter Sferositoz, kalıtsal membran defeklerinden gebede en sık tanımlanan gruptur. Çoğu, otozomal dominant olan değişken oranlarda genetik geçiş gösteren, spektrin eksikliğine bağlıdır. Diğerleri otozomal resesif veya de novo gen mutasyonları olup, ankirin, band 3 ve protein 4.2 eksikliği veya kombinasyonları sonucu meydana gelebilir[83]. Klinik olarak, bu patolojiler hemoliz sonrası değişen derecedeki anemi ve ikterle karakterizedir. Tanı, periferik yaymada sferosiderin gösterilmesi, retikülositoz ve artmış ozmotik frajilitenin saptanması ile doğrulanır. Kriz denilen durum, hızlandırılmış eritrosit yıkımından kaynaklanan anemi ile karakterize olup, fonksiyonel ve genellikle büyümüş dalağı olan hastalarda gelişir. Genelde, kalıtsal sferositozu olan kadınların gebelikleri normal geçer. Eritropoezin devamı için folik asit desteği önerilir. Sferositozu olan 23 kadının 50 gebeliğiyle ilgili yapılan bir çalışmada gebeliğin geç dönemlerinde ortalama hematokrit değeri %31 olup, %23 ile %41 arasında değişmekteydi. Retikülosit sayımı %1-23 arasındaydı. 8 abortus, 42 preterm doğum olmuş, fakat hiçbirinde büyüme kısıtlılığı saptanmamıştı. Enfeksiyon dört kadında hemolizi şiddetlendirdi ve üçünde transfüzyon gereksinimi oldu[84]. Bu bozukluklar kalıtsal olduğu için, yenidoğan da

etkilenebilir. 18. gebelik haftasında kordosentez ile prenatal tanı koyulabileceğini ve ozmotik frajilite testi yapılabileceğini bildirilmiştir. Kalıtsal sferositozu olan yenidoğanda doğumdan kısa süre sonra hiperbilirubinemi ve anemi gelişebilir[85].

2.2.6.5. Eritrosit Enzim Eksiklikleri

Anaerobik glukoz metabolizmasının enzimlerinin eritrosit içi eksikliği kalıtsal sferositik olmayan anemiye yol açabilir. Çoğu otozomal resesif olarak kalıtılır ve piruvat kinaz eksikliği büyük olasılıkla klinik olarak en anlamlı olanıdır. Diğeri ise X'e bağlı geçiş gösteren Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir. Enzim eksikliklerindeki ciddi anemi ataklarının çoğu, ilaçlarla veya enfeksiyonlarla tetiklenir. Gebelikte de oksidan ilaçlardan kaçınılmalıdır, enfeksiyonlar hızla tedavi edilmelidir.

Piruvat kinaz eksikliği, farklı derecelerde anemi ve hipertansif komplikasyonlarla ilişkilidir[86]. Homozigot taşıyıcılarda tekrarlayan transfüzyonlara bağlı aşırı demir yüklenmesi sıktır ve ilişkili miyokard disfonksiyonu izlenmelidir. Homozigot fetuslarda da anemi ve kalp yetmezliğine bağlı hidrops fetalis gelişebilir[87].

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği karmaşıktır çünkü bilinen 400'den fazla enzim varyantı vardır. Homozigot veya A varyantında, her iki X kromozomu da etkilenir ve eritrositlerdeki G6PD enzim aktivitesi anlamlı derecede yetersizdir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarının yaklaşık %2'si etkilenir. Heterozigot varyantta ise X kromozomlarından yalnızca biri etkilenmiştir ve Afrika kökenli Amerikalı kadınlarının yaklaşık %10-15'inde bulunur[88]. Her iki durumda da, rastgele X kromozomu inaktivasyonu -liyonizasyon- değişken enzim aktivitesiyle sonuçlanır. Gebelikte, enfeksiyonlar veya ilaçlar G6PD eksikliği olan hem heterozigotlarda hem de homozigotlarda hemolizi indükleyebilir. Şiddeti enzim aktivitesine bağlıdır. Anemi genellikle epizodiktir, ancak bazı varyantları kronik nonsferositik hemolize neden olur. Genç eritrositler daha fazla enzim aktivitesine sahip olduğundan, kemik iliğinin baskılanmadığı durumlarda, anemi dengelenir ve başlatan faktör uzaklaştırıldıktan kısa bir süre sonra düzelir [3].

2.2.7. Aplastik ve hipoplastik anemi

Gebelik sırasında nadir görülmesine rağmen, pansitopeni ve belirgin şekilde hipoküler hücresel kemik iliği ile karakterize aplastik anemi çok ciddi bir komplikasyondur. Birden fazla etiyoloji olabilir ve en az biri otoimmün hastalıklarla

bağlantılıdır[89]. Olguların yaklaşık üçte birinde başlatan faktör tanımlanabilir. Bunlar arasında, ilaçlar ve diğer kimyasallar, enfeksiyonlar, radyasyon, lösemi, immünojenik bozukluklar, Fanconi anemisi ve Diamond-Blackfan sendromu gibi kalıtsal hastalıklar sayılabilir. Fonksiyonel defekt, kemik iliği hücrelerindeki anlamlı bir azalmayla ilişkili gibi gözükmemektedir [90].

Diamond-Blackfan anemisi, nadir görülen saf bir eritrosit hipoplazisidir. Vakaların yaklaşık %40'ı ailevidir ve otozomal dominant kalıtılır[91]. Bu sendromla komplike olan 64 gebelik ile yapılan bir çalışmada, gebelerin üçte ikisinin abortus, preeklampsi, preterm doğum, FGK veya ölü doğum içeren plasental vasküler etiyoloji ile ilgili problemleri olduğunu bildirmiştir[92].

Gaucher hastalığı, asit β -glukozidazın yetersiz aktivitesi ile karakterize otozomal resesif bir lizozomal enzim eksikliğidir. Etkilenen kadınlar gebelikte derinleşen anemi ve trombositopeniye sahiptir[93].

Hipoplastik aneminin major riskleri kanama ve enfeksiyondur. Ancak, hipoplastik veya aplastik anemi ile komplike gebelik nadirdir. Aplastik anemi ile komplike olan 60 gebelikten oluşan bir çalışmada, hastaların yarısı gebelikte tanı aldı. Ve hastalarda preterm doğum, preeklampsi, FGK ve ölü doğum oranları artmış bulundu[94]. Çalışmalarda, gebelik sonlandırıldığında anemi ve diğer sitopenilerin iyileştiği veya remisyonunda kaldığı izlenmiştir. Bazı vakalarda ise anemi bir sonraki gebelikte nüksetmiştir. 1960'tan bu yana bildirilen maternal mortalite ortalama %50 civarında olduğu, ancak son zamanlarda daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir[95].

2.3. Polisitemiler

2.3.1. Polisitemia Vera

Polisitemia vera, eritroid, miyeloid ve megakaryositik öncüllerinin aşırı proliferasyonu ile karakterize primer bir klonal myeloproliferatif hemopoyetik kök hücre hastalığıdır[96]. Neredeyse tüm hastaların bir JAK2V617F veya bir JAK2 ekson 12 gen mutasyonu vardır[97]. Semptomlar artan kan viskozitesi ile ilişkilidir ve trombotik komplikasyonlar yaygındır. Polisitemi verası olan kadınlarda fetal kayıp oranları yüksektir ve aspirin tedavisi ile gebelik sonuçları iyileştirilebilir[98]. Venöz tromboz

öyküsü olan kadınlara düşük moleküler ağırlıklı heparinli profilaksi yapılır. Gebelikte sitoredüksiyon gerekliyse, interferon alfa düşünülebilir[99].

2.3.2. Sekonder Polisitemi

Gebelikte aşın eritrositoz genellikle maternal konjenital kalp hastalığı veya kronik bir akciğer hastalığından kaynaklanan kronik hipoksi ile ilişkilidir. Bazen, aşın sigara kullanımı polisitemiye neden olabilir. Serum eritropoetin düzeyi ölçümü düşük olması polisitemia vera'yı düşündürürken, yüksek serum eritropoetin düzeyi de sekonder polisitemiyi düşündürür. Polisitemi şiddetli ise, başarılı bir gebelik olasılığı düşüktür [102].

2.4. Hemoglobinopati

Hemoglobinopatiler, yapısal hemoglobin varyantlarını ve talasemileri içeren heterojen bir tek gen hastalığı grubudur. Dünya çapında 270 milyondan fazla insan, hemoglobin kalıtsal bozukluklarının heterozigot taşıyıcılarıdır ve her yıl en az 300.000 homozigot veya heterozigot bebek doğmaktadır[100]. Hemoglobinopatiler ülkemizde de en sık görülen kalıtsal kan hastalıkları arasında yer almakta olup ülkemizin özellikle güney ve batısında önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye'de β -talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 olup yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4500 civarında hasta bulunmaktadır. Taşıyıcı sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, her yıl yaklaşık 300-400 hasta bebek doğmaktadır[101].

2.4.1. Orak hücre sendromları

Orak hücre sendromları, anormal hemoglobini (hemoglobin S) içeren bir grup otozomal resesif hastalığı tanımlar. Klinik özelliklerine yol açan hemoglobinopatiler arasında orak hücreli anemi(HbSS), orak hücreli hemoglobin C hastalığı(HbSC), orak hücreli β -talasemi hastalığı(HbS/B0 veya HbS/B+) ve orak hücreli E hastalığı(HbSE) bulunur. Bunların hepsi de artmış gebelik morbiditesiyle ilişkilidir[102].

2.4.1.1. Orak hücreli anemi(HbSS)

Orak hemoglobin (hemoglobin S), β -globin geninin 6 kodonundaki T'nin yerine A'nın geçmesi nedeniyle, β -globin zincirindeki glutamik asidin valinle yer değiştirmesi sonucu oluşur. Amerika Birleşik Devletlerde her 12 Afrika kökenli Amerikalıdan birinde

orak hücre taşıyıcılığı vardır ve bu durum bir hemoglobin S geni ile bir normal hemoglobin A geninin kalıtımı ile oluşur. Afrika kökenli Amerikalılarda orak hücre anemisinin görülme sıklığı 1/576'dır. Ancak, özellikle çocukluk dönemindeki erken mortalite nedeniyle hastalık, erişkinlerde ve dolayısıyla gebelikte nadiren görülür[103]. Türkiye genelinde sıklık %0,37-0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44 arasında saptanmıştır[101].

Orak hücre hastalığının klasik klinik özelliği, Hemoglobin S içeren eritrositlerin deoksijene edildiklerinde oraklaşması ve hemoglobinin kümeleşmesidir. Oraklaşan eritrositler, artan viskoziteye, hemolize, anemiye ve oksijenasyonda daha fazla azalmaya yol açar[104]. Sürekli oraklaşma ve düzelme durumu membran hasarına yol açar ve hücre geri dönüşümsüz bir şekilde oraklaşabilir. Endotelial hücre adezyonu, eritrosit dehidratasyonu ve vazomotor disregulasyon gibi mikrosirkülasyonda eritrosit geçişini yavaşlatan durumlar, vazo-oklüzyona katkıda bulunur. Klinik açıdan oraklaşma dönemlerinin ayırıcı özelliği, farklı organlarda iskemi ve infarktüs gelişmesidir. Bunlar klinik semptomlara, özellikle de şiddetli ağrıya yol açar.(*Oraklaşma krizi*) Aplastik, megaloblastik, sekestrasyon ve hemolitik krizler de olabilir[105].

Oraklaşmanın neden olduğu kronik ve akut değişiklikler, femur ve humerus başında osteonekroz gibi kemik anomalileri, renal medüller hasar, homozigot SS hastalarında otosplenektomi ve diğer varyantlarda splenomegali, hepatomegali, ventriküler hipertrofi, pulmoner enfarktüs, pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler olaylar, bacak ülserleri, enfeksiyon ve sepsis yatkınlıktır. Diğer sekeller serebrovasküler anevrizmalar ve orak hücreli vaskülopatidir. Gelişen pulmoner hipertansiyon gittikçe önem kazanan bir klinik olarak SS hemoglobinli olguların %20'sinde görülebilmektedir[106]. Şiddetine bağlı olmakla birlikte, göreceli ölüm riski 4 ile 11 kat arasında değişmektedir. Sağ kalımı iyileştirmede önemli bir diğer acil sorun da, kronik orak hücre hastalığı nefropatisidir[104].

Gebelik, herhangi bir orak hemoglobinopatili kadında, özellikle de hemoglobin SS hastalığı olanlarda ciddi bir sorundur. Birkaç büyük çalışma bu ilişkiyi tanımlamıştır. Villers ve ark. orak hücreli 17.952 gebeden[107], Chakravarty ve ark. orak hücreli 4352 gebeden[108], Boulet ve ark. orak hücreli 1526 gebeden[109] oluşan çalışmalarında sık görülen obstetrik ve tıbbi komplikasyonları tanımlanmıştır. Son olarak, 2 milyondan fazla kadının dahil olduğu bir kohort çalışması orak hücre hastalığı olanları normal kontrollerle

karşılaştırmıştır[110]. Bu çalışmaların dahil edildiği metaanalize göre, orak hücreli anemide preeklampsi 2-3.1 kat, ölüdoğum 6.5 kat, preterm doğum 2-2.7 kat, fetal gelişim kısıtlılığı 2.8-3.9 kat, maternal mortalite ise 11-23 kat artmıştır[111]. Gebelikte daha sık görülen diğer morbidite, şiddetli ağrı ataklarına neden olan multipl iskemik organ, özellikle kemik iliği, nekrozlardır. Piyelonefrit, pnömoni ve diğer akciğer komplikasyonları siktir. Piyelonefrit, zatürree ve akciğer komplikasyonları siktir.

Bütün bu komplikasyonlara rağmen, maternal mortalite oranı yıllar içinde zalmıştır. Ancak gelişme gösterse de, perinatal morbidite ve mortalite oranları hala oldukça yüksektir[102]. Perinatal sonuçlar, preterm doğum, fetal gelişim kısıtlılığı ve perinatal mortalite için artan riskleri içerir. 24 kadının 39 oraklaşma krizi sırasında fetal iyilik halini değerlendirildiği çalışmada, olguların %60'nda, kriz sonrası tekrar düzelen nonreaktif stres test sonuçları ve tümünde uterin arter sistolik-diyastolik (S/D) oranında artış saptanmıştır. Eşzamanlı yapılan umbilikal arter S/D oranlarında ise değişiklik izlenmemiştir. Ve orak hücre krizinin geçici etkilerinin umbilikal kan akımını bozmadığı sonucuna varmışlardır[112]. Fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum ve perinatal mortalite insidansının yüksek olması nedeniyle, düzenli sonografik değerlendirme ve sık aralarla antapartum fetal değerlendirme yapılması önerilmektedir[104].

2.4.1.2. Orak hücreli hemoglobin C hastalığı(HbSC)

Hemoglobin C, β -globin geninin 6. kodonundaki T yerine C'nin geçmesi nedeniyle, β -globin zincirindeki glutamik asidin lisinle yer değiştirmesi sonucu oluşur. 40 Afrika kökenli Amerikalıdan 1 tanesi hemoglobin C genini taşımaktadır. Bu nedenle, bir Afrikalı-Amerikalı çocukta hemoglobin S ve hemoglobin C allellerin birlikte kalıtımının teorik insidansı 2000'de yaklaşık 1'dir. Benzer şekilde, β -talasemi minör sıklığı da 40'da 1 olduğu için, S- β -talasemi de 2000 olgudan birinde görülür[103]. Hemoglobin C, Amerika'da HbS'den sonra ikinci sıklıkta görülen hemoglobinopati olsa da ülkemizde daha çok olgu sunumu şeklinde bildirilmiştir[101].

Gebe olmayan kadınlarda SC hastalığına bağlı mortalite ve morbidite, orak hücre anemisine göre anlamlı derecede düşüktür.

Aslında, SC hastalığı olan kadınların yarısından daha azında, gebelik öncesinde semptom görülür. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında etkilenen gebelerde ve lohusalarda şiddetli kemik ağrısı atakları, akciğer enfarktüsü ve embolizasyon atakları

daha sık görülür. Ayrıca, orak hücreli hemoglobin C hastalığında preeklampsi 2 kat, ölüdoğum 3,2 kat, preterm doğum 1,5 kat, fetal gelişim kısıtlılığı 1,5 kat, maternal mortalite ise 11 kat artmıştır[111]. Perinatal mortalite oranı, genel obstetrik popülasyondan biraz daha yüksek olmakla birlikte, hiçbir çalışmada orak hücreli anemi kadar yüksek bulunmamıştır[113].

2.4.1.3. Orak Hücre Taşıyıcılığı

Hemoglobin S geninin heterozigot kalıtımı, orak hücre taşıyıcılığı veya AS hemoglobin ile sonuçlanır. Hemoglobin A her zaman için daha fazladır ve her eritrositte hemoglobin S'nin ortalama miktan yaklaşık %30 dolayındadır. Afrika kökenli Amerikalılar arasında orak hücre taşıyıcılığının sıklığı yaklaşık %8'dir [114].

Türkiye genelinde ise taşıyıcılık sıklığı %0,37-0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44 arasında saptanmıştır[101]. Taşıyıcılarda nadiren hematüri, renal papiller nekroz ve hipostenüri bulguları görülür[114].

Tartışmalı olmasına rağmen, çalışmalarda orak hücre taşıyıcılığı gebelik kaybı, perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı veya gebeliğe bağlı hipertansiyon oranlarıyla ilişkili görünmemektedir[115].

2.4.1.4. Hemoglobin C ve C-β-Talasemi

Afrika kökenli Amerikalıların yaklaşık %2'si hemoglobin C için heterozigottur, ancak homozigot olsa bile, hemoglobin C zararsızdır[116]. Ancak, orak hücre taşıyıcılığıyla birlikte kalıtıldığı zaman, hemoglobin SC, ciddi orak hücre sendromunun en sık ikinci nedenidir. Gebelik ile homozigot hemoglobin CC hastalığı veya hemoglobin C-β talaseminin görece benign ilişkileri vardır. 5 kadının 23 gebeliğinin incelendiği bir çalışmada, hafif ile orta düzey anemi dışında gebelik sonuçları genel obstetrik popülasyondan farksızdır. 20 sağlıklı doğum 1 perinatal ölüm saptanmıştır[117].

2.4.1.5. Orak hücreli hemoglobin E hastalığı (HbSE)

Hemoglobin E, tek β-zincirindeki 26. kodonda glutamik asitin yerine lizinin geçmesi ile oluşur. Hemoglobin E özellikle oksidatif strese karşı duyarlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir olmasına rağmen, hemoglobin E dünya çapında en sık görülen ikinci hemoglobin çeşididir. Heterozigot E taşıyıcılığı özellikle Güneydoğu

Asya'da yaygındır. Kamboçyalıların %36'sında ve Laos'luların %25'inde homozigot hemoglobin E, hemoglobin E ile birlikte β -talasemi veya hemoglobin E taşıyıcılığı saptamışlardır. Ayrıca α ve β -talasemi taşıyıcılığı tüm gruplarda yaygındır. Homozigot hemoglobin EE hafif anemi veya anemi olmaması, hipokromi, belirgin mikrositoz ve hedef eritrositlerle ilişkilidir[118].

Sınırlı deneyimlere göre, gebelikte risk artışı yok gibi gözükmemektedir. 1073 kadın ve 2146 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, hemoglobin E taşıyıcılığının asemptomatik bakterüri dışında gebelik riskini artırmadığını tespit edilmiştir[119]. Ancak, heterozigot E- β -talasemi, Güneydoğu Asya'da ciddi çocukluk anemisinin yaygın bir nedenidir[120]. Ancak 54 gebeden oluşan bir retrospektif kohort çalışmasında, kontrol olgularına göre preterm doğum ve fetal büyüme kısıtlılığında 3 kat artış bildirilmiştir. Hemoglobin SE hastalığının gebelikte hemoglobin SC veya S- β -talasemi kadar tehlikeli olup olmadığı henüz net değildir[121].

2.4.2. Talasemi Sendromları

Normal hemoglobinlerin üretimini kontrol eden genlerde yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları normal globin peptid zincirlerinin bir veya daha fazlasının sentezini bozar ve etkisiz eritropoez, hemoliz ve değişik derecelerde anemi ile karakterize klinik bir sendroma neden olur. Talasemiler eksik olan globin zincirine göre sınıflandırılır. İki majör tipi vardır, α -peptid zincirlerinin üretimindeki bozukluk veya dayanıksızlık α -talasemiye veya β -zincirlerinin ise β -talasemiye neden olur. Bunlar, α veya non- α -globin genini içeren nokta mutasyonlarından, delesyonlardan veya translokasyonlardan kaynaklanabilir[122].

2.4.2.1. Alfa Talasemiler

Dört α -globin geni olduğundan, α -talasemi kalıtımı β -talasemiye göre daha karmaşıktır. Hastalığın kliniğinin şiddeti ile α -globin zincir sentezindeki bozulma arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Çoğu popülasyonda α -globin zinciri veya gen lokusu, 16. kromozom üzerinde duplike durumdadır. Benzer şekilde, γ zincirleri de duplikedir. Dolayısıyla, diploid hücrelerde normal genotip, $\alpha\alpha / \alpha\alpha$ ve $\gamma\gamma / \gamma\gamma$ olarak eksprese edilebilir.

İki ana α talasemi determinant grubu vardır: bir kromozomdan her iki lokusun silinmesi ($--/\alpha\alpha$) ile oluşan α^0 talasemi ve tek bir lokustan tek bir allelin kaybı ($-\alpha/\alpha\alpha$)

heterozigot) veya iki lokustaki her bir allelden kayıptır ($-\alpha/-\alpha$ homozigot) bir kaybıyla oluşan α^+ talasemi. İki ana fenotip vardır. Dört α -globin zincirinin ($--/--$) delesyonu, homozigot α -talasemiye karakterize eder. α -zincirleri fetal hemoglobinde bulunduğu için, fetus etkilenir. Dört genin hiçbiri eksprese edilmediğinde, hiçbir α -globin zinciri üretilmez ve bunun yerine hemoglobin Bart (γ_4) ve hemoglobin H (β_4) oksijeni taşıyamayan anormal tetramerler olarak oluşturulur[123].

α -talasemi minör, hemoglobin H hastalığı ve hemoglobin Bart hastalığının görece sıklığı ırklar arasında belirgin oranda farklılıklar gösterir. Bu varyantların tümüne Asyalılar'da rastlanmaktadır. Ancak, Afrika kökenli kişilerde α -talasemi minörün sıklığının yaklaşık %2 olduğu gösterilmesine rağmen, hemoglobin H hastalığı nadirdir ve hemoglobin Bart hastalığı bildirilmemiştir. Bunun nedeni, Asyalılarda genellikle aynı gen üzerindeki her iki kromozomun da delesyona uğraması sonucu ($--/\alpha\alpha$) α^0 talasemi minörün görülmesi, siyah ırkta ise her iki kromozomda birer genin delesyonu ile karakterize olan ($-\alpha/-\alpha$) α^+ talasemi minörün görülmesidir[123]. Türkiye'de HbH'nin oranı %3.6 olarak bildirilmiştir. Adana ve çevresinde yenidoğan bebeklerden kordon kanı alınarak kromatografik yöntemle yapılan tarama çalışmasında alfa talasemi taşıyıcılık oranı %3.3 olarak bulunmuştur[101].

Alfa-talasemi sendromlarının önemli obstetrik etkileri, etkilenen kadındaki gen delesyonu sayısına bağlıdır. Tek bir gen delesyonu ($-\alpha/\alpha\alpha$) sessiz taşıyıcılık durumudur ve gebelikte herhangi bir olumsuz etkisi olmaz. İki genin delesyonu klinik olarak hafif orta şiddete hipokromik mikrositer anemi ile karakterize α -talasemi minör ile sonuçlanır. Bu α^0 ve α^+ talasemilerin taşıyıcılığına bağlı gelişebilir ve bu nedenle genotipler $-\alpha/-\alpha$ veya $-\alpha/\alpha\alpha$ olabilir. Ayrım yalnızca DNA analizi ile yapılabilir[123]. Hafif anemi dışında her iki α -talasemi minör formunda başka hiçbir klinik anormallik eşlik etmediğinden, çoğu zaman tanı koyulamaz ve genellikle olumsuz maternal bir sonucu olmaz. Bu talasemi minör tiplerine sahip bir fetusta, doğum sırasında yalnızca hemoglobin Bart görülür, fakat düzeyleri azalsa da, yerini hemoglobin H'ye bırakmaz. Hemoglobin düzeyi normal ya da hafifçe azalmış olup eritrositler hipokromik, mikrositer yapıdadır[124].

Hemoglobin H hastalığı (β_4), α^0 ve α^+ talasemilerin birlikte heterozigot kalıtımı dört α geninden üçünün delesyonuyla ($--/-\alpha$) sonuçlanır. Her bir diploid genom başına sadece bir fonksiyonel α -globin geni ile yenidoğan, hemoglobin Bart (γ_4), hemoglobin H (β_4) ve hemoglobin A karışımı içeren anormal eritrositlere sahip olacaktır. Yenidoğan

normal görünür, ancak hemoglobin Bart'ın yerine hemoglobin H'nin geçmesiyle kısa sürede hemolitik anemi gelişir. Yetişkinlerde, anemi orta derecede veya şiddetlidir ve genellikle gebelikte derinleşir.

Dört anormal α geninin kalıtımı, hemoglobin Bart'ın baskın üretimi ile homozigot α -talasemiye neden olur. Hb Bart oksijen için belirgin bir şekilde artmış afiniteye sahiptir. Bu, uzun sağkalım ile bağdaşmaz. Bir çalışmada, 20 hidropik fetustan kordosentezle alınan kanda %65-98 oranında Bart hemoglobini bulunduğunu saptamıştır. Non-immün hidrops fetalis bulguları gösteren bu fetuslar, in utero ya da doğumdan hemen sonra ölür[125]. Başka bir çalışmada, 12-13. haftalarda sonografi ile ölçülen fetal kardiyotorasik indeksin, etkilenen fetusları %100 duyarlılık ve özgülük ile saptayabildiğini bildirilmiştir[126]. Gebeliğin ilk yansında miyokardiyal performans indeksinin(Tei indeksi) sonografik değerlendirmesi önerilmektedir, etkilenen fetuslarda hidrops fetalis bulguları izlenir. Ayrıca, orta serebral arterin Doppler velosimetrisi kullanılarak şiddetli anemi tespit edilebilir[127].

2.4.2.2. Beta Talasemiler

β -talasemi, β -globin zincirinin hatalı üretiminin veya α -zinciri instabilitesinin sonucu ile oluşur. β -globin sentezinin kontrolünü kodlayan genler, 11. kromozom üzerinde yer alan $\delta\gamma\beta$ gen "kümesinde" bulunur. β -globin geninde 150'den fazla nokta mutasyonu tanımlanmıştır[128]. β -talasemi'de β -zincir üretimi azalır ve aşırı α -zincirleri çökelerek hücre membran hasarına neden olur. Diğer β -talasemi formları α -zinciri instabilitesinden kaynaklanır[129].

β -talasemi minör, heterozigot taşıyıcılıktır ve en belirgin özelliği yüksek hemoglobin A2 seviyeleridir. İki α ve iki δ -globulin zincirinden oluşan hemoglobin A2'nin konsantrasyonları genellikle %3,5'ten fazladır. İki α ve iki γ -globulin zincirinden oluşan Hemoglobin F'nin de konsantrasyonu artmıştır, %2'yi geçer. Otozomal resesif kalıtılan β - talasemide, 300'ün üzerinde genetik mutasyon saptanmıştır. Heterozigot β - talasemi minörlü hastaların bazılarında anemi yoktur, diğerlerinde hipokrom ve mikrositoz ile karakterize hafif-orta şiddette anemi vardır. Dünya nüfusunun %3'ü talasemi taşıyıcısı iken ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı yaklaşık %2'dir. Ancak Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok daha sık görülmekte olup bazı yerleşim bölgelerinde taşıyıcılık %10'ları geçmektedir.

Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 β -talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında β -talasemi hastası vardır[101].

β -talasemi major veya *Cooley* anemisi, homozigot β -talasemi ise ciddi ve ölümcül bir hastalıktır. Yoğun hemoliz ve ciddi anemi vardır. Birçok hasta transfüzyona bağımlı hale gelir ve takip eden demir yükü ile anormal derecede artmış gastrointestinal demir emilimi, sıklıkla ölümcül olan hemokromatozise yol açar[130]. Klinik olarak, talasemi intermedia olarak kendini gösteren β -talasemi heterozigot formu orta derecede anemiye yol açabilir.

Gebelikte, β -talasemi minörlü kadınlarda hafif-orta anemi olabilir[131]. Demir ve folat takviyeleri verilmesine rağmen, bazı kadınlarda normal plazma hacim genişlemesine hafifçe normalin alandaki eritropoezin eşlik etmesinden dolayı anemi derinleşebilir. β -talasemi minörlü 261 gebe kadında yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre anlamlı derecede fetal gelişim kısıtlılığı ve oligohidramnios sıklığı artmıştır. Ancak, düşük APGAR skorları, konjenital malformasyonlar veya perinatal mortalite gibi perinatal sonuçlarda fark saptanmamıştır[132].

Transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi gelişinden önce, talasemi majör ve diğer şiddetli türler olan kadınlarda gebelik nadiren görülürdü. Bu tedavi yönetimi ile, ciddi herhangi bir komplikasyon gelişmeden gebeliklerini tamamlayan 63 olgu bildirilmiştir[133]. Maternal kardiyak fonksiyonlar normal ise gebelik makul derecede güvenli kabul edilir. Gebelik süresince hemogloblin düzeylerini 10g/dL seviyesinde tutabilmek için transfüzyonlar yapılır. Bunların yanında, fetal büyümenin yakın izlemi önerilir[104].

β -talasemi majörün prenatal tanısı, mutasyonların çok fazla olması nedeniyle zordur. Belirli bir birey için, ailesel mutasyonun önceden tanımlanmasını gerektiren hedeflenmiş mutasyon analizi yapılır. Bunun için örnekler, koryon villus örnekleme ya da ffDNA ile elde edilebilir[134].

2.5. Trombositopeni

Gebelikte anemiden sonra görülen en sık ikinci hematolojik sorun olan trombositopeni term gebeliklerin %7-12'sini etkiler ve trombosit sayısının 150.000/ μ L den az olmasıyla tanımlanır[135]. Bu görülme sıklığı preeklampitik gebelerde %15'e kadar yükselebilir[136]. Trombositopeni, bazıları gebeliğe özgü olan çeşitli fizyolojik

veya patolojik durumlardan kaynaklanabilir. Trombositopeninin bazı nedenleri, maternal ve fetal morbidite potansiyeli olan ciddi tıbbi bozukluklardır. Ancak, gebelik trombositopenisi gibi diğer durumlar iyi huyludur ve maternal veya fetal risk oluşturmaz[135]. Çeşitli trombosit anomalileri gebeliği takiben gelişebilir, gebelikte rastlantısal olarak ortaya çıkabilir veya gebelik tarafından tetiklenebilir.

Gebelerde trombosit sayısının laboratuvar aralığı gebelikte trimestere göre değişir, hafta ilerledikçe kademeli olarak azalır[29]. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ortalama trombosit düzeylerini, gebe olmayan kadınlardan anlamlı olarak daha düşüktür[2]. 11.000'den fazla gebeden oluşan iki prospektif gözlemsel çalışmada, gebeliğin son ayında veya doğum sırasında elde edilen ortalama trombosit sayısı 213,000 ile 228,000/ μ L arasında değiştiği görülmüş, alt normal sınırlar da 116,000-123,000/ μ L arasında belirlenmiştir[137]. Komplike olmayan gebeliği olan 1.099 kadını içeren 11 çalışmanın sistematik incelemesinde, doğumda alt normal sınır 124,000/ μ L, ortalama trombosit sayısı da 237,000/ μ L olarak bildirilmiştir[138]. Benzer şekilde, komplikasyonsuz gebeliği olan 4.568 kadına ait başka bir retrospektif kohort çalışmasında, doğumda alt normal sınır 101,000/ μ L, ortalama trombosit sayısı da 217,000/ μ L olarak bildirilmiştir[29]. Ancak normal gebeliklerde trombosit miktarı düşse de, seviye normal sınırlar (150,000-450,000/ μ L) içerisinde kalmaya devam etmektedir. Komplike olmayan gebeliklerde görülen trombosit sayısındaki hafif düşüşlerdeki mekanizma, gestasyonel trombositopenide olduğu gibi splenik ve plasental dolaşımında trombositlerin havuzlanmasını içerebilir. 100.000/ μ L değerinin altındaki trombosit sayısı, komplike olmayan gebeliği olan kadınların sadece %1'inde görülür. Trombosit sayısı, çoğul gebeliklerde, tekillere göre biraz daha düşüktür[29].

Gebelikteki trombositopeninin en sık nedeni gestasyonel trombositopeni(yaklaşık %60) iken sık görülen diğer sebepler %22 ile HELLP sendromu ve %11 ile immün idiyomatik purpuradır[29]. Gebelikte trombositopeni kalıtlı ya da idiyomatik, akut ya da kronik, primer ya da başka hastalıklarla ilişkili olabilir [135]. Trombosit sayısı <100,000/ μ L olan kadınlarda, gestasyonel trombositopeni dışındaki bir etyoloji açısından araştırılmalıdır. Ancak ilk trimester dahil gebelikte herhangi bir zamanda trombosit sayısı 100.000 ila 150.000/ μ L olan kadınlar muhtemelen gestasyonel trombositopeniye sahiptir ve başka faktörler olmadığı sürece ek değerlendirmeye gerek duyulmayabilir. Ek

değerlendirmeye ihtiyaç duyulabilecek faktörlerin örnekleri arasında gebelik öncesi trombositopeni veya preeklampsi sayılabilir[29].

2.5.1. Gestasyonel Trombositopeni

İnsidental gebelik trombositopenisi olarak da adlandırılan gestasyonel trombositopeni (GT) benign, kendin sınırlayan bir hastalıktır ve ek değerlendirme ya da tedavi gerektirmez [139]. Gebeliklerin %5-11'inde görülür ve ilk trimesterde ortaya çıkabilir, ancak gebelik ilerledikçe, doğum sırasındaki en yüksek sıklıkla, daha sık görülür. Trombositopeni hafif veya orta şiddetlidir, %99 trombosit sayısı 100,000/ μ L üzerindedir. GT için tanısal test yoktur. GT bir dışlama tanısıdır ve trombosit sayısı 70,000/ μ L'den az olmayan, postpartum 12 hafta içinde normale dönen olgularda akla gelir. Gebelerde trombositopeni öyküsü olmaması, gebeliğin sıklıkla geç dönemlerinde ortaya çıkması, trombositopeninin hafif olması, tam kan sayımında ya da fizik muayenede anomali olmaması GT düşündürür[140]. Doğum sonrası trombositopeninin düzeldiğinin gösterilmesiyle tanı doğrulanır. Fetal ya da neonatal trombositopeni ve kanama izlenmez. Önceki gebeliklerde hafif-orta trombositopeni öyküsü, GT tanısını destekler çünkü tekrarlayan GT riski, GT'si olan kadınlarda, önceki gebeliğinde GT'si olmayanlardan 14 kat daha yüksektir[29]. GT rutin prenatal takip dışında ek değerlendirme gerektirmez ve doğum yönetimini değiştirmez. Ayda bir kan sayımı yapılarak trombosit sayısı izlenmelidir. Trombosit sayısı 100,000/ μ L üzerinde olduğu için ek tanı testi gerekmez, maternal ya da fetal risk oluşturmaz. 50 gebelikte yapılan derlemede postpartum kanama oranı %2, neonatal trompositopeni %8 olarak belirtilmiştir[140]. GT'nin mekanizması belgelenmemiştir, ancak artmış plazma hacmi, plasentadaki trombositlerin havuzlanması veya tüketilmesi ya da komplike olmayan gebeliklerde meydana gelen diğer fizyolojik değişiklikler sonucu gebeliğin fizyolojik bir adaptasyonu olduğu varsayılabilir[29]. Ancak gestasyonel trombositopeninin immün trombositopeniden ayırt edilmesi klinik olarak önemlidir, çünkü ITPl kadınlarda gebelik, neonatal intrakraniyal kanama riski ile birlikte ağır neonatal trombositopeni ile komplike olabilir[141].

2.5.2. İmmün Trombositopeni

Gebelikte immünolojik temeli olan trombositopeni, iki hastalık olarak geniş bir şekilde sınıflandırılabilir: fetal-neonatal alloimmün trombositopeni((FNAIT) ve otoimmün bir hastalık olan maternal primer immün trombositopeni (ITP). FNAIT

maternal etkisi olmasa da diğer tüm trombositopeni nedenlerinden daha fazla trombositopeni ile ilişkili fetal intrakranial kanama vakasından sorumlu olabilir. Buna karşılık, İTP hem anne hem fetüsü etkiler ancak uygun yönetim ile her ikisi için de sonuç mükemmeldir[135].

2.5.2.1. Maternal İmmün Trombositopeni (İTP)

İmmün trombositopeni, bozulmuş trombosit üretiminin ve T hücre aracılı etkilerin rol oynadığı karmaşık süreçlerle karakterize edilir. Antikor kaplı trombositler, retiküloendotelial sistemde, özellikle dalakta trombosit ilişkili immünooglobulinlere (PAIgG, PAIgM ve PAIgA) yönlendirilen otoantikorlar aracılığı ile yıkılır. Yetişkinlerde, immün trombositopeni, sıklıkla nadiren kendiliğinden düzelen kronik bir hastalıktır. Sadece çok az sayıda yetişkin kendiliğinden iyileşir ve diğerlerinin trombosit sayısı genellikle 10.000 ila 100.000/μL arasındadır[142].

İTP için patognomonik bulgular, semptomlar veya tanısal testler yoktur; diğer etiyolojilerin yokluğunda izole trombositopeni (trombosit sayısı <100,000/μL olması) ile karakterizedir[143]. Uluslararası bir çalışma grubu İTP tanımları için bir konsensus oluşturmuşlardır[144]. Primer İTP, herhangi bir belirgin başlangıç veya altta yatan trombositopeni sebebi yokluğunda izole trombositopeni ile karakterize immün aracılı bir hastalık olarak tanımlanır. İdiyopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılabilir ve genellikle bir veya daha fazla trombosit glikoproteine karşı yönlendirilen bir IgG antikoru grubundan kaynaklanır[145]. “Sekonder” İTP ise altta yatan bir hastalığa veya ilaca maruziyete bağlı olarak oluşan tüm immün aracılı trombositopeni formlarını içerir. sistemik lupus eritematozus, antifosfolipit sendromu, lenfomalar, lösemiler ve çeşitli sistemik hastalıklarla birlikte görülür. HIV pozitif hastaların yaklaşık %10'u trombositopeniktir[146]. İmmün trombositopeni, yeni tanı almış, persistent (3-12 ay) ve kronik (12 ay veya daha fazla) olarak sınıflandırılmıştır[143, 144].

İmmün trombositopeni gebeliklerin 1-3/10.000'inde görülür[147]. Bu, genel popülasyonda 100.000 erişkinde 3 olan İTP'nin görülme sıklığından yaklaşık 10 kat daha fazladır. Gebelikte artan İTP sıklığı, gebelik sırasında daha sık yapılan tam kan sayımı ile tanının kolaylaşması, genç kadınlarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığının yüksek olması veya gebelikteki trombosit turnover artışı nedeniyle hafif İTP'in tanısının kolaylaşması ile açıklanabilir[148]. Gestasyonel trombositopeniye göre oldukça nadir görülmesine rağmen İTP gebeliğin ilk üç ayında ve ikinci üç ayın başlangıç döneminde

en sık trombositopeni sebebidir[149]. İTP'nin patofizyolojisinde IgG anti-trombosit otoantikörleri ile kaplanmış trombositlerin makrofajlarca dolaşımdan ayıklanmasının yattığı düşünölmektedir. Oluşan otoantikörler trombositlerin üzerindeki glikoproteinlere, sıklıkla glikoprotein IIb/IIIa ve daha seyrek glikoprotein Ib/IX veya Ia/IIa'ya özgündür[143]. Bu antikörlerle kaplı trombositler başta dalakta olmak üzere makrofajlarca Fcγ reseptörleri aracılığıyla tanınır ve yok edilir. Bazı trombosit antikörleri doğrudan kompleman sistemini de etkinleştirebilirler. Ancak aynı zamanda İTP olgularında trombosit oluşumunda azalmalar olduğu da bildirilmektedir. Bu durumdan otoantikörlerin megakaryositlere çarpaz bağlanması ve düzenleyici T lenfositlerin kaybı sorumlu tutulmaktadır[150].

İTP'nin oluşumu ve saptanması gebelikte de farklı değildir ve genellikle insidental olarak tespit edilir. Nadiren purpura ve kanamalar ile başvurabilir. İTP'li bir hastanın hastalığı gebelikte şiddetlenebilir ya da sessiz kalabilir[151]. Toplam 92 kadın ve 112 gebeliğin izlendiği bir çalışmada gebelik sırasında İTP tanısı alan hastalarda gebelik döneminde tedavi gereksiniminin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir[152]. İTP tanısı da gestasyonel trombositopenisinde olduğu gibi diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Trombosit sayısı düştükçe İTP olasılığı güçlense de gebelik trombositopenisini dışlatacak bir trombosit değeri yoktur. Trombosit antikör testleri ise İTP tanısı için duyarlı ve özgün değildir[27]. Gebelik öncesi bilinen trombositopeni, otoimmün hastalık varlığı veya derin trombositopeni (<50.000/μL) İTP olasılığını artırır. İlk üç ayda ortaya çıkan belirgin trombositopeni, gebelik ilerledikçe trombosit sayısının düşmesi İTP açısından anlamlıdır. Buna karşılık ek sorun olmadan ikinci üç ay son döneminde veya üçüncü üç ayda ortaya çıkan derin olmayan bir trombositopeni sözkonusu olduğunda en olası tanı gebelik trombositopenisidir[146].

Gebe olmayan bireylerde olduğu gibi, kanamanın oluşmadığı mutlak trombosit değeri eşiği olmamasına rağmen, trombosit sayısı <20.000-30.000/μL olduğunda kanama riski daha yüksektir. 11 yıl boyunca 119 İTP'li gebelikte yapılan uzun süreli bir çalışmada 21 hastada(%18) orta derecede kanama (epistaksis veya mukozal kanama) ve 4 hastada(%3) ise ciddi kanama (hematüri veya gastrointestinal kanama) izlenmiştir[152].

İTP ile artan gebelik komplikasyonları arasında ölü doğum, fetal kayıp ve preterm doğum yer almaktadır[153]. Maternal trombosit ilişkili IgG antikörleri sinsityotrofoblastların Fcγ reseptörlerine bağlanarak plasentayı geçerek fetal dolaşıma

katılırlar, fetüsü ve yenidoğanı trombositopeni riskine sokar ve bazen kanama nedeniyle fetal ölüm meydana gelebilir[152]. Ağır trombositopenik fetüs doğum ile birlikte intrakranial kanama riski altındadır, fakat çok nadirdir. 1973'ten beri yayınlanan, 10 ve daha fazla hasta içeren maternal ITP serilerinden yapılan metaanalizde 601 yenidoğanın 72'sinde(%12) şiddetli trombositopeni(<50.000/ μ L), 6'sında intrakranial kanama vardı ve bunların üçünde ise ilk trombosit sayısı >50.000/ μ L idi. Maternal splenektomi öyküsü olanlarda fetal trombosit sayısı <50.000/ μ L ile anlamlı olarak korele idi. Ancak maternal trombosit sayısı, trombosit ilişkili antikor seviyeleri, önceden tanı almış otoimmün trombositopeni öyküsü ve kortikosteroid tedavisi gibi maternal özellikler, fetal trombosit sayısını öngörmeye yetersiz idi[154]. 88 ITP'li kadının 127 gebeliğini inceleyen başka bir çalışmada, yenidoğanların %15'inde trombositopeni, %8'inde ise şiddetli trombositopeni (<50.000/ μ L) izlendi, 3 yenidoğanın (%2,3) trombosit sayısı <20.000/ μ L idi[155]. Bir başka metaanalizde 286 yenidoğanda trombositopeni (<100.000/ μ L) sıklığı %22.4 olarak bildirilmiş ve bu olguların yine hiçbirinde kafa içi kanama not edilmemiştir[156]. Ülkemizde yapılan 22 anneden 27 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada 27 yenidoğanın 23'ünde(%85) trombositopeni (<150.000/ μ L), 20'sinde(%74) şiddetli trombositopeni (<50.000/ μ L), bir bebekte intrakranial kanama, sekiz bebekte(%29,6) ise minor kanamalar vardı[157]. Maternal trombosit sayısı ile neonatal trombositopeninin derecesi arasında yapılan çalışmaların çoğunda belirgin bir ilişki gözlenmemiştir[152, 156, 158]. Maternal trombositopeninin spesifik nedeni ile trombositopenik fetüs riski arasındaki ilişkiyi de incelendiği çalışmada 15.932 yenidoğanın 19'unda (%0.12) yenidoğan göbük kordonu trombosit sayısının <50.000/ μ L idi. 756 gestasyonel trombositopenili anneden sadece birinde, 1414 hipertansif trombositopenili anneden sadece beşinde yenidoğan etkilenmişti. Ancak immünolojik trombositopenisi olan 46 anneden dört bebekte (%8,7) trombositopeni vardı[159]. ITP'nin gebelikteki retrospektif vaka çalışmaları ITP'li kadınlarda doğan bebeklerin yaklaşık dörtte birinin trombosit sayısının 150,000/ μ L'den az olduğunu göstermektedir[152, 160]. Doğum sırasında maternal trombosit sayısı ile doğumda bebek trombosit sayısı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir[152]. Yenidoğanların %8-%15'i, trombosit sayısı, kanama belirtileri ve semptomları veya invazif girişimlerin gerekliliği gibi faktörlere bağlı olarak trombositopeni için tedavi edilecektir[152, 160]. Bu insidansa rağmen, ciddi hemorajik komplikasyonlara neden olan ITP ile ilişkili fetal trombositopeni nadir, %1'den azdır [160].

2.5.2.2. Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni (FNAIT)

Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, yenidoğanın hemolitik (Rh) hastalığının trombosit eşdeğeridir. Neonatal alloimmün trombositopeni (NAIT) veya Fetomaternal alloimmün trombositopeni (FMNAIT) olarak da adlandırılır. Trombosit spesifik antikorun transplental transferi ve ardından trombosit yıkımıyla birlikte fetal trombosit antijenlerine maternal alloimmünizasyonun sonucu olarak gelişir. Büyük prospektif tarama çalışmalarına göre, 1.000-3.000 canlı doğumun 1'inde görülmektedir ve hayatı tehdit edebilir[161]. Eritrosit alloimmünizasyonun aksine, fetal-neonatal alloimmün trombositopeni ilk gebeliği etkileyebilir. Klinik olarak belirgin fetal-neonatal alloimmün trombositopeni vakalarının büyük bir kısmı ilk canlı doğan bebekte keşfedilmiştir[162].

FNAİT'in tipik bir vakasında, gebe sağlıklıdır, trombosit sayısı normaldir, gebelik takibi ve doğumda diğer düşük riskli obstetrik hastalarinkilerden farklı özellik yoktur. Ancak, yenidoğan, derin trombositopeni ile doğar veya doğumdan sonraki saatler içinde semptomatik trombositopeni geliştirir. Genellikle genelleştirilmiş peteşi veya ekimoz gösterir, sünet veya kan alınması sonrası kanama da olabilir. FNAİT'in en ciddi komplikasyonu trombosit sayısı 50,000/ μ L'den daha az olan bebeklerin %15'inde ortaya çıkan intrakranial kanamadır[161, 163]. FNAİT nedeni fetal intrakranial kanama inuteroda ortaya çıkabilir ve fetal intrakranial kanama vakalarının yarısı(%52) doğumdan önce ultrasonografi ile tespit edilebilir[164]. Bu gözlemler, son derece nadir görülen ve genellikle yenidoğan döneminde meydana gelen ITP'ye bağlı neonatal intrakranial kanamanın aksinedir.

2.5.3. Trombotik Mikroanjiopatiler

Trombotik mikroanjiyopati (TMA) terimi, endotel hasarı varlığında hem arteriyel hem de venöz küçük ve mikro damarların trombozuna yol açabilen etiyolojik olarak çok heterojen bir hastalık grubunu tanımlar. Mikroanjiyopati sekonder trombosit tüketimine ve mekanik hemolize neden olabilir. Trombotik mikroanjiyopati, kandaki şişosit varlığıyla kanıtlanmış Coombs-negatif hemolitik anemi, trombositopeni (mikroanjiyopatik hemolitik anemi) ve iskemik uç organ hasarı ile üçlüsü ile tanımlanır. İlgili vasküler sistemlere bağlı olarak, böbrek yetmezliği, nörolojik semptomlar, kardiyak komplikasyonlar, solunum yetmezliği, görme bozuklukları, pankreatit, intestinal iskemi ve cilt değişiklikleri oluşabilir[165].

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), kompleman aracılı TMA (C-TMA) ve Shiga toksin aracılı hemolitik üremik sendrom (ST-HUS) dahil olmak üzere birçok primer TMA vardır. Bu sendromların insidansı yılda 1 milyon kişide 2 ila 6 arasındadır[166]. TTP ve C-TMA kalıtsal veya edinilmiş olabilir. Kalıtsal TTP'li hastalar için gebelik, akut ciddi TTP atağı için büyük risk taşır[167]. Edinilmiş, otoimmün TTP'den remisyonda olan hastalar için de gebelik, relaps riskini artırabilir, ancak sıklığı düşüktür[168]. C-TMA'lı hastalar için gebelik ve postpartum dönemin, akut ciddi akut böbrek hasarını da tetikleme riski vardır[169].

TMA sendromlarının tek tanımlayıcı özellikleri, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve şiddetli trombositopenidir. Trombotik mikroanjiyopatiler, trombositopeni, fragmentasyon hemolizi ve değişken organ disfonksiyonu ile karakterizedir. TTP, trombositopeni, ateş, nörolojik anormallikler, böbrek yetmezliği ve hemolitik anemi pentadı ile karakterizedir. HUS ise tipik olarak daha derin böbrek tutulumuna ve daha az nörolojik semptomlara sahiptir. C-TMA hastalarında da şiddetli akut böbrek hasarı dikkat çekicidir. Mevcut olabilecek diğer bulgular hafif baş ağrısından nöbetlere kadar değişen nörolojik semptomları ve geçici fokal anormallikleri içerir. Ateş, TTP'nin bir belirtisi olarak tanımlanmış olmasına rağmen, bu en yaygın olarak pre-plasma exchange döneminden önce görülmüştür[170]. Trombositopeni genellikle şiddetli olmakla birlikte, çok düşük trombosit sayısında bile spontan şiddetli kanama nadirdir. Mikroanjiyopatik hemolize orta ila şiddetli anemi eşlik eder ve eritrosit transfüzyonları sıklıkla gereklidir. Periferik yayma, şistositoz ile eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Retikülositler ve çok çekirdekli eritrositler artar, laktat dehidrojenaz seviyeleri yüksektir ve haptoglobulin konsantrasyonları azalır. Tüketim koagülopatisi, yaygın olmasına rağmen, genellikle hafiftir ve klinik olarak önemsizdir[142].

Gebelikte TMA sendromları herhangi bir trimesterde ortaya çıkabilir, ancak daha çok gebeliğin sonlarında veya postpartum dönemde görülür. Trombositopeninin persistansı ya da derinleşmesi, Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve postpartum üç günden fazla devam eden end organ yaralanması bazı uzmanlar tarafından, şiddetli preeklampsi bu zamandan önce hemen hemen her zaman iyileşmeye başladığından, TMA'yı kuvvetli bir şekilde düşündürür. Ancak bu sendromlardaki çeşitli bulguların olasılıkla farklı nedenleri olsa da, klinik olarak sıklıkla ayırt edilemezler. ADAMTS-13 proteininin eksikliğinden kaynaklanan TTP'nin tersine, HUS genellikle viral veya bakteriyel enfeksiyonların neden

olduğu endotel hasarından kaynaklanır ve esas olarak çocuklarda görülür[142]. Örtüşen klinik prezentasyonlara rağmen, farklı TMA'lar farklı patofizyolojilere sahiptir ve farklı tedaviler gerektirir. Ve TMA'lar hayatı tehdit eden durumlar oldukları için mümkün olan en doğru teşhisi en kısa sürede koymak ve çoğu durumda da tanısal testler yürütürken olası en ciddi durumu tedavi etmek için önemlidir.

2.5.3.1. Trombotik Trombositopenik purpura (TTP)

TTP gebeliklerin 1/25.000'inde görülür. TTP nadir görülen bir hastalık olsa da, tüm TTP olgularının %10-25'i gebelik ve postpartum dönemde görülür[171]. TTP endotel hücrelerde çok büyük vWF multimerlerini bölen bir proteaz olan ADAMTS13 (trombospondin tip 1 motifli ADAM metallopeptidaz, 13) protein aktivitesinin ciddi şekilde azalmasıyla ilişkilidir. ADAMTS13, nötrleştirici bir otoantikör (edinilmiş, otoimmün TTP) veya *ADAMTS13* genindeki (kalıtsal TTP, Upshaw-Schulman sendromu) kalıtsal bir mutasyon nedeniyle azalabilir[142]. Kalıtsal TTP'li hastaların önemli bir kısmı gebelikte ilk ataklarını yaşar, ancak edinilmiş TTP, kalıtsal TTP'den daha yaygındır ve bu nedenle aile öyküsü olmayan bir gebede daha muhtemeldir. Gebelikte ilk TTP atağı olan 42 hastanın olduğu bir çalışmada, dörtte üçünün edinilmiş TTP'den ve dörtte biri ise kalıtsal TTP'den olduğunu saptadı[167]. Gebelikte yeni başlayan TTP ile başvuran 35 kadında yapılan başka bir seride ise, 12 edinilmiş TTP(%34), 23 kalıtsal TTP(%66) saptanmıştır[172].

TTP ile intravasküler trombosit agregasyonu, son organ yetmezliğine yol açan olaylar dizisini başlatır. Endotel aktivasyonu ve hasarı bulguları olmasına rağmen, bunun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu bilinmemektedir. Aktif TTP'de von Willebrand faktörün alışılmadık derecede büyük multimerleri saptanmıştır. *ADAMTS13* genindeki çeşitli defektler, trombotik mikroanjiyopatinin farklı kliniklerini oluşturur. Diğer bir açıdan, ADAMTS-13'e karşı gelişen antikörler, akut bir atak sırasında vWF multimerlerini temizleme görevini nötralize eder. Sonuçta, arteriyoller ve kapillerlerde, trombositler ve az miktarlarda fibrinden oluşan hyalin madde içeren mikrotrombüsler gelişir. Sayı veya boyutta yeterli olduğunda, bu agregatlar çeşitli organlarda iskemi ve infarktüse neden olur[173].

TTP'yi düşündüren bulgular arasında trombositopeni ve şistositler ile ağır nörolojik bulgular ve pıhtılaşma anormallikleri gibi dissemine intravasküler koagülasyon özelliklerinin olmaması bulunur. TTP herhangi bir trimesterde veya postpartumda

oluşabilir. TTP ile komplike 166 gebelikteki bir dizide, ortalama başlangıç 23-24. haftalarda iken, 2/3 vaka birinci ve ikinci trimesterlerde ve 1/3 vaka ise üçüncü trimesterdedir[174].

TTP tanısında hastalığın akla gelmesi çok önemlidir. Klinik bulgular örtüştüğünden çoğu vaka preeklampsi ve HELLP sendromu zannedilir. Ancak TTP'de klinik tablo doğum sonrası düzelmez. Laboratuvar değerlendirmesinde mikroanjiyopatik hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, anemi, düşük haptoglobin seviyesi, yüksek retikülosit sayısı, yüksek LDH ve billürin seviyeleri saptanır. Periferik yaymada şistositler görülür. Genelde protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyesi normaldir. TTP tanısı ADAMTS13 aktivitesinin <%10 olması ile kesinleşir. Ancak gebe olmayan hastalarda olduğu gibi, klinik değerlendirme tanı için hayati öneme sahiptir, çünkü ADAMTS13 aktivite testinin sonuçları genellikle hemen elde edilemez. Şiddetli ADAMTS13 eksikliğinin aksine, orta derecede azalmış ADAMTS13 aktivitesi (%10-50 arası) birçok sistemik bozuklukta görülebilir ve TTP için spesifik değildir. ADAMTS13 aktivitesi, gebelikte vWF seviyelerinin artmasına bağlı olarak azalır ve miada yakın birçok gebede %50'nin altına düşebilir, ancak TTP'nin tipik olduğu %10'un altına düşmez. Preeklampsi ile seviyeler daha da düşebilir. Bu, TTP'nin gebelikte daha sık görüldüğü konusundaki yaygın görüşlerle uyumludur[173].

Yaklaşık 275.000 obstetrik hastada yapılan bir çalışmada, 25.000'de 1 sıklıkta, 11 TTP ile komplike gebelik tespit etmiştir[175]. Diğerler çalışmalarda bildirilen gebelikte nispeten yüksek orandaki görülme sıklığının, şiddetli preeklampsi ve eklampsili kadınların da dahil olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir. Orta-şiddetli hemoliz, trombotik mikroanjiyopatilerin oldukça sabit bir özelliği iken HELLP sendromu ile komplike olsa bile preeklampside nadiren şiddetlidir. Trombotik mikroanjiyopatide karaciğerde hiyalin mikrotrombüsler birikse de, preeklampsinin özelliği olan hepatosellüler nekroz ile yüksek serum hepatik aminotransferaz düzeyleri yağın değildir. Ayrıca, preeklampsinin tedavisi için doğum zorunlu olsa da, trombotik mikroanjiyopatinin doğumla düzeldiğini gösteren bir kanıt yoktur[165]. Son olarak, mikroanjiyopatik sendromlar genellikle tekrarlar ve sıklıkla gebelikle ilişkili değildir. TTP'li 11 kadının 7'sinde gebe değilken veya gebeliğin ilk trimesterinde hastalığın tekrarladığını bildirmişlerdir[175]. Başka bir çalışmada izlenen 36 gebeliğin yalnızca 5 tanesinde tekrarlayan TTP bildirilmiştir[142]. Tanı, ağır

preeklampsiden ziyade, tartışmasız şekilde bu trombotik mikroanjiyopatilerden biri olarak koyulmadıkça, plazmaferez ve exchange transfüzyon, yüksek dozda glukokortikoid veya diğer tedavilerden birine başvurmadan önce, gebeliğin sonlandırılmasına alınacak yanıt da değerlendirilmelidir. Ne yazık ki, ADAMTS-13 enzim aktivitesinin ölçümü de yardımcı olmayabilir, çünkü HELLP sendromunda da normal gebelik düzeylerinden daha düşük olacaktır[173].

Plazmaferez ve exchange transfüzyon ile trombotik mikroanjiyopatide maternal sağ kalım oranları belirgin şekilde düzelmiştir. Daha önce annelerin yarısında ölümcül olmasına rağmen, plazmaferez ile tedavi edilen 11 gebelikte 2 maternal ve 3 fetal ölüm bildirilmiştir. İngiltere’de 2003-2008 yılları arası yapılan bir çalışmada maternal ölümlerin TTP’in %1’inden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir[176]. Uygun izlem ve tedavi ile gebelikte TTP sonuçları genellikle başarılıdır. Gebeliklerinde aktif olarak izlenen ve tedavi edilen kalıtsal TTP olduğu bilinen 10 kadın ile yapılan bir çalışmada, üçüncü trimesterde 15 canlı doğum izlenmişken maternal veya fetal ölüm olmamıştır[172]. Gebelikte tanı alan 12 TTP’li kadınla yapılan başka çalışmada 2 kadın 20 haftadan önce başvurdu; biri intrauterin ölüm, diğerinde ise ilişkisiz fetal anormallikler nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır. 21-29 haftaları arasında başvuran 4 kadın da başarılı bir şekilde tedavi edildi, ancak yalnızca bir canlı doğum vardı; üç intrauterin ölüme neden oldu. 6 kadın 30 hafta sonrasında başvurdu; hepsi başarıyla tedavi edildi ve hepsi canlı doğum yaptı[172]. TTP'nin gebe bir kadından çocuğa geçme rapor edilmemiştir[177]. Bununla birlikte, intrauterin ölüm, arteriyollerde trombozunun yol açtığı plasental enfarkt nedeniyle ortaya çıkabilir[178]. Gebelikte trombotik mikroanjiyopati tanısı alan kadınlar bazı ciddi uzun süreli komplikasyonlar için risk altındadır. 9 yıllık bir sürveyans dönemi içeren 11 TTP’li kadının dahil olduğu çalışmada multipl nöksler, diyaliz, transplantasyon veya her ikisini gerektiren böbrek hastalıkları; şiddetli kronik hipertansiyon; ve transfüzyonla edinilmiş bulaşıcı hastalıklar saptanmıştır. İki kadın gebelik dışı nedenlere bağlı olarak, biri diyaliz komplikasyonlarına, diğeri ise kan veya plazma transfüzyonlarıyla bulaşan HIV enfeksiyonuna bağlı, ölmüştür[175].

2.5.3.2. Kompleman aracılı TMA (C-TMA)

Kompleman aracılı HUS veya "atipik HUS" olarak da adlandırılan kompleman aracılı TMA (C-TMA), komplemanın alternatif yolununun düzenlenmesindeki bozukluk ile ilişkili olarak endotel hücrelerinde kompleman aktivasyonunun artması ve buna bağlı

küçük damarlarda mikrotrombüs gelişimiyle karakterize bir hastalıktır. Kompleman faktörü H (CFH) gibi bir kompleman regülatör genindeki kalıtsal bir mutasyon, kompleman düzenleyici faktörlerde etkinliği azaltan ve bazı kompleman faktörlerinde etkinliği arttıran mutasyonların bulunması ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca otoantikörlara bağı edinsel faktör H eksikliği de bildirilmiştir[169].

Kalıtsal C-TMA hastalarının çoğunda ilk atak gebelik sırasında ya da postpartum dönemdedir. C-TMA, HELLP sendromu ve TTP'ye çok benzerdir ve C-TMA, HELLP ve TTP arasındaki farklılıkları belirlemek çoğu zaman zor olabilir. Anahtar tanı özellikleri arasında mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve artan serum kreatininleri bulunur. Genellikle böbrek etkilenir.

ADAMTS13 aktivitesi C-TMA'da ciddi bir şekilde eksik değildir (aktivite \geq %10) ve Shiga toksin üreten organizmalar için gaita negatiftir. Genellikle, C-TMA'lı hastalarda HELLP sendromu olduğu düşünülür, ancak doğumdan sonraki 1-2 günde iyileşmek yerine hastanın klinik durumu ve böbrek fonksiyonları kötüleşir. Sınırlı veri, trombosit sayısının C-TMA'da ciddi şekilde azalmadığını ve açık nörolojik anormalliklerin nadir olduğunu göstermektedir. Çoğu hastada diyaliz gerektiren ciddi böbrek hasarı vardır.

C-TMA'nın klinik seyri doğumdan etkilenmez. Aslında, postpartum dönem, C-TMA oluşumu için en büyük risk zamanı olabilir[179]. 100 atipik HÜS olgusunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada diğer çalışmalardaki verilerle uygun olarak %21'i gebelikle ilişkili HÜS, bu olguların da %76'sının postpartum ortaya çıkmıştır ve 18'inde kompleman bozuklukları saptanmıştır. Gebelik ilişkili olgular ile diğerleri arasında hastalık seyri açısından belirgin fark görülmemiş ve tüm hastaların %76'sında son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir[169].

2.5.3.3. Shiga toksin aracılı Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

Shiga toksin aracılı hemolitik üremik sendrom (ST-HUS), toksini üreten enterohemorajik *Escherichia coli*, Shigella gibi bir organizma ile enterik enfeksiyonu ile gelişir. Toksinin TMA'ya neden olan mekanizması tamamen anlaşılmamıştır.

Ana semptomlar şiddetli karın ağrısı ve tipik olarak belirgin şekilde kanlı olan diaredir. Yanlış hazırlanmış yemek yeme öyküsü veya yakın zamanda ortaya çıkan bir salgın olabilir, ancak hemen hemen tüm vakalar sporadiktir. Mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni mevcuttur ve sıklıkla böbrek yetmezliği eşlik eder. TTP'e göre

trombositopeni daha hafiftir. Ateş ve nörolojik semptomlar da mevcut olabilir, ancak her zaman görülmez[180]. Bu sebeple iki hastalığı klinik ve laboratuvar ile birbirinden ayırmak her zaman olanaklı değildir. HÜS`ün ayırımında yararlı olabilecek bir özelliği genellikle doğumdan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıkmasıdır[169]. ST-HUS tanısı klinik özellikler, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve organizmanın gösterilmesi ile konur. *E. coli O157: H7*, *Shigella dysenteriae* gibi Shiga toksin salgılayan bakteriler için gaita testi ve Shiga toksininin kendisi için test yapılmalıdır. Çoğu hastada normal veya sadece hafif azalmış ADAMTS13 aktivitesi ve normal veya spesifik olmayan bir şekilde azalmış kompleman seviyeleri tespit edilmiştir[181]. Üçüncü trimesterde geliştiğinde tablonun obstetriyle ilişkili hastalıklarla örtüşmesinden dolayı doğum önerilir[169].

2.5.4. Kalıtsal Dev Trombosit Bozuklukları

Kalıtsal dev trombosit bozuklukları trombositopeni, dev trombositler ve değişken kanama semptomları ile karakterize nadir bir hastalık grubudur. 4 grupta sınıflandırılabilir. İlk grup, glikoprotein anormallileri (Bernard-Soulier sendromu, Velokardiofasiyal sendrom) ya da alfa-granül defekti (Gri trombosit sendromu) gibi yapısal kusurlara dayanmaktadır. İkinci grup, May-Hegglin anomalisindeki nötrofil inklüzyonları gibi belirgin bir morfolojik bulguya dayanmaktadır. Üçüncü grup, sistemik bulgular(işitme kaybına sahip kalıtsal makrotrombositopeni) ile klinik ilişkiye dayanır. Dördüncü grup ise Akdeniz makrotrombositopeni gibi iyi huylu bir anomali olarak kabul edilir[182].

2.5.4.1. Bernard-Soulier sendromu

Şiddetli disfonksiyona neden olan trombosit membran glikoproteininin (GPIb/IX) yokluğuna bağlı anormal trombosit adhezyonu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Kanama şiddeti oldukça değişkendir. Fetal GPIb/IX antijenine karşı gelişen maternal antikorlar, alloimmün fetal trombositopeniye neden olabilirler. 18 kadının 30 gebeliğinde yapılan sistemik derlemede postpartum kanama oranı %33, transfüzyon gereksinimi ise %15 olarak belirtilmiştir. Ayrıca altı adet neonatal alloimmun trombositopeni ve iki adet perinatal ölüm bildirmişlerdir. Yaşamı tehdit eden kanama olasılığı nedeniyle antenatal ve postpartum 6 hafta süre ile yakın izlem önerilmiştir[183].

2.5.4.2. May- Hegglin anomalisi

Otozomal dominant kalıtılan, trombositopeni, dev trombositler ve lökositlerde inklüzyonlar ile karakterizedir[184]. 75 gebelikte yapılan derlemede 4 postpartum kanama vakası, 34 neonatal trombositopeni ve iki adet fetal ölüm bildirmişlerdir[185].

2.5.4.3. Gri trombosit sendromu

Progresif trombositopeni, miyelofibroz, splenomegali ve yüksek serum B12 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Trombosit alfa granüllerinin gelişimi için kritik bir gen olan *NBEAL2*'yi içeren 3p21 kromozom bölgesinde bir mutasyon hastalığın otozomal resesif formunda gösterilmiştir[186].

2.5.4.4. Glanzmann trombastenisi

Trombosit integrin α IIb β 3 (daha önce glikoprotein IIb/IIIa olarak bilinen) bir defekt ile karakterize edilen otozomal resesif bir kanama bozukluğudur[187]. Prevalansı 1.000.000'de 1'den daha azdır[188]. Trombosit yüzeyinde fibrinojenin bağlanması için ana reseptör olan trombosit integrin α IIb β 3'nin yapısal veya fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak trombosit agregasyonunun ve fibrin pıhtısının oluşmaması primer hemostazda ciddi sorunlara yol açar. Bu hastalarda platelet sayısı ve morfolojisi normal, kanama zamanı uzun ve trombosit agregasyonu eksik veya yoktur, pıhtı retraksiyonu yetersizdir. Periferik yaymada trombositler küme yapmaz tek tek görülür[189].

İntegrin α IIb β 3 düzeylerine göre hastalık üç alt tipe ayrılır, Tip 1: düzeyleri normalin %5'inden az olan olgular; Tip 2: %5-%20 arasında olan olgular; Tip 3: düzeyleri normal/normale yakın olmakla beraber işlevlerinde bozukluk vardır[189].

Gebelikte birçok risk taşır. Antepartum, peripartum ve postpartum kanama riskleri artmıştır. Postpartum kanama sıklıkla şiddetlidir ve doğumdan 20 gün sonra bile ortaya çıkabilir[188]. Ana fetal risk trombosit glikoproteinlerine integrin α IIb β 3'e karşı oluşan maternal HPA antikorlarının varlığına bağlıdır. Bununla birlikte, gebeliğin erken döneminde, bu antikorların tespit edilmediği ve dolayısıyla fetal trombositlerin maruz kalması sırasında ortaya çıkmış olabileceği belirtilmektedir. Maternal antikorlar plasentadan geçerek fetal trombositopeni ve fetal intrakranial kanamaya neden olabilir. 21 gebeliğin değerlendirildiği sistematik bir derlemede 19 doğumun altısında ciddi postpartum kanama kanama görülmüştür ve bir olguda doğumdan sonraki 13 gün ve dört

hafta sonra tekrarlanmıştır[190]. 8 gebelik bir çalışmada 2 intrakraniyal kanamaya bağlı in utero kayıp, 2 neonatal ex ve diğer dört yenidoğanda ise kanama olmadan ağır trombositopeni saptandı[191]. 35 kadında 40 gebelik ve 38 canlı doğum içeren en büyük sistematik derlemede 13 erken, 9 geç postpartum kanama bildirilmiştir. Trombosit transfüzyonu 11 vakada, rVIIa ise 4 vakada, antifibrinolitikler ise zaman zaman hormonal veya uterotonik ajanlarla veya uterus tahliyesiyle kombinasyon halinde uygulanmıştır[192]. Veri eksikliği, peripartum yönetimi için kesin önerileri engellese de en iyi yaklaşım maternal öyküye ve trombosit transfüzyonuna cevaben tedavinin bireyselleştirilmesidir[193].

2.5.5. Diğer trombositopeni sebepleri

Gebelik sırasında bazı trombositopeni nedenleri insidental keşfedilebilir. Bunlar arasında sistemik lupus eritematozus(SLE), antifosfolipid sendromu(AFS), ilaç ilişkili immün trombositopeni, heparine bağlı trombositopeni(HIT), kanser, enfeksiyon(HCV, HIV), karaciğer hastalığı, hipersplenizm, B12 / folat / bakır eksikliği sayılabilir. Çoğundan daha yaygın SLE hariç bu nedenlerinin çoğu, gebelikte son derece nadirdir[135].

İlaçlar trombosit yıkımını arttırarak; trombosit üretimini azaltarak (ör:kinin), antikor ilişkili (ör: kinin, rifampin), metabolitlere bağlı olarak (ör: sulfametaksazol), ibuprofen, asetaminofen, naproksen ve kemik iliği depresyonu yaparak trombositopeni yapabilir. İlaça bağlı trombositopeni olgularında ilacın bırakılmasından sonra 5-7 gün içinde trombositopeninin düzelmesi beklenir. Her trombositopeni vakasında anamnezde ilaç kullanımı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır[194].

İlaçla ilişkili diğer trombositopenilerden farklı olarak HİT, trombosit aktivasyonu sonucu arteriyel ve venöz trombozlar ile yaşamı tehdit eden bir durumdur. Heparin kullanımı sonrası 5-10 günde ortaya çıkar. İlacın direk etkisi ile oluşan Tip 1 HIT geçici ve hafif bir trombositopeni ile karakterizedir. Trombosit faktör 4 (PF4)'e karşı gelişen otoantikörlere bağlı oluşan ve yaygın trombüslerle karakterize olan Tip 2 HİT ise yüksek mortalite ile seyredir. Fraksiyone olmayan heparin kullanımı sonrası %2,6; düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı sonrası % 0,2 oranında görülür[195].

2.6. Trombositoz

Trombositemi olarak da adlandırılan trombositoz genellikle trombosit sayısının $>450.000/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlanır. Sekonder veya reaktif trombositozun en sık nedenleri demir eksikliği, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar ve malign tümörlerdir. Reaktif trombositozda sayı nadiren $800.000/\mu\text{L}$ 'yi geçer ve prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır[196].

Primer ya da esansiyel trombositoz ise trombosit sayısının $1.000.000/\mu\text{L}$ 'yi aştığı bir myeloproliferatif hastalıktır. Sıklıkla *JAK2* genindeki mutasyona bağlı gelişen klonal bir bozukluktur. Trombositoz genellikle asemptomatiktir, fakat arteriyel ve venöz trombozlar gelişebilir[197].

Ortalama trombosit sayısı $>1.250.000/\mu\text{L}$ olan kadınlarda normal gebelikler tanımlanmıştır[198]. Ancak, daha fazla olumsuz sonuç bildirilmiştir, esansiyel trombositemili kadınlar genel popülasyona göre daha yüksek fetal kayıp oranına sahiptir. Esansiyel trombositemisi olan 20 kadının 43 gebeliğinin tanımlandığı çalışmada, 16 ilk trimester spontan abortus, 1 tane 22 haftada fetal kayıp, bir adet 33 haftada dekolman plasenta vakası izlenmiştir. 22 gebelik (%52) ise canlı doğum ile sonuçlandı[199]. 16 kadındaki 40 gebeliğin gözden geçirildiği başka bir çalışmada, 15 spontan gebelik kaybı(%38), 2 tane 22-28 hafta arası fetal kayıp ve 3 preeklampsi vakası izlenmiştir. 25 gebelik (%62) ise canlı doğum ile sonuçlandı[200]. 36 kadının 63 gebeliği üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, 38 (%60) doğum ve 20 (%35) ilk trimester spontan abortus saptandı. Gebelik sonucu, trombosit sayısı, trombohemorajik öykü, spontan trombosit agregasyonu gibi hastalığın prekonsepsiyonel klinik özellikleri ile korele değildi. Spontan abortusun tek önemli prediktörü abortus öyküsüydü[201].

2.7. Trombofililer

Koagülasyon kaskadında inhibitör olarak görev yapan birçok proteinin kalıtsal veya edinsel defektleri genel olarak trombofililer olarak adlandırılır. Bunlar hiperkoagülabite ve tekrarlayan venöz tromboemboliye(VTE) neden olabilirler[202]. Bu bozukluklar Avrupa'da yaklaşık %15 görülse de, gebelik boyunca görülen, bütün tromboembolik olayların %50'den fazlasından sorumludurlar[203].

Kalıtsal trombofili, koagülasyon kaskadındaki fonksiyonel bir proteinin delesyonu veya mutasyonu ile venöz tromboembolizme genetik yatkınlık olarak

tanımlanır. En sık rastlanan kalıtsal trombofililer arasında faktör V Leiden (FVL G1691A) mutasyonu, protrombin gen mutasyonu (protrombin G20210A), protein C eksikliği, protein S eksikliği, metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu ve antitrombin III (ATH) eksikliği bulunur. Bunların her birinin, protrombinin trombine doğrudan veya dolaylı olarak artırılması yoluyla hiperkoagulabiliteyi indüklenmekte ortak bir rolü vardır[204]. Olumsuz gebelik sonuçları riskinin artmasına neden olan temel edinsel trombofili antifosfolipid antikör sendromudur[205].

Edinsel trombofililer, venöz ve/veya arteriyel tromboza eğilimi arttırırken, kalıtsal trombofililer asıl olarak VTE riskinde artışa neden olurlar[206]. Tromboemboli komplikasyonları tüm gebelerin % 1-5'inde ortaya çıkmaktadır.

Başarılı bir gebelik sonucu büyük ölçüde yeterli plasental dolaşımın kurulmasına ve korunmasına bağlıdır[207]. Plasenta, desidua ve spiral arterlerdeki vasküler bozukluklar ve ayrıca hiperkoagulabiliteye sahip sekonder trombozun varlığı maternal fetal dolaşımın bozulmasına neden olur ve obstetrik komplikasyonların bir kısmından sorumludur. Trombofili, fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi ve dekolman plasenta, tekrarlayan gebelik kayıpları ve intrauterin ölüm için risk faktörü olarak görülür[208]. Tekrarlayan derin ven trombozu, ailede tromboz öyküsü, alışılmışın dışındaki lokalizasyonlarda tromboz oluşumu, genç yaşlarda ve gebelikte karşılaşılan tromboz olgularında trombofilik faktörler kolaylaştırıcı neden olabilir[209].

Trombofili, tekrarlayan gebelik kaybı, fetal ölüm, dekolman plasenta, ağır preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi kötü obstetrik sonuçlar ile de ilişkilendirilmektedir[210]. Dolayısıyla gebelikte trombofili, anne açısından yaşamı tehdit eden derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde artışa, gebeliğin prognozu ve fetus açısından ise kötü obstetrik sonuçlara neden olabilecek bir problem olarak ortaya çıkmaktadır.

2.7.1. Kalıtsal Trombofililer

Kalıtsal trombofilili hastaların hastaların sıklıkla ailesinde tromboz öyküsü vardır. Farklı kalıtsal trombofililerin gebelikteki VTE riskleri Tablo 4'te özetlenmiştir[211]. Kalıtsal trombofililer, özellikle iyi bilinen risk faktörlerinin yokluğunda meydana gelenlerde, 45 yaşından önce VTE ile başvuran tüm hastaların yaklaşık yarısında bulunur. Pulmoner emboliye bağlı ani ölüm aile öyküsü veya tekrarlayan tromboz nedeniyle uzun

sürekli antikoagülan tedavi kullanan çoklu aile üyelerinin varlığı büyük en büyük risk faktörüdür[212].

Tablo 4. Kalıtsal trombofililerin gebelikteki VTE riskleri

	Genel Populasyondaki Prevalans	Gebelikteki VTE Riski (Öyküsü olmayan)	Gebelikteki VTE Riski (Öyküsü olan)	Total VTE Yüzdesi
Faktör V Leiden Heterozigot	1-15	0.5-3.1	10	40
Faktör V Leiden Homozigot	<1	2.2-14.0	17	2
Protrombin Heterozigot	2-5	0.4-2.6	>10	17
Protrombin Homozigot	<1	2-4	>17	0.5
Faktör V Leiden / Protrombin çift heterozigot	0.01	4-8.2	>20	1-3
Antitrombin eksikliği	0.02	0.2-11.6	40	1
Protein C eksikliği	0.2-0.4	0.1-1.7	4-17	14
Protein S eksikliği	0.03-0.13	0.3-6.6	0-22	3

2.7.1.1. Aktive Protein C (APC) Direnci — Faktör V Leiden (FVL) Mutasyonu

Bilinen kalıtsal trombofilik sendromların en sık görüleni olan bu durum, plazmanın aktive protein C'nin antikoagülan etkisine direnci ile karakterizedir. Bu direnci yaratan birçok mutasyon vardır, fakat bunlardan en sık görüleni tanımlandığı şehrin adıyla anılan Faktör V Leiden mutasyonudur. FV karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen tek zincirli bir plazma glikoproteinidir. FVa protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynar[213]. Aktive protein C, FVa'yı proteolize uğratarak antikoagülan etkisini gösterir. Faktör V polipeptidinin 506 nolu pozisyonundaki arginin yerine glutamin gelmesi ile sonuçlanan FV genindeki missense mutasyonu aktive protein C'nin proteolizine direnç gelişmesine yol açar. Bu mutasyonun

bir sonucu olarak, FVa, aktive protein C ile yaklaşık on kat daha yavaş nötrale edilir ve bu da gelişmiş trombin oluşumuna yol açar[214].

Kalıtımsal trombofililerin %40-50'sini oluşturan heteroziot FVL [215], Avrupa popülasyonunun %3-15'inde, Afrika kökenli Amerikalıların %3'ünde bulunmuştur ve Afrikalı siyahlarda ve Asyalılarda hemen hemen yoktur. Homozigot ve FVL mutasyonun genel popülasyondaki sıklığı sırasıyla %0.02-0.1 ve %3.6-8 arasındadır[216]. Faktör V Leiden'in heterozigot kalıtımı, en sık görülen kalıtsal trombofilidir. Yüksek prevalansı için bir teori, heterozigot durumun, muhtemelen doğum veya travma ile kanamayı azalttığı için hayatta kalma avantajı sağlayabileceğini yönündedir[214].

Faktör V Leiden için heterozigot kadınlar gebelikte görülen VTE vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturur. Bununla birlikte, heterozigot olan ve kendisinde veya birinci derece akrabasında 50 yaşından önce tromboz öyküsü olmayan gebeler arasındaki gerçek risk 1000'de 5-12'dir. Ancak, bu risk kişisel veya aile öyküsü olan gebelerde %10'a yükselmektedir. Homozigot mutasyonu olan kişisel veya aile öyküsü olmayan gebelerin VTE riski %1-4 iken öyküsü olanların ise yaklaşık %17 oranında riski vardır[217].

FVL'nin klinik ekspresyonu, homozigot veya heterozigot oluşuna ve eşlik eden genetik ve edinilmiş diğer bozukluklara ve risk faktörlerine bağlı olarak çok değişkendir[215]. Gebelikte tanı, mutant faktör V geni için DNA analizine dayanır. Erken gebelikteki diğer koagülasyon protein konsantrasyonlarındaki değişimler nedeniyle direncin normal olarak artması bioassay ile tanıyı zorlaştırır[218].

FVL mutasyonunun gebelikteki prognostik önemini değerlendiren 491 taşıyıcının sonuçlarını 1055 kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada, tromboembolik olayların üçü de taşıyıcılar arasında meydana gelmiştir. Ancak, preterm doğum oranları, doğum ağırlıkları veya hipertansif komplikasyon oranları iki grup arasında farklılık gösterilmemiştir[219]. Yaklaşık 5000 kadın içeren prospektif gözlemsel bir çalışmada, heterozigot mutant gen insidansı %2.7 idi. Üç pulmoner emboli ve bir adet derin ven trombozu olgusundan (1000 gebelikte 0,8) hiçbiri bu taşıyıcılar arasında değildi. Ayrıca, heterozigot kadınlarda, preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişim kısıtlılığı veya gebelik kaybı riskinde artış saptanmamıştır. FVL mutasyonu için evrensel prenatal tarama ve VTE öyküsü olmayan taşıyıcılar için profilaksi önerilmediği sonucuna varmışlardır[220]. Olumsuz fetal sonuçlarla ilgili başka iki metaanalizde de, FVL taşıyıcılarının tekrarlayan gebelik kaybı için artmış relatif riske sahip olduğunu

saptamıştır[221, 222]. Bununla birlikte, 10 çalışmanın sistematik derlemesinde taşıyıcılarda mutlak gebelik kaybı oranı oldukça düşüktür, %4.2'dir[222]. Bu çalışmalarda da heterozigot kadınlarda, preeklampsi, dekolman plasenta, düşük doğum ağırlığı riskinde artış saptanmamıştır [222, 223]. Mevcut kılavuzlar, herhangi bir olumsuz gebelik sonucu olan kadınlarda faktör V Leiden taramasının yapılmasını önermek için kanıtların yetersiz olduğunu kabul etmektedir.

2.7.1.2. Faktör II (Protrombin) G20210A Mutasyonu

Protrombin G20210A mutasyonu(PGM) dolaşımdaki yüksek protrombin seviyeleri ile sonuçlanan bir nokta mutasyondur. PGM ikinci en sık rastlanan kalıtsal trombofilidir, beyaz popülasyonlarda %1-6 oranında görülmektedir. Protrombin II G20210A, protrombini ve dolayısıyla trombin oluşumunu artırır ve aynı zamanda, FVa'nın aktive protein C aracılı inaktivasyonunu eşzamanlı olarak azaltır. Bu, protrombotik bir duruma yol açar[215]. Protrombin düzeyleri heterozigotlarda yaklaşık %30, homozigotlarda ise %70 artmıştır[214].

PGM ile VTE insidansı düşüktür, protrombin G20210A heterozigotlarının % 0.5'den daha az, homozigotların ise sadece %2-3 mutlak risk taşıdığı gösterilmiştir. FV Leiden'de olduğu gibi VTE öyküsü, PGM taşıyıcıları için gebelikte VTE riskini artırır. Ancak, öyküsü olmayan heterozigot PGM taşıyıcıları gebelikte %1'den daha az VTE riski taşır. VTE öyküsü olan taşıyıcı için risk ise %10'a yükselir[224, 225]. Ayrıca, yine FV Leiden'de olduğu gibi, birinci dereceden bir akrabada VTE öyküsü olan heterozigot PGM taşıyıcıları, gebelikte riskte yalnızca hafif bir artış saptanmıştır[225].

VTE öyküsü olmayan homozigot PGM'lu kadınların ise gebelikte %2-3 oranında artmış VTE riski vardır. FVL ve protrombin G20210A mutasyon kombinasyonu sinerjik hiperkoagulabil etkiye sahiptir. 10.000 hastanın yalnızca 1'inde mevcut olsa da FVL heterozigot ve PGM heterozigot kadınlar, öyküsü olmasa bile %4-5 oranında VTE riski taşır[224, 226]. Yaklaşık 4200 kadın içeren bir başka çalışmada, 157 kadın heterozigot, 1 tanesi ise homozigot PGM taşıyıcısı idi. Heterozigot mutant gen insidansı %3,8 idi. Taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında, taşıyıcılarda gebelik kaybı, preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı ve dekolman plasenta benzerdi. Üç tromboembolik olay da mutasyon taşımayan hastalarda görüldü[227]. Benzer şekilde başka bir çalışmada da, homozigot PGM veya FVL ile birlikte PGM taşıyan hastaların, heterozigot taşıyıcılardan daha fazla tromboembolizm riski taşıdığı saptanmıştır[202].

Tekrarlayan gebelik kaybı ile ilgili 14 çalışmanın sistematik derlemesinde göre, PGM'li kadınların tekrarlayan gebelik kaybı riski olmayanlara göre iki kat fazladır[221]. Ancak başka iki metaanalizlerde bir ilişki tespit edilmemiştir[222] [227]. PGM ile preeklampsi veya düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki bulunmadığına dair yayınlanmış tüm çalışmalarda fikir birliği vardır[222] [223] [227]. ACOG, olumsuz gebelik sonuçları olan kadınlarda, PGM taranmasını önermektedir[211].

2.7.1.3. Protein C Eksikliği

Protein C, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek trombin oluşumunu inhibe eden, K vitamini bağımlı bir doğal antikoagülandır. Eksikliği, farklı derecelerde hiperkoagulabiliye yol açan birçok farklı genetik mutasyonun bir sonucu olabilir[215]. Trombin, küçük damarların endotel hücreleri üzerindeki trombomoduline bağlandığında, prokoagülan aktivitesi nötralize olur. Bu bağlanma ayrıca protein S varlığında faktör Va ve VIIIa faktörlerini etkisiz hale getirerek trombin oluşumunu kontrol eden doğal bir antikoagülan olan protein C'yi de aktive eder. Protein C aktivitesi, gebeliğin ilk yarısı boyunca anlamlı bir şekilde artar ve bu artışın hem antikoagülan hem de inflamatuvar düzenleyici yollar yoluyla erken gebeliği korumada rol oynayabileceğini öne sürülmüştür[228]. Otozomal dominant protein C geni için 160'tan fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Protein C eksikliğinin prevalansı 1000'de 2 ila 3'tür, ancak fenotipik ekspresyon oldukça değişken olduğundan çoğunda tromboz öyküsü yoktur[212]. Bu prevalans tahminleri, çoğu laboratuvar tarafından kullanılan ve VTE için 6 ila 12 kat risk artışı ile ilişkili olan %50-60 fonksiyonel aktivite eşik değerlerine karşılık gelir[211]. Farklı çalışmalarda, kişisel veya ailesel VTE öyküsü olan protein C eksikliği olanlarda gebelikte VTE riski %2-8 [229] [230] , öyküsü olmayanlarda ise % 0.7 [225] olarak bildirilmiştir. 2002'de yapılan bir metaanaliz, protein S eksikliği ile fetal büyüme kısıtlaması arasında bir bağlantı olduğunu, ancak C protein eksikliği ile olmadığını göstermiştir[231]. VTE için diğer önemli risk faktörlerinin yokluğunda, 2016 yılındaki yaklaşık 500 gebelik başka bir çalışmada tromboembolizm riskinin şiddetli protein C veya S eksikliği olanlarda 35 yaş üstünde %1 ve 35 yaş altında % 0,7, hafif eksiklikte ise % 0,3-0,5 olarak bildirildi[232]. Nadir olmasına rağmen, yenidoğan homozigot protein C veya S eksikliği genellikle purpura fulminans olarak bilinen doğumdan hemen sonra ortaya çıkan hemorajik cilt nekrozuna yol açan mikrosirkülasyonda yaygın trombozlar ve

yaygın intravasküler koagülasyon ile karakterize ölümcül bir klinik fenotip ile ilişkilidir[233].

2.7.1.4. Protein S Eksikliği

Aktive protein C'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktivasyonunda nonenzimatik vitamin K-bağımlı kofaktördür. Plazmada %40'ı serbest, %60'ı C4b bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı dolaşır.

Sadece serbest kısmı aktive protein C'ye kofaktörlük yapar. Protein C antikoagulan aktivitesi protein S'ye bağlı olduğundan, protein S'deki eksiklik hiperkoagulabilite ile ilişkilidir. Protein S ayrıca protein C-bağımsız rollere sahiptir. Faktör Xaz ve protrombinazı doğrudan inhibe eder ve faktör Xa'yı daha fazla inhibe etmek için doku faktörü yolu inhibitörü ile etkileşime girer[215]. Protein S eksikliğine, 130'dan fazla mutasyon neden olabilir, prevelansı yaklaşık 1000'de 0.3 ila 1.3'dir[234]. Protein S eksikliği, serbest, fonksiyonel ve toplam S düzeylerinin antijenik olarak belirlenmesiyle ölçülebilir. Bu üç değer de normal gebelik sırasında belirgin olarak azalır, bu nedenle gebelerde ve bazı oral kontraseptifleri kullananlarda tanı zordur[235]. Gebelikte tarama gerekiyorsa, serbest protein S antijeni için eşik değerler ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla %30 ve %24'ün altı olarak tanımlanmıştır. Aile öyküsü olanlarda gebelikte VTE riskinin %6 ila 7 olduğu bildirilmiştir[211]. Protein S eksikliği olan 29 gebe kadının tarandığı bir çalışmada, beş gebede tromboz bir tane de serebral ven trombozu tanımlanmıştır[229]. Benzer şekilde, başka bir çalışmada 14. gebelik haftasında maternal serebral ven trombozu saptanmıştır[236].

2.7.1.5. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin(AT), trombinin primer inhibitörüdür, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibe eder. Dolayısıyla fibrin formasyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörü, en etkili doğal antikoagulandır[204]. Karaciğerde sentezlenen AT'in etkisi, hedefi olan proteazlara bağlanma hızı, heparin veya heparin benzeri moleküllerin varlığında yaklaşık 1000 kat artar[237].

Antitrombin eksikliği oldukça trombojeniktir ancak nadirdir. 250'den fazla ilişkili mutasyon, gen transkripsiyonunu azaltabilir, antijen seviyesi ve aktivitesinde azalmaya yol açabilir ya da yapı ve fonksiyonu değiştirebilir, normal antijen seviyelerine neden olur, ancak aktivite azalır. AT III yetersizliği otozomal dominant geçiş gösterir ve

homozigot formu yaşam ile bağdaşmaz[238]. Heterozigot antitrombin eksikliğinin prevalansı, 2500'de yaklaşık 1'dir[211]. Antitrombin eksikliği, hemen hemen her zaman otozomal dominant olan yüzlerce farklı mutasyondan kaynaklanabilir. Tip I eksikliği, biyolojik olarak normal antitrombinin azalmış sentezinden kaynaklanır. AT molekülü az miktarda sentezlenir, miktarın azlığına bağlı olarak fonksiyonel testler de bozuk bulunur. Tip II eksikliğinde ise AT miktar olarak normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur. Ayrıca antitrombinin hangi bölümünün mutasyondan etkilendiğine bağlı olarak IIa('reaktif site' defekti), IIb: ('Heparin binding site' defekti) veya IIc(Pleitropic effect' multipl fonksiyonel defekt) olarak sınıflandırılır[212].

Kalıtsal koagülopatilerin en trombojenik olanıdır. Antitrombin eksikliği, genel popülasyondan 25 ila 50 kat daha yüksek relatif VTE riski ve gebelikte altı kat artmış tromboembolik komplikasyon riski ile ilişkilidir[239]. Etkilenenler yaklaşık %50 oranında yaşam boyu VTE riski taşımaktadır[240].

AT seviyelerindeki azalma dahil olmak üzere gebelikteki hemostatik değişiklikler, kalıtsal antitrombin eksikliğinin trombojenik potansiyelini artırabilir[241] [242]. Ancak, pozitif kişisel veya ailede tromboembolizm öyküsü yoksa mutlak risk düşüktür. Ayrıca, VTE risk derecesi antitrombin seviyesine de bağlıdır. Daha ciddi VTE riskleri daha şiddetli AT eksikliği ile ilişkilidir. VTE öyküsü olmayan ve hafif bir antitrombin eksikliği olan (%70-%85 arası aktivite) kadınlarda gebelikte tromboembolizm riski %0.2-0.4 arasındadır. Buna karşılık, bilinen ailevi trombofili, tromboembolizm öyküsü ve ciddi antitrombin eksikliği olan (%60 aktivitesinin altında) gebelerde risk %40 kadar yüksek olabilir[226].

Asemptomatik (aile öyküsü olan ancak kişisel tromboz öyküsü olmayan) antitrombin eksikliğinin gebe ya da lohusalarda VTE riski üzerine etkisinin sistematik derlenmesinde, tromboz riskinin 6.09 kat arttığı saptandı 265 tromboz ve 591 kontrol vakasına dayanan bu derlemede ayrıca gebelikte veya postpartum dönemde asemptomatik antitrombin eksikliği olanlarda VTE riski %11.6 olarak saptandı, bu da antitrombin eksikliğinin yüksek riskli bir trombofili olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir[237].

Başka bir metaanalizi de, benzer şekilde, antitrombin eksikliği olan kadınlarda, %7.3 antepartum ve %11.1 postpartum mutlak VTE riski bulmuştur[230]. Antitrombin eksikliği olan 23 yenidoğanın sonuçlarını indeleyen bir çalışmada, 11 tromboz ve 10

bebek ölüm olgusu görülmüştür[243]. Antirombin eksikliği ile komplike olan 18 gebeliğin sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, 12 hasta düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tedavi edilirken, altı hasta antitrombin eksikliği tanısını henüz almadıkları için tedavi edilmemişlerdir. Tedavi edilen grupta tromboembolik olay görülmezken, tedavi edilmeyen grupta üç hastada tromboembolik olay izlenmiştir. Tedavi edilmeyen kadınlarda ölü doğum ve riski %50'ydü. Buna karşılık, tedavi edilen kadınların hiçbirinde ölü doğum olmadı, ancak yaklaşık dörtte birinde FGK gelişti[244]. 7 kadının 18 gebeliğinden oluşan bir başka raporda, FGK oranı %25 ve fetal kayıp oranı ise %33 idi. 6 fetal kaybın ikisi geç kayıptı ve hepsi tromboprofilaksi almayan kadınlarda meydana geldi[245]. Böyle bir risk göz önüne alındığında, etkilenen kadınlar, tromboz öyküsü varlığına bakılmaksızın gebelikte heparin ile tedavi edilmelidir.

2.7.1.6. MTHFR mutasyonları ve Hiperhomosisteinemi

Homosistein, methionin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir aminoasittir. Homosistein, sistationin B-redüktaz ile katabolize edilir veya 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ile metionine dönüştürülür[246]. Homosistein metabolizmasında rol alan bu yollardaki defektler hiperhomosisteinemi'ye neden olur. Otozomal dominant geçişli sistationin B-redüktaz yetersizliği (genel popülasyonda sıklığı %0.3-1.4) veya otozomal resesif geçişli homozigot MTHFR gen mutasyonu (C667T, genel popülasyonda sıklığı %10-20) hiperhomosisteinemi nedenidir[247]. MTHFR aktivitesindeki düşüş nedeniyle oluşan hiperhomosisteinemi, folat, aşırı B6 veya B12 yetersizliğinde klinik anlamda belirgin hale gelir ve anlam kazanır. Dolayısıyla yeterli folat desteği MTHFR gen mutasyonuna bağlı ortaya çıkabilecek hiperhomosisteinemi önler.[248].

MTHFR homozigotluğu, hiperhomosisteineminin en sık nedenidir[211]. Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada, serumda açlık ve metionin yüklemesinden sonra homosistein düzeylerinin tayini önerilir[249]. Hiperhomosisteinemi tanısı açlık homosistein düzeylerine göre; ağır (> 100 mmol/L), orta (25-100 mmol/L) ve hafif (16-24 mmol/L) olarak konulur ve ancak gebelikte düzeyler yaklaşık %30-50 oranında azalır[246]. Bu nedenle, gebelikte hiperhomosisteinemi tanısı koymak için için >12µmol/L eşik değeri önerilmiştir[211].

MTHFR'de iki baskın mutasyonu MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri için homojenlik, tüm Avrupalıların sırasıyla%10-16 ve %4-6'sında bulunur[250]. Ancak, yapılan çalışmalarda MTHFR mutasyonlarının tek başına gebe olmayan[251] veya gebe

kadınlarda[252] artmış VTE riski ile ilişkili görülmemektedir. Her ne kadar daha eski çalışmalarda hiperhomosisteineminin VTE'nin bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olsa da, uluslararası çalışmalarının derlendiği bir metaanalizde, veriler yüksek homosistein düzeylerinin zayıf bir VTE risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu metaanalizde MTHFR polimorfizmi ile tromboz riskinde anlamlı ve 1,15-1,6 katlık hafif bir artış saptamışlardır[253]. Hiperhomosisteineminin tromboemboli ile olan zayıf bağlantısının, gebelikte homosistein düzeylerinin fizyolojik olarak azalması ve yaygın prenatal folik asit kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir[225]. Çalışmalarda ayrıca veriler MTHFR mutasyonlarının preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) veya dekolman plasenta ile herhangi bir korelasyonun olmadığını göstermektedir[254] [255]. ACOG, açlık homosistein düzeylerinin ölçümü için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmış ve VTE değerlendirmesinde MTHFR polimorfiziminin değerlendirilmesi önermemektedir[211].

2.7.1.7. Diğer Trombofil Mutasyonları

Faktör V genindeki alternatif mutasyonlar, PAI-1 genindeki bir promotör mutasyon, protein Z eksikliği ve çeşitli pıhtılaşma faktörü genlerindeki aktivite artırıcı mutasyonlar dahil olmak üzere çeşitli başka trombofililer tanımlanmıştır. Z proteini, faktör Xa'nın inaktivasyonunda bir kofaktör olarak görev yapan, K vitaminine bağımlı bir proteindir. Araştırmalar düşük protein Z düzeylerinin gebe olmayan hastalarda yüksek tromboembolizm riski ile ilişkili olduğunu ve zayıf gebelik sonuçlarının patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir[256]. Benzer şekilde, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1), fibrinolizin önemli bir düzenleyicisidir. Gen promotöründeki bazı polimorfizimler, VTE riskinde hafif artış ile ilişkilendirilmiştir.

Çok az bağımsız VTE riski oluşturmuş gibi görünseler de, bu trombofililer, diğer trombofililer ile birlikte kalıtıldığında, VTE riskini arttırabilir. Bununla birlikte, ACOG taramayı önerecek kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır[211].

2.7.2. Edinsel Trombofililer

Edinilmiş hiperkoagulabil durumların örnekleri arasında antifosfolipid sendromu (AFS), heparine bağımlı trombositopeni ve kanser bulunur.

2.7.2.1. Antifosfolipid sendromu (AFS)

Antifosfolipid sendromu, fosfolipidlere karşı oluşan otoantikörlerin varlığında tromboza bağlı klinik tabloların veya olumsuz obstetrik sonuçların ortaya çıkması ile karakterize, en sık görülen edinsel bir trombofilidir[257]. Plazmada, hücre ve organel membranlarının ana lipit bileşenleri olan fosfolipitlere nonkovalent bağlanan proteinler vardır. Antifosfolipid antikörleri, bu fosfolipidlere veya fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı oluşturulur[258]. Bu antikor grubu, tek başına veya kombinasyon halinde IgG, IgM ve IgA sınıflarından olabilir. Antifosfolipid antikörleri en çok SLE, diğer bağ dokusu hastalıkları ve AFS ile birlikte görülse de normal kadın ve erkeklerin az bir kısmı da bu antikörlerin düşük seviyelerine sahip olabilir. Otoantikör üretimi için uyarıcı belirsizdir, ancak muhtemelen geçirilmiş bir enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Patofizyolojiye, çeşitli prokoagülanların aktivasyonu, doğal antikoagülanların inaktivasyonu, kompleman aktivasyonu veya sinsitiyotrofoblast differansiasyonunun inhibisyonu aracılık edebilir[259]. Klinik olarak, bütün bunlar arteriyel veya venöz trombozlara veya gebelik morbiditesine yol açar. Hemen hemen her organ sistemi etkilenebilir[260].

AFS tanısı için 1999 yılında Sapporo sınıflaması ortaya konulmuş ve daha sonra 2004 yılında Sydney kriterleri olarak güncelleştirilmiştir[261]. Tanı klinik özelliklerin ve laboratuvar bulgularının kombinasyonuna dayanır, en az 1 klinik ve 1 laboratuvar bulgunun birarada bulunması gerekir. Arteriyel, venöz veya kapiller tromboz vücudun herhangi bir damarında olabilir (koroner, iliak, retina, serebral, mesenterik vb) ve buna bağlı olarak da farklı klinik tablolar (inme, anjina, trombotik pankreatit, barsak perforasyonu, derin ven trombozu, pulmoner emboli vb) ortaya çıkabilir. Kötü obstetrik sonuçlar ise ön planda plasenta yetmezliği ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgilidir. 10. hafta veya sonrasında başka şekilde açıklanamayan en az bir adet fetal kayıp, 10. haftadan önce en az üç ardışık spontan gebelik kaybı veya 34. haftadan önce eklampsi, ağır preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle en az bir adet preterm doğum obstetrik kriterlerdir. Yukarıdaki klinik kriterlerden biri, tromboz veya obstetrik, karşılandığında antifosfolipid antikörleri (AFA) test edilmelidir: Lupus antikoagülanı, (LAC), antikardiyolipin (ACA) immünoglobulin G ve M (IgG ve IgM) antikörleri ve anti β 2-glikoprotein I IgG ve IgM antikörleri. Bu laboratuvar testlerinden herhangi biri pozitifse, 12 hafta sonra bir doğrulama testi yapılır. Serum veya plazmada en az 12 hafta ara ile 2 ayrı ölçümde de pozitif tespit edilmelidir[202]. Normal erişkinlerin yaklaşık %5'inde

nonspesifik düşük seviyelerde AFA tespit edilir[262]. 37 normal gebe ile yapılan ilk çalışmada, %0,3 LAC ve %2,2 IgM veya IgG ACA antikorlarının yüksek konsantrasyonlarda olduğunu bildirilmiştir[263]. Daha sonraki araştırmalar da bunu doğrulamıştır ve yaklaşık toplam 4000 normal gebelikte ortalama %4.7 antifosfolipid antikorları prevalansı saptanmıştır. Bu değer, gebe olmayanlarınkine benzerdir[264].

AFS ile ilişkili en yaygın ve ciddi komplikasyon venöz tromboz ve arteriyel trombozdur. Trombotik olayların çoğu (%65-70) venözdür. Venöz trombozlu tüm hastaların yaklaşık %2'si lupus antikoagülan antikorları için pozitifdir[265]. En sık venöz tromboz bölgesi alt ekstremitelerde olsa da, vücuttaki hemen hemen tüm venlerde tromboz görülebilir ve olağandışı yerlerdeki özellikle AFS tanısını düşündürmelidir[266]. 147 katılımcıdan oluşan retrospektif bir kohort çalışması, antifosfolipid sendromlu tedavi edilmemiş hastalarda yılda %25'lik bir tromboz rekürens oranı bulmuş, ancak aynı zamanda antikoagülasyon ile rekürensini en aza indirilebileceğini göstermiştir[267].

Antifosfolipid sendromlu kadınlarda, genel popülasyonda % 0,025-0,10 arasında olan tromboz riski gebelik süresince anlamlı şekilde artar. Büyük bir kohort çalışmasında, AFS'li kadınlarda trombotik olayların yaklaşık %25'i gebelik veya puerperiumda görülür[268]. Bu bulgular prospektif çalışmalarla, AFS'li kadınların gebelik veya puerperium sırasında %5-12 tromboz riski taşıdığı şeklinde doğrulandı[265] [269, 270].

Arteriyel tromboz da antifosfolipid antikorları ile de ilişkilidir ve retinal, subklavyen, dijital veya brakial arterler gibi atipik bölgelerde oluşabilir. İnme, arteriyel oklüzyonun en yaygın sonucudur, en sık tutulan damar orta serebral arterdir. Geçici iskemik ataklar ve amarozis fugaks da antifosfolipid antikorları ile ilişkilidir[268]. Antifosfolipid antikorları, 50 yaşından küçük, inme geçiren bireylerin %4-6'sında bulunur. Koroner tıkanıklıklar da bildirilmiştir[265]. Hem venöz hem de arteriyel tromboz ve/veya tromboembolizm riski, LAC aktivitesi pozitif olanlarda, orta veya yüksek düzeyde ACA olanlarda ve üç aPL pozitifliği olan kişilerde artmıştır. Tromboz öyküsü olan AFS'li kadınlar, sadece obstetrik ilişkili AFS'li hastalardan daha yüksek gebelik komplikasyon ve fetal kayıp oranına sahip olabilir[271].

Otoimmün trombositopeni, AFS'li bireylerin %40-50'sinde görülür. Antifosfolipid antikorları ile ilişkili trombositopeni, ilgili trombosit antijenlerinin AFS ve ITP'de farklı olmasına rağmen, ITP'den ayırt etmek son derece zordur[265].

Santral sinir sistemi tutulumu en belirgin klinik bulgulardan biridir. Serebrovasküler arteriyel ve venöz trombotik olaylara ek olarak, psikiyatrik sorunlar ve hatta multipl skleroz olabilir[272]. Renovasküler tutulum, lupus nefritinden ayırt edilmesi zor olabilen böbrek yetmezliğine yol açabilir[273]. Periferik ve visseral trombozlar da görülebilir. Bir çalışmada, mezenter iskemi ardından spontan çekal perforasyon gelişen bir lohusa rapor edilmiştir[274]. Ayrıca, otoimmün hemolitik anemi, livedo retikularis, kutanöz ülserler, chorea gravidarum, multi-infarıtlı demans ve transvers miyelit dahil olmak üzere çok çeşitli tıbbi durumlar antifosfolipid antikoru ile ilişkilendirilmiştir[265]. Bu hastaların küçük bir kısmında progresif tromboz ve multiorgan yetmezliği ile karakterize katastrofik antifosfolipid antikor sendromu (CAPS) veya Asherson sendromu gelişir. Bu, aynı anda üç veya daha fazla organ sistemini veya dokusunu etkileyen hızlı bir şekilde ilerleyen tromboembolik bir hastalık olarak tanımlanır[275].

Obstetrik komplikasyonlar tekrarlayan gebelik kaybı ve plasental disfonksiyonundan kaynaklanan fetal gelişim kısıtlılığı, ölü doğum, preeklampsi ve preterm doğumu içerir. Aspirin, antikoagülasyon tedavisi ve yakın izlem ile canlı doğum oranları %70'e kadar arttırmıştır[275]. Tedavi edilmediğinde AFS'li kadınlarda gebelik kaybı oldukça yaygındır. Ancak tedaviyle bile tekrarlayan gebelik kaybı oranları %20-30'da kalmaktadır[276].

Antifosfolipid antikoru bağı gebelik kayıplarının büyük bir kısmı fetal dönemde (10 haftadan büyük) ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu gebelik yaşlarındaki fetal ölümler, genel popülasyondaki 10 haftadan küçük tüm gebelik kayıplarının sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır[265]. Antifosfolipid antikoru olan 76 kadından oluşan bir kohort çalışmasında, antifosfolipid antikoru olmayan kadınlarda %10, olanlarda %50 fetal dönemde gebelik kaybı, antifosfolipid antikoru olmayan kadınlarda %24, olanlarda %84 en az bir fetal ölüm saptanmıştır[277].

Her ne kadar antifosfolipid antikoru sporadik embriyonik gebelik kaybıyla ilişkili olmasa da, bunlar tekrarlayan embriyonik veya fetal kayıp veya her ikisi ile de ilişkilendirilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda, tekrarlayan spontan gebelik kaybı olan kadınlarda kontrollerden daha fazla oranda pozitif antifosfolipid antikoru saptanmıştır[265]. Çoğu çalışma, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların %5-20'sinde

antifosfolipid antikorları için pozitif test sonuçları rapor etse de, AFS tanısı için mevcut uluslararası kriterleri karşılayıp karşılamadığı konusunda fikir birliği yoktur[278].

Preeklampsi, AFS ile ilişkilidir[269]. Her ne kadar preeklampsili kadınların%11-17'si antifosfolipid antikorları için pozitif testler saptansa da şiddetli preterm (34. gebelik haftasından önce) preeklampsili kadınlarda bu ilişki en güçlüdür. 1000'den fazla kadının prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, antifosfolipid antikorları olan kadınlarda gebelikle indüklenen hipertansiyon riski 5.5 kat ve gebelikle indüklenen şiddetli hipertansiyon riski de 8.1 kat artmış bulundu[279]

Fetal gelişim kısıtlılığı AFS'li kadınlarda daha sık görülür, çoğu seride %15-30 oranında saptanmıştır[270] [269] [280, 281]. AFS, FGK ile ilişkili olmasına rağmen, tek başına antifosfolipid antikorları ile FGK arasında bağlantı olduğuna dair çelişkili kanıtlar vardır[282]. Bazı çalışmalarda antifosfolipid antikorları ile fetal gelişim kısıtlılığı arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen [283, 284] bu tutarsızlık, bazı kadınların antifosfolipid antikorları için düşük pozitif test sonuçları içermesinden kaynaklanabilir[265, 269, 280, 285].

Primer AFS ile komplike olan 750 gebeliğin sonuçlarının değerlendirildiği PREGNANTS çalışmasında, antikardiyolipin antikorunun en yaygın antifosfolipid antikor olduğu; ancak, sadece antikardiyolipin antikorları veya lupus antikoagülanı ile karşılaştırıldığında anti β 2glikoprotein I antikorlarının en düşük canlı doğum oranı ve en yüksek preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması ve ölü doğum ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada düşük doz aspirin ve profilaktik LMAH ile tedaviye rağmen, canlı doğum şansının üç antikorun hepsinde de sadece %30 olduğunu gözlemlendi[286]. Bu kadınlardan bazıları, SLE'de olduğu gibi, venöz ve arteriyel trombozlar, serebral tromboz, hemolitik anemi, trombositopeni ve pulmoner hipertansiyon için daha yüksek insidansına da sahiptir[265]. LAC-negatif AFS'li 191 kadında yapılan bir çalışmada, ACA ve β 2-glikoprotein I antikorları pozitif olanların, ikisinin de tek başına pozitif olmasının yüksek abortus oranları ile ilişkili bulunmuştur. Daha yüksek antikor titresi olan kadınlar daha olumsuz sonuçlara sahip olma eğilimindedir[287]. Bir çalışmada fetal kayıpla sonuçlanan 309 gebelikte ACA düzeyleri ölçülüp 618 normal gebe ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. 582 ölü doğum ve 1547 canlı doğumun incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında ise, yüksek

ACA ve anti-2-glikoprotein I düzeyleri, ölü doğum için 3-5 kat daha yüksek riskli bulunmuştur[288].

Yenidoğan lupus sendromuna benzer şekilde, AFS'li annelerin yenidoğanlarının %30'unda pasif olarak edinilmiş antifosfolipid antikorlarını gösterilmiştir[289]. Bu çocukların bir grubunda daha yüksek öğrenme güçlüğü oranları bulundu[290]. Başka bir çalışma, perinatal inmeler için dört kat daha fazla risk olduğunu bildirdi[291]. 141 yenidoğanın takip edildiği başka bir çalışmada, preterm doğum oranı %16, düşük doğum ağırlığı oranı %17 ve daha sonra gelişen davranışsal anormallikler %4 olarak bildirilmiş, hiç neonatal trombozu vakası yaşanmamıştır[292]. 26 AFS'li kadının 36 gebeliğini inceleyen 7 yıllık bir çalışmada, tümü neonatal persistan anti-beta-2-glikoprotein-1 IgG antikorları ile ilişkili üç otizm spektrum bozukluğu vakası bildirmiştir[293].

2.8. Kalıtsal Kanama Bozuklukları

Von Willebrand hastalığı (vWH), hemofili A (faktör VIII eksikliği), hemofili B (faktör IX eksikliği), toplumda en sık karşılaşılan faktör eksiklikleri olup geriye kalan faktör eksiklikleri (II (2, protrombin), V (5), VII (7), X (10), XI (11), XII (12) veya XIII(13)) “nadir faktör eksiklikleri” olarak değerlendirilebilir. Çeşitli kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları klinikte kanama ile ilişkilidir. Ancak obstetrik kanama nadiren koagülasyon mekanizmasını kontrol eden bir proteindeki kalıtsal bir defektin sonucudur[294].

2.8.1. Von Willebrand hastalığı (vWH)

En sık görülen kalıtsal kanama bozukluğu olan vWH, kantitatif eksiklikten (tip 1 ve 3) veya von Willebrand faktörünün (vWF) niteliksel bir defektinden (tip 2A, 2B, 2N ve 2M) kaynaklanmaktadır[193]. Klinik olarak, vWH, faktör VIII kompleksi bozukluklarını ve trombosit disfonksiyonunu da içeren, en az 20 fonksiyonel bozukluğu kapsayan heterojen bir gruptur. Prevalansları %1-2 kadar yüksektir[295]. Çoğu von Willebrand varyantı, otozomal dominant kalıtılır ve tip I ve II en sık görülen tiplerdir. Tip I, von Willebrand varyantlarının %75'ini oluşturur. En ağır formu olan Tip III, fenotipik olarak resesiftir. Kalıtsal von Willebrand hastalığı kadar yaygın olmamakla birlikte, edinilmiş bozukluklar da tanımlanmıştır. Edinilmiş vWH olgularının çoğu 50 yaşından sonra gelişse de, bazıları gebelikte bildirilmiştir[296].

vWF, faktör VIII kompleksinin bir parçasını oluşturan büyük multimerik bir glikoprotein serisidir. Trombositlerin subendotelyal kollajene adezyonu ve damarın hasarlı bölgesinde primer hemostatik tıkaç oluşumu için esastır. Ayrıca, faktör VIII'in pıhtılaşma özelliklerinin stabilizasyonunda da önemli bir rol oynar. Prokoagülan bileşen, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan antihemofilik faktör veya faktör VIII'dir. Tersine, trombositlerde ve plazmada bulunan von Willebrand prekürsörleri endotel ve megakaryositler tarafından 12. kromozomun üzerindeki otozomal genlerin kontrolü altında sentezlenir. von Willebrand faktör antijeni (vWF:Ag), immünassay yöntemleriyle ölçülen antijenik determinanttır. Semptomatik olgularda genellikle kronik koagülasyon bozukluğunu düşündürecek şekilde kanama kolay morarma, epistaksis, mukozal kanama ve cerrahi dahil travma ile aşırı kanama izlenir. Klasik otozomal dominant formu heterozigot olgularda semptomatiktir. Laboratuvar verilerinde, genellikle uzamış kanama zamanı, uzamış parsiyel tromboplastin zamanı, azalmış vWF antijeni düzeyleri, azalmış immünolojik faktör VIII'in yanı sıra koagülasyon hızlandırma aktivitesi ve etkilenmiş kişilerde trombositlerin çeşitli uyarılara yanıt verememesidir. Normal gebelikte, hem faktör VIII hem de vWF antijeninin maternal düzeyleri birinci ya da ikinci trimesterde artmaya başlar, üçüncü trimesterde başlangıç değerinin %50-60 üstüne çıkar[193]. Düzeyler postpartum 3-7 gün civarında hızlı bir şekilde düşmeye başlar. Üçüncü trimesterde vWH hastalarının %62'sinin vWF aktivitesi, %80,8'inin de FVIII seviyesi normale döner. Tip 2 hastaların %7,7'sinde normal vWF seviyeleri ve hepsinde normal FVIII seviyelerinin olması beklenir. Tip 3 hastaların %92'sinde vWF aktivitesi düşük, %50'sinde ise FVIII düşüktür[32]. Bu nedenle, vWH olan gebelerde uzamış kanama zamanına rağmen, sıklıkla faktör VIII koagülan aktiviteleri ve vWF antijeninin düzeyleri normaldir[297]. vWH olan gebelerde, gebelik sonuçları genellikle iyidir, ancak olguların %50'sinde postpartum kanama görülür. 38 vakalık bir çalışmada abortus, doğum ve puerperyum sırasında olguların dörtte birinde kanama geliştiğini bildirmişlerdir[298]. 84 gebeliğin incelendiği başka bir çalışmada, erken postpartum kanama %20 oranında ve geç postpartum kanama insidansının ise yine %20 olarak tanımlandı[299]. 4067 doğumun incelendiği bir metaanalizde, vWH'li kadınlarda postpartum kanama 10,2 kat daha fazla görülse de preterm doğum, dekolman plasenta, fetal gelişim kısıtlılığı veya intrauterin ölüm riski artmadığı saptanmıştır. Postpartum kanamaya bağlı 5 kat daha fazla transfüzyon riski olan vWH'li 4067 kadından beşi öldü, anne ölüm oranı diğer kadınlardan 10 kat daha fazla saptandı[300]. Olguların çoğu tedavi edilmemiş kadınlarda

düşük vWF seviyeleri ile ilişkiliydi ve peripartum tedavi verilenlerin hiçbirinde kanama meydana gelmemişti. Başka bir çalışmada, 154 kadının 185 doğumu incelendiğinde postpartum kanama riskinin, en düşük faktör seviyesine sahip olanlarda en yüksek olduğu tespit edilmiştir[301]. vWH olan gebelerin 34 doğumunun incelendiği retrospektif bir çalışmada, erken %44, geç postpartum kanama %25 oranla görüldü. Postpartum kanama riski, operatif ve sezaryen doğumlarında sırasıyla %57 ve %64 oranında artmaktadır. Şiddetli postpartum kanama, en sık tip 3'te (%75) ve en az tip 2'de (%7.1) gözlemlendi, ancak postpartum kanama riski, vWF aktivitesinden çok FVIII aktivitesi ile daha yakından ilişkili görünmektedir[302]. vWF düzeyi azalmış 120 kadın ile yapılan başka bir çalışmada, 74 kadında (%62) postpartum kanama bildirildi ve %22'sinde transfüzyon, yoğun bakım veya cerrahi müdahale gerekiyordu[303]. Tüm çalışmalarda vWH'ı olan kadınlarda erken postpartum kanama insidansında artış eğilimi olduğu bulunmuştur.

2.8.2. Hemofili A ve B

Hemofili A, faktör VIII azalması veya bulunmaması ile birlikte seyreden, X'e bağlı resesif geçen bir hastalıktır. Hemofili A'nın insidansı yaklaşık 10.000 canlı erkek doğumunda 1'dir. Heterozigot durumun hastalıktan sorumlu olduğu için erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda nadirdir[304]. Heterozigot kadınlar azalmış faktör VIII düzeylerine sahip olsalar da, neredeyse her zaman, homozigot durum hemofili A için zorunludur. Az sayıda olguda, kadınlarda yeni gelişen bir mutantasyona bağlı olarak spontan hemofili A gelişimi gözlemlenmiştir. Gebeliğe bağlı antikordardan edinilmiş hemofili A, ciddi kanama ile morbiditeye yol açabilir[305].

Hemofili B (*Christmas hastalığı*) ise faktör IX'un ciddi eksikliğinden kaynaklanmaktadır, X'e bağlı resesif geçişlidir ve Hemofili A'nın yaklaşık beşte biri kadar sıklıkta görülmektedir. Klinik özellikler açısından hemofili A ile benzerlik göstermektedir[305].

Obstetrik kanama riski faktör VIII veya faktör IX seviyelerine bağlıdır. Taşıyıcı kadınlarda aktivite ortalama %50 dolayındadır, fakat lyonizasyon (rastgele X kromozomu inaktivasyonu) nedeniyle değişimler olabilmektedir. %10-20'nin altındaki seviyeler kanama riski oluşturur. Seviyeler sıfıra yaklaşırsa, risk çok büyüktür. Şiddetini, plazma faktör seviyeleri yansıtır; hafif %6-30, orta %2-5, şiddetli <%1 olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, gebelik bazı koruma olanakları sunar, normal gebelikte

koagülasyon faktörleri belirgin şekilde artmaktadır. FVIII'deki fizyolojik bir artış, normal gebelik boyunca, üçüncü trimesterde başlangıcında 1.11IU/mL'dan 1.96IU/mL'ye kadar artar. Retrospektif çalışmalar, hemofili A'nın taşıyıcılarında da seviyelerin arttığını, ortalama 0,42IU/mL'den 1,2IU/mL'ye yükseldiğini doğrulamaktadır[306].

Gebelikte hemofili komplikasyonları izlenen kadınlarla ilgili yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu küçük retrospektif çalışmalar hemofili taşıyıcıları arasında postpartum kanama insidansının arttığını doğrulamaktadır. 82 gebelik, 52 doğumu içeren bir çalışmada, iki tanesi masif olmak üzere taşıyıcıların %22'sinde erken ve %11'inde geç postpartum kanama bildirilmiştir[307]. Hemofili B'li kadınlarda beş gebeliği gözden geçirildiği başka bir çalışmada gebeliklerin hepsinde olumlu sonuçlar elde edildi[308]. 65 canlı doğum ile ilgili başka bir çalışmada benzer bir erken postpartum kanama (%19) ve düşük geç postpartum kanama (%2) oranı bildirilmiştir[306]. Etkilenen erkek fetuslarda, doğum sonrası yenidoğanda kanama riski artmaktadır, özellikle sünnet yapılırsa, bu risk belirgindir.

Nadiren, faktör VIII veya IX'e karşı antikorlar elde edilebilir ve yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilir. Hemofili hastaları daha önce aldıkları faktör VIII veya IX tedavileri nedeniyle sıklıkla böyle antikorlar geliştirirler. Tersine, hemofilisi olmayanlarda bu tip antikorların gelişimi nadirdir. Bu durum nadiren puerperyumdaki kadınlarda da saptanmıştır. Belirgin klinik özellik, komplike olmayan bir doğumdan yaklaşık bir hafta sonra, genital sistemde başlayan şiddetli, uzun süreli, tekrarlayan kanamalarıdır. Aktive olmuş parsiyel tromboplastin zamanı belirgin şekilde uzar[309].

2.8.3. Nadir görülen diğer faktör eksiklikleri

II (2, protrombin), V (5), VII (7), X (10), XI (11), XII (12) veya XIII(13) faktörlerinin eksikliği ve fibrinojen anormallikleri de dahil olmak üzere nadir kanama bozuklukları, her biri 500.000 kişide ≤ 1 etkiler.

Faktör XI - plazma tromboplastin öncülü eksikliği Yahudi olmayan nüfusta yaklaşık 1.000.000 kişiden 1'ini etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. Aşkenazi Yahudilerinin yaklaşık %8'i heterozigottur. Homozigotlarda şiddetli hastalık görülürken, heterozigotlarda minör sorunlar görülür[193]. Faktör XI eksikliği olan 17 kadının incelendiği bir çalışmada 41 doğumunun hiçbirinde transfuzyon gereksinimi olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, 34. haftada spontan hemartroz gelişen bir gebe de

tanımlamışlardır[310]. Faktör XI eksikliği olan 11 kadının 29 gebeliğinin incelendiği başka bir çalışmada, vakaların hiçbirinde faktör XI düzeyleri artmadığı, %15'inde erken, %25'inde ise geç postpartum kanama bildirilmiştir[299]. 33 kadının retrospektif incelendiği başka bir çalışmada 105 gebeliğin %70'inde gebeliğin ve doğumun sorunsuz olduğunu, 9 postpartum kanama bildirmişlerdir[311]. 30 kadının değerlendirildiği başka bir çalışmada, 61 gebelik 49 canlı doğum, 8 abortus ve 6 elektif küretajla sonuçlandı. Gebelik öncesi ve üçüncü trimester FXI düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Gebelik öncesi de kanama öyküsü olan dört kadın da dahil olmak üzere yedi kadın arasında beş (%11) primer ve beş (%11) geç postpartum kanama görüldü[312]. 2010'da yapılan derlemede, şiddetli faktör eksikliği olan kadınlarda, faktör XI düzeyleri ile kanama arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır[313]. Faktör XI eksikliği olan annelerden doğan yenidoğanlarda genellikle kanama olmaz ve annede faktör XI eksikliği olması genellikle doğum şekli hakkındaki kararları etkilemez[314]. 372 kadın ile yapılan 27 çalışmanın sistematik derlemesinde ise postpartum kanama oranı %18 olarak bildirildi[315]. 10 yıllık sürede 25 kadının 65 gebeliğinin incelendiği başka bir çalışmada ise erken postpartum kanama oranı %15, ilk trimester abortus oranı da %22 olarak bildirildi. Kalan 51 gebelikten 50'si canlı doğum ile sonuçlandı. FXI eksikliği olan kadınlarda kanama oldukça değişkendir ve Faktör XI düzeyleriyle doğrudan ilişkili olmadığı saptanmıştır[316]. Maternal kanama geçmişinin faktör düzeyine bakılmaksızın postpartum kanama için en iyi belirleyicisidir[193].

Faktör VII eksikliği 500.000 kişiden 1'ini etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. Maternal plazmadaki prokoagülan faktörlerin çoğunun aktivitesi gebelik boyunca arttığı gibi, bu faktörün seviyeleri de gebelikte artar, ancak faktör VII eksikliği olan gebelerdeki artış çok az olabilir. 7 kadının 14 gebeliğinin değerlendiren retrospektif bir çalışmada gebelik süresi boyunca ortalama FVII düzeylerinde 0.33IU/mL'den 0.73IU/mL'ye artış olduğunu gösterilmiştir[317]. 62 kadından 94 canlı doğumu içeren bir derlemede, rekombinant faktör VIIa ile profilaksi yapılması ile yapılmaması arasında postpartum kanama oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Gebelik öncesi kanama öyküsü olmayan 18 hastada postpartum kanama görülmemiştir[318].

Faktör X veya Stuart-Prower faktör eksikliği nadirdir ve otozomal resesif kalıtımla geçer. Faktör X seviyeleri normal gebelikte tipik olarak %50 artar ancak bunun ciddi eksikliği olan hastalar için anlamlı bir fark yaratması muhtemel değildir[298]. Ağır FX

eksikliği olan 11 gebenin değerlendirildiği başka bir retrospektif çalışmada, replasman tedavisine rağmen dokuz postpartum kanama saptanmıştır[319]. Faktör X eksikliği olan 15 kadının incelendiği bir çalışmada, 18'i sağlıklı bir bebekle sonuçlanan 24 gebelik bildirildi[320].

Faktör XIII eksikliği yaklaşık 2.000.000 kişiden 1'inde bulunan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Kontrollü çalışmalar eksiktir ancak tekrarlayan düşük ve dekolman plasenta riskinin arttığını belirtilmiştir[321]. Başka bir sistematik derleme 24 kadında 62 düşük olduğunu bildirmiştir[322]. 127'si abortusla sonuçlanan 63 kadında 192 gebelikten oluşan başka bir derlemede 65 tane 24 hafta üzeri doğumda 16 postpartum kanama bildirilmiştir[323]. Ayrıca faktör XIII eksikliğinin umbilikal kordon kanamasına da neden olduğu bildirilmiştir[324].

Fibrinojen anormallikleri çeşitli kalıtım düzenleri ve fenotipleri ile ortaya çıkar. Disfibrinojenemi otozomal dominant kalıtılır, genellikle, fonksiyonel olarak defektif bir fibrinojenin oluşumunu içerir ve artmış kanama veya tromboz riskiyle ilişkili olabilir. Ailesel hipofibrinojenemi ve bazen afibrinojenemi nadir görülen otozomal resesif bozukluklardır ve kanama ile ilişkilidirler. Bazı durumlarda, her ikisi de bulunur: hipodisfibrinojenemi. Konjenital fibrinojen bozukluğu olan kadınlar, gebelik kaybı, subkoryonik hematoma, dekolman plasenta ve postpartum kanama riskinde artış riski altındadır. Konjenital fibrinojen bozukluğu olan bir bireyde gebelik, yüksek riskli olarak kabul edilir[325]. Fibrinojen infüzyonu ile desteklenen afibrinojenemili bir kadında başarılı bir gebeliğin ilk vakası 1985'te bildirilmiştir[326]. Rutin fibrinojen replasmanından önce, afibrinojenemili kadınlar nadiren başarılı bir gebelik geçirmiştir. Konjenital afibrinojenemili üç kadının dört doğumundan oluşan bir vaka serisi, gebelik boyunca fibrinojen profilaksi ile yönetildiğini bildirdi. Antepartum kanamanın, gebeliğin 5. haftasından önce profilaksiye başlamayan hastalarda kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir[327]. Konjenital afibrinojenemili bir kadının iki gebeliği değerlendiren başka bir çalışmada, kriyopresipitat profilaksisine rağmen 36. haftada renal ve over ven trombozu, periferik plasental infarktler ve dekolman plasental geliştiği bildirilmiştir, postpartum kanama bildirilmemiştir[328]. Disfibrinojenemide ikinci ve üçüncü trimesterde çok sayıda dekolman plasenta vakası bildirilmiştir. Bir vaka raporun, iki ilk trimester abortusu ve dekolman plasenta nedeniyle iki geç fetal kayıptan (25-26 hafta) sonra, gebelik boyunca fibrinojen profilaksisi ile 29 haftada sezaryanla doğum ve sağlıklı bebek elde edildiğini bildirir[329]. Daha fazla veriye ihtiyaç olsa da retrospektif

çalışmalar, afibrinojenemi ve disfibrinojenemi hastalarının, dekolman plasenta riskinde artış riski taşıdığını kuvvetle göstermektedir[193].

Doğum kanama bozukluklarının yönetiminde deneyimli bir merkezde gerçekleştirilmelidir. Yönetim, hemofili hastalarındakine benzer olabilir, ancak bu yaklaşım klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır. Doğumdaki hemostatik zorluklar ve faktör aktivitesinin başlangıç seviyelerine dönmesi nedeniyle, neredeyse her zaman erken ve geç postpartum kanama riski artmıştır. Her iki ebeveynin de genetik defekti taşıdığı biliniyorsa, yenidoğanın test edilmesi gerekir.



3. MATERYAL METOD

Çalışma için İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli onayın alınmasını takiben Kasım 2013 ile Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine herhangi bir şikayet veya kontrol amacıyla başvuru yapmış 18-45 yaş aralığındaki hastalar hastane elektronik veri tabanı sistemi ve hasta arşiv dosyaları kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Gebelik öncesi ve gebelikte tanı alan hematolojik hastalığı olan gebelerin dosyaları tespit edilip inceleme için ayrıldı. İncelemeye, gebelik takibi ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren gebeler dahil edildi. Gebeliğinin nasıl sonlandığını bilmediğimiz ve dosya verileri yetersiz olan hastalar hariç bırakıldı. Ciddi bir halk sağlığı sorunu olan demir eksikliği anemisi toplumumuzda çok sık görüldüğünden çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Kasım 2013 ile Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda muayene olmuş olması
- Gebelik öncesi veya gebelikte tanı alan hematolojik hastalığı olması
- Hastaların son gebeliklerinin İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde sonuçlanmış olması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- Hastanın gebeliğinin başka bir hastanede sonuçlanmış olması
- Demir eksikliği anemisi olması
- <18 yaş
- Çoğul gebelikler
- Preeklampitik gebelikler
- Obstetrik hastalıklara bağlı trombositopeniler (preeklampsi, HELLP, gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı)
- Maternal malignite tanısı olması

Bu hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan 238 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gravida-parite-abortus sayıları, kötü obstetrik öykü durumu, jinekolojik ve obstetrik enfeksiyon varlığı, diyabet, tiroid, kardiyak vb. sistemik hastalık öyküsü ve

ilaç kullanım durumu kaydedildi. Hastaların klinik dosyalarında var olan genel bilgiler, tanı amaçlı yapılmış görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, hastaya uygulanan cerrahi prosedür ve patoloji sonuçları gözden geçirildi. Hematolojik sorunlu gebeler; anemi, polisitemi, trombositopeni, trombositoz, kalıtsal koagülasyon bozuklukları, trombofililer alt başlıklarına göre değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 24.0 istatistik paket programı (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. İstatistiksel incelemelerde; Ki-Kare, Kolmogorov Smirnov testi, Student T test, Mann-Whitney U testi, One Way Anova testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel bağımsız verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Nicel bağımsız veriler için Kolmogorov Smirnov testi uygulandı, homojen dağılan veriler için iki grubun karşılaştırılmasında Student T testi, ikiden fazla grubun fazlasının karşılaştırılmasında One Way Anova testi kullanıldı. Homojen dağılmayan veriler için iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun fazlasının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma) ve medyan range (maximum-minimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerde normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tüm istatistiki karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ 'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun demografik, klinik, obstetrik sonuçları Tablo 5’de verilmiştir. Olguların ortalama anne yaşı $30.00 \pm 4,83$ idi ve en yaşlı anne 43 yaşındayken en genç anne 18 yaşındaydı. Hastaların ortalama değerleri gravida için 2,4 (min-maks 1-12), parite 0,9 (min-maks 0-5), abortus için 0,59 (min-maks 0-10), küretaj için 0,09 (min-maks 0-2) idi. Hastaların %39,9’u nullipar (95), %60,1’i multipar (143) idi. Hastaların vücut kitle indeksi dağılımı incelendiğinde ise ortalama VKİ 28,8 idi ve en yüksek VKİ 47,4 iken en düşük VKİ 18,95 idi.

Gebeliklerin 17’si abortusla (%7,1), 221’i doğum (%92,9) ile sonuçlanmıştır. Hastaların %21,4’ü(51) normal vajinal yolla, %66,8’i(170) sezaryen ile doğum yapmıştır. 3 olguda (%1,2) intrauterin exitus meydana gelmiştir. Olguların doğumdaki ortalama gebelik haftası $37,46 \pm 2,91$ (min-maks 25.6-41.0) idi. Yenidoğan doğum kilosu ortalaması $3171,62 \pm 643,87$ (min-maks 930-4560) idi. 2500 gramın altında 13 (%6.19) yenidoğan vardı. Yenidoğanların birinci dakika APGAR ortalaması $7,22 \pm 1,32$ (min-maks 1-9), beşinci dakika APGAR ortalaması ise $8,43 \pm 1,04$ (min-maks 3-10) idi. Yenidoğanların kordon kan gazı pH ortalaması $7,29 \pm 0,08$ (min-maks 6,70-7,43) idi.

Tablo 5. Gebelerin demografik, klinik, obstetrik sonuçları

	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum Değerler
Yaş	$30,00 \pm 4,83$	18-43
Gravida	$2,54 \pm 1,55$	1-12
Parite	$0,90 \pm 0,95$	0-5
Abortus	$0,59 \pm 1,18$	0-10
Küretaj	$0,09 \pm 0,64$	0-2
VKİ	$28,86 \pm 4,34$	18,95- 47,4
Doğumdaki gebelik haftası	$37,46 \pm 2,91$	25.6-41.0
Doğum ağırlığı	$3171,62 \pm 643,87$	930-4560
APGAR 1. dakika	$7,22 \pm 1,32$	1-9
APGAR 5. dakika	$8,43 \pm 1,04$	3-10
Kordon kan gazı pH	$7,29 \pm 0,08$	6,70-7,43

238 olgudan 66'sı anemi (%27,7), 114'ü trombositopeni (%47,8), 5'i trombositoz (%2,1), 21'i kalıtsal koagulasyon bozukluğu (%8,8), 32'si ise trombofili (%13,4) tanılı idi. Anemi saptanan 66 gebenin 55'inde (%83,33) talasemi minör, 1'inde (%1,51) talasemi majör, 2'sinde (%3,03) talasemi intermedia, 2'sinde (%3,03) alfa talasemi, 1'inde (%1,51) G6PD eksikliği, 2'sinde (%3,03) hemolitik anemi, 2'sinde (%3,03) hereditör sferositoz, 1'inde (%1,51) Fanconi aplastik anemisi tespit edilmiştir. Trombositopeni saptanan 114 gebenin 69'unda (%60,52) ITP, 34'ünde (%29,8) gestasyonel trombositopeni, 6'sında (%5,26) pseudotrombositopeni, 4'ünde (%3,50) Glanzman trombastenisi, 1'inde (%0,87) TTP izlenmiştir. Kalıtsal koagulasyon bozuklukları saptanan 21 gebenin 9'unda (%42,85) faktör VII eksikliği, 5'inde (%23,80) faktör XI eksikliği, 5'inde (%23,80) vWF eksikliği, 2'sinde (%9,52) Hemofili A taşıyıcılığı mevcuttu. Trombofili saptanan 32 gebenin 10'unda (%31,25) MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 6'sında (%18,75) AFS, 5'inde (%15,62) FVL mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) MTHFR mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve protrombin G20210A mutasyonu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu homozigotluğu tespit edilmiştir. Hematolojik hastalıkların tipleri ve sıklıkları Tablo 6'da özetlenmiştir.

238 gebenin 78'inde (%32,8) maternal ek sistemik hastalık mevcutken 160 gebede (%67,2) yoktu. Maternal sistemik hastalıklar göz önüne alındığında hipotiroidi %12,2, sistemik lupus eritematozus %4,2, hepatit B antijeni pozitifliği %2,1, astım %1,7, ailevi Akdeniz ateşi %0,8, hepatit C %0,8, hipertiroidi %0,8, portal hipertansiyon %1,3, splenektomiye bağlı trombositoz %0,8, tüberküloz %0,8, tip 2 DM %0,8, Wilson hastalığı %0,8, Behçet hastalığı %0,4, Crohn hastalığı %0,4, empty sella %0,4, Gilbert hastalığı %0,4, glokom %0,4, kronik hipertansiyon %0,4, kolelithiasis %0,4, multiple sklerozis %0,4, Osler Weber Rendu sendromu %0,4, maternal tek böbrek %0,4, tip 2 DM %0,4 idi. Maternal ek hastalıklar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hematolojik Hastalıkların Tipleri ve Sıklıkları

	Frekans	Yüzde		Frekans	Yüzde						
Anemi	66	27,7	Talasemi minör	55	83,33						
			Talasemi major	1	1,51						
			Talasemi intermedia	2	3,03						
			Alfa talasemi	2	3,03						
			Hemolitik anemi	2	3,03						
			Hereditör sferositoz	2	3,03						
			Fanconi aplastik anemisi	1	1,51						
			G6PD eksikliği	1	1,51						
			Trombositopeni	114	47,8	ITP	69	60,52			
						Gestasyonel trombositopeni	34	29,8			
Pseudotrombositopeni	6	5,26									
Glanzman trombositopenisi	4	3,50									
TTP	1	0,87									
Esansiyel trombositoz	5	100									
Trombositoz	5	2,1	Faktör VII eksikliği	9	42,85						
						Kalıtsal kanama bozuklukları	21	8,8	Faktör XI eksikliği	5	23,80
									vWF eksikliği	5	23,80
									Hemofili A taşıyıcılığı	2	3,03
									MTHFR mutasyonu heterozigotluğu	10	31,25
Trombofili	32	13,4	AFS	6	18,75						
			FVL mutasyonu heterozigotluğu	5	15,62						
			FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu heterozigotluğu	4	12,5						
			MTHFR mutasyonu homozigotluğu	4	12,5						
			FVL mutasyonu homozigotluğu	1	3,12						
			FVL mutasyonu heterozigotluğu ve protrombin G20210A mutasyonu	1	3,12						
			FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu homozigotluğu	1	3,12						

Tablo 7. Ek Hastalık Tablosu

	Frekans	Yüzde
Astım	4	1,6
Behçet hastalığı	1	0,4
Crohn hastalığı	1	0,4
Empty sella	1	0,4
Ailevi akdeniz ateşi	2	0,8
Gilbert hastalığı	1	0,4
Glokom	1	0,4
HbsAg (+) antijen pozitifliği	5	2,1
Hepatit C	2	0,8
Hipertiroidi	2	0,8
Hipotiroidi	29	12,2
Kronik hipertansiyon	1	0,4
Kolelithiasis	1	0,4
Multiple sklerozis	1	0,4
Osler Weber Rendu Sendromu	1	0,4
Portal hipertansiyon	3	1,2
Maternal tek böbrek	1	0,4
SLE	10	4,2
Splenektomiye bağlı trombositoz	2	0,8
Tüberküloz	2	0,8
Tip 1 DM	1	0,4
Tip 2 DM	2	0,8
Vulvar varis	1	0,4
Wilson hastalığı	2	0,8

Gebelik komplikasyonlarını, maternal komplikasyonlar, fetal hematolojik komplikasyonlar ve fetal hematolojik olmayan komplikasyonlar olarak değerlendirdik. 238 gebenin 153'ü (%64,3) gebeliğini komplikasyonsuz tamamlamışken, 85(%36,7) gebelikte farklı gebelik komplikasyonları saptanmıştır. 17 gebelik (%7,1) missed abortus ile sonuçlanmıştır, 17 missed abortusun 6 tanesi 10 hafta üzerinde gerçekleşmiştir. Olgularda 22 GDM (%9,2), 18 preterm doğum (%7,6), 7 derin ven trombozu (%2,9), 6 oligohidroamnios (%2,5), 5 postpartum kanama, (%2,1), 4 erken membran rüptürü (%1,7), 3 IUMF (%1,3), 3 gestasyonel hipertansiyon (%1,3), 2 kolestaz (%0,8), 2 polihidroamnios (%0,8), 2 dekolman plasenta (%0,8), 1 ileus ve ileal dilatasyona bağlı nekroz ve perforasyon (%0,4) görülmüştür. 7 DVT olgusunun 1'inde splenik ven trombozu, 1'inde subklavyen ven trombozu ve pulmoner emboli, 1'inde pulmoner emboli, 1'inde sefalik ven trombozu, 1'inde de sinus ven trombozu vardı. 5 postpartum kanamanın biri sezaryen histerektomi ile sonuçlanmıştır. Maternal komplikasyonlar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Maternal Komplasyonlar

	Frekans	Yüzde
Dekolman plasenta	2	0,8
Preterm doğum	18	7,6
Derin ven trombozu	7	2,9
Erken membran rüptürü	4	1,6
GDM	22	9,2
GHT	3	1,2
IUMF	3	1,2
İleus ve perforasyon	1	0,4
Kolestaz	2	0,8
Missed abortus	17	7,1
Oligohidramnios	6	2,5
Polihidramnios	2	0,8
Postpartum kanama	5	2,1

Yenidoğanların 47'si (%19,4) hematolojik hastalık tanısı almıştır. Bunların 22'si neonatal anemi (%9,2), 1'i (%0,4) neonatal polisitemi ve 24'ü (%10,1) neonatal trombositopenidir. Fetal hematolojik komplikasyonlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Fetal Hematolojik Komplikasyonlar

	Frekans	Yüzde
Neonatal anemi	22	9,2
Nonatal polisitemi	1	0,4
Neonatal trombositopeni	24	10,1

Olguların 23'ünde (%9,7) hematolojik olmayan fetal komplikasyonlar gelişmiştir. 14 makrozomi (%5,9), 3 fetal asidemi (%1,3), 1 Dandy Walker varyant (%0,4), 1 fetal foramen ovale anevrizması (%0,4), 1 mega cisterna magna (%0,4), 1 ventriküler septal defekt (%0,4), 1 torakal spina bifida (%0,4) izlenmiştir. Hematolojik olmayan fetal komplikasyonlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Fetal Komplikasyonlar

	Frekans	Yüzde
Dandy Walker varyant	1	0,4
Fetal asidemi	3	1,3
Fetal foramen ovale anevrizması	1	0,4
Hidrocefali	1	0,4
Makrozomi	14	5,9
Mega cisterna magna	1	0,4
VSD	1	0,4
Torakal spina bifida	1	0,4

Hastalarımızın 180'i (%75,63) gebelik öncesi tanı almışken 58 (%24,3) hastaya gebelik sürecinde tanı konmuştur. Gebelik öncesi ve sürecinde tanı alan hastaların demografik, klinik, obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, gebelik öncesi tanı alan 180 hastanın yaş ortalaması $30,0 \pm 4,993$ iken, gebelik sürecinde tanı alan 58 hastanın yaş

ortalaması $29,93 \pm 4,31$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,895$).

Gebelik öncesi tanı alan 180 hastanın gravida ortalaması $2,63 \pm 1,65$ iken, gebelik sürecinde tanı alan 58 hastanın gravida ortalaması $2,26 \pm 1,11$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,056$).

Gebelik öncesi tanı alan 180 hastanın parite ortalaması $0,93 \pm 0,93$ iken, gebelikte tanı alan 58 hastanın parite ortalaması $0,83 \pm 1,02$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,489$).

Gebelik öncesi tanı alan 180 hastanın abortus sayıları daha yüksek olup ortalama $0,66 \pm 1,30$ iken gebelik sürecinde tanı alan 58 hastanın $0,36 \pm 0,66$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,023$).

Gebelik öncesi tanı alan 180 hastanın VKİ ortalaması $29,08 \pm 4,49$ iken, gebelik sürecinde tanı alan 58 hastanın VKİ ortalaması $28,16 \pm 3,75$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,166$).

Gebeliklerin 17'si abortusla (%7,1), 221'i doğum (%92,9) ile sonuçlanmıştır. 17 abortus öyküsü olan gebenin 16'sı hematolojik hastalık tanısını gebelik öncesi almışken sadece 1'i gebelik sürecinde tanı almıştır, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,0651$).

Doğumla sonuçlanan gebeliklerde, gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alanların ortalama doğum haftası $37,31 \pm 2,87$ iken gebelikte tanı alanların $37,88 \pm 3,03$ 'tür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,20$).

Gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alan 156 hastanın doğum ağırlığı ortalaması $3140 \pm 621,82$ gram iken gebelikte tanı alan 54 hastanın $3261 \pm 702,09$ gramdır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,23$).

Gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alan hastaların 1. ve 5. dakika APGAR'ları ortalaması $7,18 \pm 1,30$ ve $8,42 \pm 0,98$ iken gebelikte tanı alan 53 hastanın $7,34 \pm 1,38$ ve $8,47 \pm 1,21$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,437$, $p=0,738$).

Gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alan hastaların kordon kan gazı pH değeri ortalama $7,28 \pm 0,09$ iken gebelikte tanı alan 52 hastanın $7,31 \pm 0,05$ 'dir. Bu iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,027$). Ancak bu kordon kan gazı pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptansa da laboratuvarımızın normal referans değerleri aralığındadır.

238 olgudan 158'inde gebelik komplikasyonu gelişmemiştir. Gebelik komplikasyonu gelişen 80 hastadan 65'i hematolojik hastalık tanısını gebelik öncesi almışken sadece 15'i gebelik sürecinde tanı almıştır, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,151$).

238 olgudan 191'inde fetal komplikasyon gelişmemiştir. Fetal komplikasyonu gelişen 47 olgudan 37'si hematolojik hastalık tanısını gebelik öncesi almışken 10'u gebelikte tanı almıştır, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,581$).

23 hematolojik hastalık tanısı alan yenidoğanın 15'inin annesi hematolojik hastalık tanısını gebelik öncesi almışken sadece 8'i gebelikte tanı almıştır, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,221$).

238 olgudan 113'ü tedavisiz takip edilmiştir. Tedavi alan 105 olgudan 90'ı hematolojik hastalık tanısını gebelik öncesi almışken sadece 15'i gebelikte tanı almıştır, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,005$).

Gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alanlarda gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da abortus sıklığı daha yüksektir. Ayrıca komplikasyon oranlarında da anlamlı farklılık bulunamamasına karşın tedavi gereksinimi oranı yine gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alanlarda daha yüksektir. Tablo 11'de gebelik öncesi ve sürecinde tanı alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki 238 gebenin 63'ü medikal tedavi (%26,5), 10'u (%4,2) cerrahi tedavi, 32'si (%13,4) ise kan ve kan ürünleri replasman tedavisi almıştır. 133 gebe (%55,9) ise herhangi bir tedavi almamıştır. Medikal tedavi alan 63 hastanın 20'si (%31,74) DMAH, 15'i (%23,07) DMAH ve ASA, 2'si (%3,17) ASA, 2'si (%3,17) DMAH ve IFN, 1'i (%1,58) ASA ve IFN, 4'ü (%6,34) IVIg, 12'si (%19,04) IVIg ve kortikosteroid, 7'si (%11,11) kortikosteroid tedavisi almıştır. Tablo 12'de çalışmamızda verilen tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 11. Gebelik öncesi ve sürecinde hematolojik hastalık tanısı alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

	Gebelik öncesi N=180 (mean ±SD)	Gebelik sürecinde N=58 (mean ±SD)	P
Yaş	30,03±4,99	29,93±4,31	0,895
Gravida	2,63±1,65	2,26±1,11	0,056
Parite	0,93±0,93	0,83±1,02	0,489
Abortus	0,66±1,30	0,36±0,66	0,023
Küretaj	0,10±0,71	0,07±0,31	0,750
VKİ	29,08±4,49	28,16±3,75	0,166
Gebelik Sonucu			0,065
	Abortus	16	1
	Doğum	164	57
Doğumdaki gebelik haftası	37,31±2,87	37,88±3,03	0,200
Doğum ağırlığı	3140,45±621,82	3261,67±702,09	0,234
APGAR 1. dakika	7,18±1,30	7,34±1,38	0,437
APGAR 5. dakika	8,42±0,98	8,47±1,21	0,738
Kordon kan gazı pH	7,28±0,09	7,31±0,05	0,027
Gebelik komplikasyonu			0,151
	Var	65	15
	Yok	115	43
Fetal komplikasyon			0,581
	Var	37	10
	Yok	143	48
Fetal hematolojik komplikasyon			0,221
	Var	15	8
	Yok	165	50
Tedavi			0,005
	Var	90	15
	Yok	90	43

Tablo 12. Tedavi tablosu

	Frekans	Yüzde
ASA	2	0,8
DMAH	20	8,4
DMAH ve ASA	15	6,3
IFN ve ASA	1	0,4
IFN ve DMAH	2	0,8
IVIg	4	1,7
IVIg ve kortikosteroid	6	2,5
IVIg, kortikosteroid ve kan ürünleri replasmanı	6	2,5
Kortikosteroid	7	2,9
Kan ve kan ürünleri replasmanı	32	13,4
Splenektomi	10	4,2

Tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, tedavi alan 105 hastanın yaş ortalamaları $29,99\pm 4,61$ iken, tedavi almayan 133 hastanın yaş ortalamaları $30,02\pm 5,01$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,969$).

Tedavi alan 105 hastanın gravida ve parite ortalamaları sırasıyla $2,38\pm 1,32$ ve $0,92\pm 1,04$ iken, tedavi almayan 133 hastanın gravida ve parite ortalamaları sırasıyla $2,74\pm 1,78$ ve $0,88\pm 0,82$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$, $p=0,69$).

Tedavi alan 105 hastanın abortus sayıları ortalama $0,83\pm 1,47$ iken tedavisiz takip edilen 133 hastanın $0,40\pm 0,85$ 'tir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,009$). Tedavi alan 105 hastanın VKİ ortalamaları $29,89\pm 4,39$ iken, tedavi almayan 133 hastanın VKİ ortalamaları $29,83\pm 4,31$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,912$).

Tedavi alan 105 hastanın gebeliklerinin 11'i (%10,47) abortusla, 94'ü (%89,52) ise doğum ile sonuçlanmıştır. Tedavisiz takip edilen gebeliklerin ise 6'sı abortus, 127'si doğum ile sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,076$).

Tedavi alan hastaların doğumdaki gebelik haftası ortalaması $37,05 \pm 3,23$ iken, tedavi almayan hastaların $37,76 \pm 2,63$ 'tür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,74$).

Tedavi alan hastaların doğum ağırlığı ortalaması $2988 \pm 715,05$ gram iken, tedavi almayan hastaların $3309 \pm 548,85$ gramdır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi alan hastaların kordon kan gazı pH değerleri ortalama $7,28 \pm 0,11$ iken, tedavi almayanların $7,30 \pm 0,05$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$).

Ancak tedavi alan hastaların 1. ve 5. dakika APGAR'ları ortalaması $7,04 \pm 1,47$ ve $8,29 \pm 1,19$ iken, almayan hastaların $7,53 \pm 1,18$ ve $8,53 \pm 0,91$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,104$, $p=0,101$).

Tedavi alan 105 hastanın gebeliklerinin 41'inde çeşitli gebelik komplikasyonları gelişmişken tedavisiz takip edilen 133 gebeliğin 39'unda gebelik komplikasyonu gelişmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,115$).

Tedavi alan 105 olgudan 27'sinde fetal komplikasyonlar gelişmişken tedavisiz takip edilen 133 gebeliğin 20'sinde fetal komplikasyon gelişmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,040$).

Yenidoğan döneminde hematolojik hastalık tanısı alan 23 bebeğin annelerinden 14'ü gebeliğinde herhangi bir tedavi almamışken 9'una farklı tedaviler uygulanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,612$). Tedavi alan ve tedavisiz takip edilen olguların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da tedavi gereksinimi olanlarda abortus sıklığı daha yüksektir. Ayrıca maternal komplikasyon oranlarında da anlamlı farklılık bulunmamasına karşın doğum ağırlığı, kordon kan gazı pH'ı ve fetal komplikasyon oranlarında anlamlı farklılık saptanmıştır. Tablo 13'de tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 13. Tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik, obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi (mean ±SD) N=105	Takip (mean ±SD) N=133	p
Yaş	29,99±4,61	30,02±5,01	0,969
Gravida	2,74±1,78	2,38±1,32	0,070
Parite	0,88±0,82	0,92±1,04	0,690
Abortus	0,83±1,47	0,40±0,85	0,009
Küretaj	0,05±0,21	0,13±0,83	0,340
VKİ	28,89±4,39	28,83±4,31	0,912
Gebelik Sonucu			0,076
	Abortus	11	6
	Doğum	94	127
Doğumdaki gebelik haftası	37,05±3,23	37,76±2,63	0,074
Doğum ağırlığı	2988,28±715,05	3309,13±548,85	0,001
APGAR 1. dakika	7,04±1,47	7,35±1,18	0,104
APGAR 5. dakika	8,29±1,19	8,53±0,91	0,101
Kordon kan gazı pH	7,28±0,11	7,30±0,05	0,002
Gebelik komplikasyonu			0,115
	Var	41	39
	Yok	64	94
Fetal komplikasyon			0,040
	Var	27	20
	Yok	78	113
Fetal hematolojik komplikasyon			0,612
	Var	9	14
	Yok	96	119

Medikal ve cerrahi tedavi alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, medikal tedavi alan 95 hastanın yaş ortalamaları 30,04±4,42 iken, cerrahi tedavi alan 10 hastanın yaş ortalamaları 29,50±6,43'dır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,726).

Medikal tedavi alan 95 hastanın gravida ve parite ortalamaları sırasıyla 2,81±1,81 ve 0,87±0,81 iken, cerrahi tedavi alan 10 hastanın gravida ve parite ortalamaları sırasıyla 2,10±1,28 ve 0,90±0,99'dur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,232, p=0,924).

Medikal tedavi alan 95 hastanın abortus sayıları ortalama $0,89 \pm 1,53$ iken cerrahi tedavi alan 10 hastanın $0,20 \pm 0,42$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,002$).

Medikal tedavi alan 95 hastanın VKİ ortalamaları $29,16 \pm 4,37$ iken, cerrahi tedavi alan 10 hastanın VKİ ortalamaları $26,41 \pm 4,05$ 'tir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,060$).

Medikal tedavi alan 95 hastanın gebeliklerinin 11'i (%10,47) abortusla, 84'ü (%88,42) ise doğum ile sonuçlanmıştır. Cerrahi tedavi edilen hastaların gebeliklerinin 10'u doğum ile sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,25$).

Medikal tedavi alan hastaların doğumdaki gebelik haftası ortalaması $37,15 \pm 3,28$ iken cerrahi tedavi alan 10 hastanın $36,20 \pm 2,72$ olarak saptanmıştır ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,381$).

Medikal tedavi alan hastaların doğum ağırlığı ortalaması $3018,13 \pm 725,02$ gram iken cerrahi tedavi alan hastaların $2682,25 \pm 548,38$ gramdır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,207$).

Medikal tedavi alanların 1. ve 5. dakika APGAR'ları ortalaması $7,05 \pm 1,48$ ve $8,30 \pm 1,20$ iken cerrahi tedavi alanların $7,00 \pm 1,51$ ve $8,25 \pm 1,16$ 'dır. Ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,929$, $p=0,918$).

Medikal tedavi alan hastaların kordon kan gazı pH değeri ortalama $7,28 \pm 0,09$ iken cerrahi tedavi alan hastaların $7,24 \pm 0,20$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,394$).

Medikal tedavi alan 95 hastanın 38'inde çeşitli gebelik komplikasyonları gelişmişken cerrahi olarak tedavi edilen gebelerin 3'ünde gebelik komplikasyonu gelişmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,53$).

Medikal tedavi alan 95 hastanın 24'ünde çeşitli fetal komplikasyonları gelişmişken cerrahi olarak tedavi edilen gebelerin 3'ünde fetal komplikasyon gelişmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,74$).

Yenidoğan döneminde hematolojik hastalık tanısı alan 23 bebeğin annelerinden 8'i gebeliğinde medikal tedavi almışken 1'ine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,86).

Medikal ve cerrahi tedavi alan olguların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da medikal tedavi alanlarda abortus sıklığı daha yüksektir. Ancak maternal ve fetal komplikasyon oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tablo 14'te medikal ve cerrahi tedavi alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 14. Medikal ve cerrahi tedavi alan hastaların demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

		Medikal Tedavi (mean ±SD) N=95	Cerrahi Tedavi (mean ±SD) N=10	p
Yaş		30,04±4,42	29,50±6,43	0,726
Gravida		2,81±1,81	2,10±1,28	0,232
Parite		0,87±0,81	0,90±0,99	0,924
Abortus		0,89±1,53	0,20±0,42	0,002
Küretaj		0,05±0,22	0,00±0,00	0,462
VKİ		29,16±4,37	26,41±4,05	0,060
Gebelik sonucu				0,250
	Abortus	11	0	
	Doğum	84	10	
Doğumdaki gebelik haftası		37,15±3,28	36,20±2,72	0,381
Doğum ağırlığı		3018,13±725,02	2682,25±548,38	0,207
APGAR 1. dakika		7,05±1,48	7,00±1,51	0,929
APGAR 5. dakika		8,30±1,20	8,25±1,16	0,918
Kordon kan gazı pH		7,28±0,09	7,24±0,20	0,394
Gebelik komplikasyonu				0,53
	Var	38	3	
	Yok	57	7	
Fetal komplikasyon				0,74
	Var	24	3	
	Yok	71	7	
Fetal hematolojik komplikasyon				0,86
	Var	8	1	
	Yok	87	9	

Hastalık altgrupları karşılaştırılırken anemiler grup I, trombosit bozuklukları grup II, kalıtsal kanama bozuklukları ve trombofililer de grup III olarak belirlenmiştir. Bu üç grubun demografik, klinik ve obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, grup I'deki 64 hastanın yaş ortalaması $30,00 \pm 5,18$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $30,04 \pm 4,53$ iken grup III'deki 53 hastanın ortalaması $29,92 \pm 5,14$ 'tür. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,980$).

Grup I'deki 64 hastanın gravida sayıları ortalama $2,19 \pm 1,33$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $2,36 \pm 1,13$ iken grup III'deki 53 hastanın ortalaması $3,38 \pm 2,21$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve III arasında ($p=0,03$), grup II ve III arasında ($p=0,07$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Buna göre grup III'deki hastaların gravida sayıları grup I ve grup III'den anlamlı olarak yüksektir.

Grup I'deki hastaların abortus sayıları ortalama $0,36 \pm 0,74$, grup II'dekilerin ortalaması $0,32 \pm 0,68$ iken grup III'dekilerin ortalaması $1,47 \pm 1,90$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve III arasında ($p=0,001$), grup II ve III arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Buna göre grup III'deki hastaların abortus sayıları grup I ve grup III'den anlamlı olarak yüksektir.

Ancak bu üç grubun parite sayıları (sırasıyla grup I için $0,78 \pm 1,01$, grup II için $1,02 \pm 0,97$, grup III için $0,79 \pm 0,81$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,179$).

Grup I'deki 64 hastanın VKİ ortalama $28,80 \pm 3,93$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $28,44 \pm 4,51$ iken grup III'deki 53 hastanın ortalaması $29,88 \pm 4,31$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,0,12$).

Grup I'deki hastaların gebeliklerinin 2'si (%3,12) abortusla, 62'si (%96,87) doğum ile, grup II'dekilerin 5'i (%4,13) abortusla, 116'sı (%95,86) doğum ile, grup III'dekilerin 10'u (%18,86) abortusla, 43'ü (%81,13) doğum ile sonuçlanmıştır. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında grup I ve III arasında, $p = 0,001$, grup II ve III arasında, $p = 0,001$. Buna göre grup III'deki hastaların grup I ve grup II'ye göre missed abortus oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ancak bu üç grubun doğum haftaları ($p=0,69$), doğum ağırlıkları ($p=0,76$), APGAR 1. dakika ($p=0,30$) ve 5. dakikaları ($p=0,35$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca, bu üç grup arasında gebelik komplikasyonları ($p=0,571$), fetal komplikasyonlar ($p=0,195$) ve fetal hematolojik komplikasyonlar ($p=0,111$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Grup I'deki hastaların 54'ü tedavisiz takip edilirken, 10'u tedavi almıştır. Grup II'dekilerin 67'si tedavisiz takip edilirken, 54'ü tedavi almıştır. Grup III'dekilerin 12'si tedavisiz takip edilirken, 41'i tedavi almıştır. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi edilen gebelerden, grup I'dekilerin 7'si medikal tedavi alırken, 3'ü cerrahi tedavi almıştır. Grup II'dekilerin ise 47'si medikal tedavi, 7'si cerrahi tedavi almıştır. Grup III'te tedavi alan 41 gebe de medikal tedavi almıştır. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$).

Bu üç grubun anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında, grup I'deki 64 hastanın hemoglobin değerlerinin ortalaması $9,79\pm 1,36$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $11,59\pm 1,51$, grup III'deki 53 hastanın ortalaması $11,51\pm 1,70$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve III arasında ($p=0,001$), grup I ve III arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Grup I'deki 64 hastanın hematokrit değerlerinin ortalaması $30,28\pm 3,92$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $34,19\pm 4,08$, grup III'deki 53 hastanın ortalaması $34,17\pm 4,42$ olarak saptanmıştır ve bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve III arasında ($p=0,001$), grup I ve III arasında ($P=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Grup I'deki 64 hastanın trombosit değerlerinin ortalaması 240.014 ± 108.905 , grup II'deki 121 hastanın ortalaması 105.276 ± 119.681 , grup III'deki 53 hastanın ortalaması 221.026 ± 80.391 olarak saptanmıştır ve bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve II arasında

($p=0,001$), grup II ve III arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Gruplar arası maternal lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,052$).

Grup I'deki hastaların total bilirubin değerlerinin ortalaması $0,65\pm0,82$ iken grup II'deki hastalarınki $0,40\pm0,32$ ve grup III'dekilerin ortalaması $0,38\pm0,34$ olarak saptanmıştır ve bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,004$). Ancak bu değerler total bilirubin için laboratuvarımızın normal referans değerleri aralığındadır.

Grup I'deki hastaların direkt bilirubin değerlerinin ortalaması $0,29\pm0,64$ iken grup II'deki hastalarınki $0,16\pm0,14$ ve grup III'dekilerin $0,15\pm0,10$ olarak saptanmıştır ve bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,029$). Ancak bu değerler direkt bilirubin için laboratuvarımızın normal referans değerleri aralığındadır.

Gruplar arasında diğer biyokimya parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğan laboratuvar değerlerinde bakıldığında ise, grup I'deki 64 hastanın hemoglobin değerlerinin ortalaması $15,47\pm2,25$, grup II'deki 121 hastanın ortalaması $16,33\pm2,07$, grup III'teki 53 hastanın ortalaması ise $15,47\pm2,27$ 'dir. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,02$). Ayrıca ikili gruplar arasında da grup I ve II arasında ($p=0,076$) anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Ancak yenidoğanın hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri arasında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu üç grubun anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Anemi, trombosit hastalıkları ve kanama-pıhtılaşma bozuklukları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup I (mean \pm SD) N=64	II (mean \pm SD) N=121	III (mean \pm SD) N=53	P
Yaş	30,00 \pm 5,18	30,04 \pm 4,53	29,92 \pm 5,14	0,980
Gravida	2,19 \pm 1,33	2,36 \pm 1,13	3,38 \pm 2,21 ^a	0,001
Parite	0,78 \pm 1,01	1,02 \pm 0,97	0,79 \pm 0,81	0,179
Abortus	0,36 \pm 0,74	0,32 \pm 0,68	1,47 \pm 1,90 ^b	0,001
Küretaj	0,05 \pm 0,27	0,11 \pm 0,84	0,11 \pm 0,37	0,800
VKİ	28,80 \pm 3,93	28,44 \pm 4,51	29,88 \pm 4,31	0,12
Gebelik sonucu				0,001
	Abortus	2	5	10
	Doğum	62	116	43
Doğumdaki gebelik haftası	37,58 \pm 2,61	37,30 \pm 3,11	37,69 \pm 2,80	0,69
Doğum ağırlığı	3119,43 \pm 572,15	3187,30 \pm 634,08	3201,93 \pm 758,54	0,76
APGAR 1. dakika	7,22 \pm 1,40	7,32 \pm 1,22	6,95 \pm 1,44	0,30
APGAR 5. dakika	8,50 \pm 1,01	8,48 \pm 1,02	8,23 \pm 1,13	0,35
Kordon kan gazı pH	7,29 \pm 0,08	7,30 \pm 0,06	7,27 \pm 0,11	0,09
Gebelik komplikasyonu				0,571
	Var	20	39	21
	Yok	44	82	32
Fetal komplikasyon				0,195
	Var	13	28	6
	Yok	51	93	47
Fetal hematolojik komplikasyon				0,111
	Var	2	14	7
	Yok	62	107	46
Tedavi				0,001
	Var	10	54	41
	Yok	54	67	12
Tedavi Şekli				0,070
	Medikal	7	47	41
	Cerrahi	3	7	0

Tamhane, ^a Grup I ve III arasında, p = 0,03, Grup II ve III arasında, p = 0,07

^b Grup I ve III arasında, p = 0,00, Grup II ve III arasında, p = 0,00

Tablo 16. Anemi, trombosit hastalıkları ve kanama-pıhtılaşma bozuklukları altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup I (mean \pm SD) N=64	Grup II (mean \pm SD) N=121	Grup III (mean \pm SD) N=53	P (ANOVA)
Hemoglobin	9,79 \pm 1,36 ^a	11,59 \pm 1,51	11,51 \pm 1,70	0,001
Hematokrit	30,28 \pm 3,92 ^{β}	34,19 \pm 4,08	34,17 \pm 4,42	0,001
Trombosit	240014,06 \pm 108905,88	105276,03 \pm 119681,33 ^{γ}	221026,42 \pm 80391,02	0,001
Lökosit	14774,06 \pm 19371,74	10242,07 \pm 3941,60	11819,62 \pm 10691,56	0,052
Üre	17,28 \pm 6,23	16,75 \pm 5,42	16,85 \pm 6,48	0,841
Kreatinin	0,52 \pm 0,10	0,50 \pm 0,10	0,52 \pm 0,10	0,333
AST	23,30 \pm 19,66	21,16 \pm 21,39	17,44 \pm 5,85	0,233
ALT	15,26 \pm 19,62	18,75 \pm 44,10	13,68 \pm 7,46	0,604
Total bilirubin	0,65 \pm 0,82	0,40 \pm 0,32	0,38 \pm 0,34	0,004
Direkt Bilirubin	0,29 \pm 0,64	0,16 \pm 0,14	0,15 \pm 0,10	0,029
Ürik asit	4,52 \pm 1,57	4,18 \pm 1,05	4,17 \pm 1,17	0,219
LDH	221,65 \pm 53,40	222,04 \pm 74,24	200,53 \pm 47,80	0,480
Yenidoğan hemoglobin	15,47 \pm 2,25 ^{δ}	16,33 \pm 2,07	15,47 \pm 2,27	0,026
Yenidoğan hematokrit	48,94 \pm 7,68	49,12 \pm 6,22	48,21 \pm 7,62	0,881
Yenidoğan trombosit	187266 ,67 \pm 67091,05	197243,66 \pm 88424,73	244330,00 \pm 34277,30	0,190
Yenidoğan lökosit	17360,00 \pm 5956,12	17252,11 \pm 4818,79	17670,00 \pm 5087,03	0,969

Tamhane, ^a Grup I ve II arasında, p = 0,001, Grup I ve III arasında, p = 0,001

^{β} Grup I ve II arasında, p = 0,001, Grup I ve III arasında, p = 0,001

^{γ} Grup I ve II arasında, p = 0,001, Grup II ve III arasında, p = 0,001

^{δ} Grup I ve II arasında, p = 0,076

Trombosit hastalıkları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, trombositopenik 115 hasta ile trombositozu olan 5 hastanın yaş, gravida, parite, abortus sayılarının ve VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombositopenik 115 hastanın gebeliklerinin 4'ü (%3,47) abortusla, 111'i (%96,52) ise doğum ile sonuçlanmıştır. Trombositozu olan gebelerin ise 4'ü doğum ile 1'i abortusla sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$).

Trombositopenik ve trombositozu olan hastalar arasında doğumdaki ortalama gebelik haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR'ları, kordon kan gazı pH değerleri, maternal ve fetal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombositopenisi olan 115 gebenin 48'i (%41,73) tedavi alırken, 67'si (%58,26) tedavisiz takip edilmektedir. Oysa trombositozu olan gebelerin tamamı tedavi almaktadır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,01$).

Trombosit hastalıkları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 17'de verilmiştir.

Trombosit hastalıkları altgruplarının anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında, trombositopenik ve trombositozu olan hastaların hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombositopenik 115 hastanın trombosit değerlerinin ortalaması 93.689 ± 104.889 iken trombositozu olan gebelerinki 378.840 ± 135.983 'tür. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,009$).

Gruplar arasında biyokimya parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğanın hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri ortalamaları açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu iki grubun anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 17. Trombosit hastalıkları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

	Trombositopeni (mean \pm SD) N=115	Trombositoz (mean \pm SD) N=5	p
Yaş	29,92 \pm 4,54	33,20 \pm 3,89	0,116
Gravida	2,35 \pm 1,12	2,00 \pm 0,70	0,495
Parite	1,02 \pm 0,99	0,80 \pm 0,44	0,627
Abortus	0,31 \pm 0,68	0,20 \pm 0,44	0,714
Küretaj	0,11 \pm 0,86	0,00 \pm 0,00	0,772
Gebelik sonucu			0,070
	Abortus	4	1
	Doğum	111	4
Doğumdaki gebelik haftası	37,26 \pm 3,12	39,55 \pm 0,94	0,147
Doğum ağırlığı	3187,21 \pm 613,60	3590,00 \pm 550,15	0,199
APGAR 1. dakika	7,35 \pm 1,22	6,75 \pm 1,25	0,340
APGAR 5. dakika	8,50 \pm 1,03	8,00 \pm 0,81	0,348
Kordon kan gazı pH	7,30 \pm 0,06	7,30 \pm 0,02	0,993
Gebelik komplikasyonu			0,682
	Var	36	2
	Yok	79	3
Fetal komplikasyon			0,368
	Var	26	2
	Yok	89	3
Fetal hematolojik komplikasyon			0,553
	Var	13	1
	Yok	102	4
Tedavi			0,010
	Var	48	5
	Yok	67	0

Tablo 18. Trombosit hastalıklarının altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması

	Trombositopenile (mean \pm SD) N=115	Trombositozlar (mean \pm SD) N=5	p
Hemoglobin	11,57 \pm 1,51	11,60 \pm 1,28	0,973
Hematokrit	34,18 \pm 4,12	34,10 \pm 3,67	0,963
Trombosit	93689,57 \pm 104889,34	378840,00 \pm 135983,35	0,009
Lökosit	10196,43 \pm 3960,00	11000,00 \pm 4111,56	0,658
Üre	16,86 \pm 5,58	17,60 \pm 3,43	0,770
Kreatinin	0,50 \pm 0,10	0,46 \pm 0,09	0,334
AST	21,09 \pm 21,89	21,60 \pm 8,79	0,959
ALT	18,87 \pm 45,22	14,00 \pm 4,89	0,811
Total Bilirubin	0,40 \pm 0,33	0,53 \pm 0,30	0,442
Direkt Bilirubin	0,16 \pm 0,14	0,18 \pm 0,10	0,780
Ürik asit	4,20 \pm 1,06	3,90 \pm 0,55	0,627
LDH	212,52 \pm 59,06	441,00 \pm 54,08	0,101
Yenidoğan hemoglobin	16,40 \pm 2,03	16,37 \pm 2,63	0,978
Yenidoğan hematokrit	49,31 \pm 6,03	50,00 \pm 9,44	0,849
Yenidoğan trombosit	195604,29 \pm 90447,53	183500,00 \pm 50204,58	0,852
Yenidoğan lökosit	17260,00 \pm 4844,88	17250,00 \pm 2474,87	0,998

Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında, trombofilili tanımlı hastaların yaş ortalaması $31,47 \pm 4,78$ iken, kalıtsal kanama bozukluğu olanların $27,52 \pm 4,65$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Buna göre trombofilili tanımlı hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Trombofilili tanımlı 32 hastanın gravida sayıları ortalama $4,28 \pm 2,15$ iken, kalıtsal kanama bozukluğu olan 21 hastanın ortalaması $2,05 \pm 1,56$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre trombofilili tanımlı hastaların gravida sayı ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Parite sayıları karşılaştırıldığında, trombofilili tanımlı hastaların $0,94 \pm 0,84$ iken, kalıtsal kanama bozukluğu olanların $0,57 \pm 0,59$ 'dur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,09$).

Trombofilili tanımlı hastaların abortus sayıları ortalama $2,22 \pm 1,96$ iken, kalıtsal kanama bozukluğu olanların $0,33 \pm 1,15$ 'tir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre trombofilili tanımlı hastaların abortus sayı ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Trombofilili tanımlı hastaların VKİ ortalaması $29,23 \pm 3,99$ iken, kalıtsal kanama bozukluğu olanların $31,57 \pm 4,16$ 'dir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,045$). Buna göre kalıtsal kanama bozukluğu hastaların VKİ ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Trombofilili tanımlı 32 gebeliğin 8'i (%25) abortusla, 24'ü (%75) ise doğum ile sonuçlanmıştır. Kalıtsal kanama bozukluğu olan 21 hastanın gebeliklerinin ise 20'si (%95,23) doğum, 1'i (%4,76) abortusla sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,055$).

Trombofilili tanımlı gebelerin doğum haftası ortalaması $36,44 \pm 3,28$ iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarınki $38,85 \pm 1,60$ 'tir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,004$). Buna göre kalıtsal kanama bozukluğu hastaların doğum haftası ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Trombofilili tanımlı gebelerin doğum ağırlığı ortalaması $2927 \pm 933,29$ gram iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarınki $3460 \pm 460,47$ gramdır. Bu iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,022$). Buna göre kalıtsal kanama bozukluğu hastaların doğum ağırlığı ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ancak trombofili tanılı ve kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalar arasında 1. ve 5. dakika APGAR'ları ve kordon kan gazı pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombofili tanılı 32 gebenin 18'inde (%56,25) çeşitli gebelik komplikasyonları gelişmişken kalıtsal kanama bozukluğu olan 21 gebenin ise 3'ünde (%14,28) gebelik komplikasyonu gelişmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,02$). Buna göre trombofili tanılı gebelerde gebelik komplikasyonları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Ancak fetal komplikasyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombofili tanılı 32 gebenin 31'i (%96,87) tedavi almış, 1'i (%3,12) ise tedavisiz takip edilmiştir. Kalıtsal kanama bozukluğu olan 21 gebenin ise 11'i (%52,38) tedavi almış, 10'u (%47,61) tedavisiz takip edilmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre trombofili tanılı hastaların tedavi alma oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının demografik, klinik ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 19'de verilmiştir.

Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçlarının karşılaştırıldığında, trombofili tanılı hastaların hemoglobin değerlerinin ortalaması $12,11\pm 1,36$ iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarınki $11,10\pm 1,67$ 'dur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,019$). Buna göre kalıtsal kanama bozukluğu hastaların hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Trombofili tanılı hastaların hematokrit değerlerinin ortalaması $35,55\pm 3,47$ iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarınki $33,19\pm 4,66$ 'dur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,040$). Buna göre kalıtsal kanama bozukluğu hastaların hematokrit değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Ancak iki grubun trombosit ve lökosit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Trombofilili tanılı hastaların ALT değerlerinin ortalaması 15,18 iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarinki 10,82'dir ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,029$). Ancak bu değerler ALT için laboratuvarımızın normal referans değerleri aralığındadır.

Trombofilili tanılı hastaların LDH değerlerinin ortalaması 175,70 iken kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarinki 226,33'tür. Ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,015$). Ancak bu değerler LDH için laboratuvarımızın normal referans değerler aralığındadır.

Gruplar arasında diğer biyokimya parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ancak yenidoğanın hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri ortalamaları açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu iki grubun anne ve yenidoğan laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 20'de verilmiştir.

Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgrupları karşılaştırıldığında, trombofilili tanılı hastaların gravida ve abortus sayıları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır. Gebelikler daha erken haftada, daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerle sonuçlanmaktadır. Ayrıca gebelik komplikasyon oranı da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ayrıca trombofililerde tedavi gereksinimi de daha fazladır. Özetle, trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgrupları karşılaştırıldığında, trombofililerin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 19. Trombofililer ve Kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının demografik, klinik, obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

	Trombofililer (mean ±SD) N=32	Kalıtsal kanama bozuklukları (mean ±SD) N=21	p
Yaş	31,47 ±4,78	27,52 ± 4,65	0,005
Gravida	4,28 ±2,15	2,05 ±1,56	0,000
Parite	0,94 ±0,84	0,57 ±0,59	0,090
Abortus	2,22 ±1,96	0,33 ±1,15	0,000
Küretaj	0,13 ±0,33	0,10 ±0,43	0,781
VKİ	29,23 ±3,99	31,57 ±4,16	0,045
Gebelik sonucu			0,055
	Abortus	8	1
	Doğum	24	20
Doğumdaki gebelik haftası	36,44 ±3,28	38,85 ±1,60	0,004
Doğum ağırlığı	2927,08 ±933,29	3460,24 ±460,47	0,022
APGAR 1. dakika	6,87 ±1,66	7,05 ±1,20	0,688
APGAR 5. dakika	8,13 ±1,32	8,33 ±0,91	0,561
Kordon kan gazı pH	7,27 ±0,06	7,26 ±0,14	0,702
Gebelik komplikasyonu			0,020
	Var	18	3
	Yok	14	18
Fetal komplikasyon			0,521
	Var	5	2
	Yok	27	19
Fetal hematolojik komplikasyon			0,309
	Var	3	4
	Yok	29	17
Tedavi			0,001
	Var	31	11
	Yok	1	10

Tablo 20. Trombofililer ve kalıtsal kanama bozuklukları altgruplarının anne ve bebek laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Trombofililer (mean ±SD) N=32	Kalıtsal kanama bozuklukları (mean ±SD) N=21	p
Hemoglobin	12,11 ±1,36	11,10 ±1,67	0,019
Hematokrit	35,55 ±3,47	33,19 ±4,66	0,040
Trombosit	221028,13 ±84765,15	206652,38 ±87110,56	0,553
Lökosit	10528,13 ±2845,73	13849,52 ±16650,54	0,272
Üre	16,50 ±6,21	16,43 ±6,62	0,968
Kreatinin	0,51 ±0,10	0,54 ±0,12	0,339
AST	16,94 ±4,25	17,34 ±5,92	0,774
ALT	15,18 ±7,82	10,82 ±5,12	0,029
Total Bilirubin	0,31 ±0,15	0,39 ±0,24	0,167
Direkt Bilirubin	0,13 ±0,06	0,14 ±0,08	0,609
Ürik asit	4,28 ±1,26	4,00 ±1,00	0,445
LDH	175,70 ±40,42	226,33 ±24,32	0,015
Yenidoğan hemoglobin	15,48 ±2,79	15,21 ±1,73	0,730
Yenidoğan hematokrit	47,69 ±9,32	47,17 ±6,27	0,900
Yenidoğan trombosit	256200,00 ±31075,71	232460,00 ± 36409,58	0,300
Yenidoğan lökosit	19080,00 ±4306,04	16260,00 ±5891,77	0,413

5. TARTIŞMA

Hematolojik hastalıklar, reproduktif çağıdaki kadınlar arasında yaygındır, dolayısıyla gebe kadınlarda da sık görülür[330]. Birçok hematolojik hastalık gebelik sırasında gelişebilir veya gebelik ile şiddetlenir. Gebelikteki fizyolojik değişiklikler hematolojik parametreleri değiştirir ve patolojik durumların tanınmasını zorlaştırabilir. Farklı hematolojik bozukluklarla komplike olabilen gebelik, hayatı tehdit eden hematolojik acil durumlara yatkınlık da oluşturabilir. Gebelikte görülen hematolojik hastalık, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi artırabilir[1]. Tersiyer bir merkezde bulunan verilerin gözden geçirilmesinin maternal ve fetal sağlık açısından olumlu olacağı düşüncesi ile 2013-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'nde takip olan ve kliniğimizde doğum yapan gebelerde görülen hematolojik hastalıkları retrospektif olarak gözden geçirdik.

Kliniğimize başvurup takip olan 238 olgudan 66'sı anemi (%27,7), 114'ü trombositopeni (%47,8), 32'si trombofili (%13,4), 21'i kalıtsal koagülasyon bozukluğu (%8,8), 5'i trombositoz (%2,1) tanılı idi. 238 gebenin 221'inin (%92,9) gebeliği doğum ile sonuçlanırken 17 gebelik (%7,1) missed abortus ile sonuçlanmıştır. Doğan bebeklerin 47'si (%19,4) hematolojik hastalık tanısı almıştır. Bunların 22'si neonatal anemi (%9,2), 1'i (%0,4) neonatal polisitemi, 24'ü de (%10,1) neonatal trombositopenidir.

Anemi, gebelikte en sık görülen hematolojik hastalıktır. WHO verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun, dünyadaki gebe kadınların ise yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir. WHO, maternal mortalitenin %20'sine aneminin katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Gebelikte anemi prevalansı farklı kaynaklarda %35-100 arasında bildirilmektedir[3, 40, 331]. 2013'te yapılan sistematik derlemede, Amerika'da anemik gebelerin prevalansı %5.7 iken Gambia'da %75 olarak saptanmıştır. Anemiden etkilenen 56 milyon gebenin çoğu Asya kökenlidir. Küresel olarak anemik gebelerin prevalansı %41.8 dir[332]. Üçüncü dünya ülkelerinde anemi daha yaygın olup daha ciddi seyretmektedir. Hindistan ve çevresindeki ülkelerde gebe kadınlar arasında anemi sıklığı %70-90 arasında bildirilmiştir[333]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda %35 ile %56 arasında değişen değerler bildirilmiştir[334-336]. Türkiye'deki daha yakın tarihli bir çalışmada ise gebelerin %22'sinin anemik olduğu görülmüştür[333]. Demir eksikliği,

gebelikteki aneminin en sık sebebidir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan demir eksikliği anemisinin ülkemizdeki gebelerde prevalansını tespit için yapılan farklı çalışmalarda, bölgesel özellikler ve çalışılan toplumun demografik özelliklerine bağlı olarak %20 ile %50 arasında oranlar bildirilmiştir[337, 338]. Demir eksikliği anemisinin dışlandığı çalışmamızda, anemi saptanan 66 gebenin 55'inde (%83,33) talasemi minör, 1'inde (%1,51) talasemi majör, 2'sinde (%3,03) talasemi intermedia, 2'sinde (%3,03) alfa talasemi, 1'inde (%1,51) G6PD eksikliği, 2'sinde (%3,03) hemolitik anemi, 2'sinde (%3,03) herediter sferositoz, 1'inde (%1,51) Fanconi aplastik anemisi saptanmıştır.

Gebelikte anemiden sonra görülen en sık ikinci hematolojik sorun olan trombositopeni term gebeliklerin %7-12'sini etkiler[135]. En sık neden gestasyonel trombositopeni (yaklaşık %60) iken sık görülen diğer sebepler %22 ile HELLP sendromu ve %11 ile ITP'dir [29]. 6715 gebenin değerlendirildiği bir prospektif çalışmada, 513 (%7,6) trombositopenik hastanın %65,1 gebelik trombositopenisi, %21'ini hipertansiyon ile ilişkili trombositopeniler ve %13,1'ini immün trombositopeni oluşturmuştur[339]. Bir yıllık popülasyon bazlı 4382 gebeliğinin incelendiği başka bir çalışmada saptanan 317 (%7,3) trombositopeninin %74'ü gestasyonel trombositopeni, %21 preeklampsi, %4 ITP nedenlidir[137]. Hipertansif gebelik hastalıklarının dışlandığı çalışmamızda ise trombositopeni saptanan 114 gebenin 69'unda (%60,52) ITP, 34'ünde (%29,8) gestasyonel trombositopeni, 6'sında (%5,26) pseudotrombositopeni, 4'ünde (%3,50) Glanzman trombositopenisi, 1'inde (%0,87) TTP saptanmıştır.

WHO verilerine göre esansiyel trombositozun tahmini yıllık insidansı 100.000'de 0,65-2,5 kişidir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen kronik myeloproliferatif hastalıktır[340]. Esansiyel trombositozlu kadınlardaki yüksek fetal kayıp oranı nedeniyle, çalışmaların çoğu vaka sayısı az olan retrospektif çalışmalardır[341]. Çalışmamızda gebelik sırasında 5 adet esansiyel trombositoz vakası görülmüştür. Ancak trombositopeniye göre prevalansı oldukça düşük olan bu hematolojik hastalığa dair değerlendirme yapmak için vaka sayımız yetersiz olarak kabul edilmiştir.

Herediter trombofilik hastalıkların toplumda nispeten yaygınlığı ve gebelik sırasında meydana gelen hemostatik değişikliklerin hiperkoagülabiliteye yol açtığı düşünülürse gebelikte tromboembolik olayların daha sık görülmesinin nedeni anlaşılabilir. Herediter trombofililerden en sık (%40-50) görüleni olan Faktör V Leiden mutasyonunun, Avrupa popülasyonlarındaki prevalansı yaklaşık %5'tir. 4047 hastadan

oluşan prospektif bir çalışmada Avrupa kökenli Amerikalıların %3-15'inde, Afrika kökenli Amerikalıların %3'ünde FVL mutasyonu saptanmıştır. Afrikalı siyahlarda ve Asyalılarda ise hemen hemen yoktur. [137] 1690 kişilik başka bir çalışmada FVL prevalansı Avrupalılarda %4,4, Yunanlılarda %7, Asyalılarda ise %0,6 olarak bulunmuştur[137]. Protrombin G20210A mutasyonu ikinci en sık rastlanan kalıtsal trombofilidir, beyaz popülasyonlarda %1-6 oranında görülmektedir. 9 farklı ülkeden 11 merkezli 5527 kişilik bir çalışmada PGM prevalansı Güney Avrupa'da %3, Kuzey Avrupa'da %1,7 olarak bulunmuştur[137]. Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında ise Denizli bölgesinde 1030 kişinin katıldığı bir çalışmada FVL mutasyonu %8,4, FVL ile MTHFR 667 mutasyonlarının birlikteliği %5,17, FVL ile PGM birlikteliği %4,4, FVL + PGM ve MTHFR 667 her üçünün birlikteliği de % 0,2 olarak saptanmıştır[342]. Avrupa'nın 26 farklı coğrafik bölgesinde 5971 hastayı içeren başka bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu için Türkiye'deki sıklık %9,6 olarak belirtilmiştir[343]. Türkiye'den 110 herediter trombofil tanılı gebenin dahil edildiği başka bir kalıtsal trombofil çalışmasında FVL mutasyonu %25, MTHFR 1298 %43,3, protein C eksikliği ise %36,7 olarak saptanmıştır[344]. Bizim çalışmamızda ise trombofil saptanan 32 gebenin 10'unda (%31,25) MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 6'sinde (%18,75) AFS, 5'inde (%15,62) FVL mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) MTHFR mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve protrombin G20210A mutasyonu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu homozigotluğu görülmüştür. Bu çalışmada diğer Türkiye çalışmasına göre MTHFR mutasyonu (%70) ve faktör V Leiden mutasyonu (%44) sıklığı daha yüksek olup MTHFR mutasyonu diğer çalışmada olduğu gibi en yüksek herediter trombofil nedeni olarak saptanmıştır. Herediter trombofilili hasta sayısının daha az olması bu sonuçları etkilemiş olabilir.

Toplumda en sık karşılaşılan kalıtsal kanama bozuklukları Von Willebrand hastalığı (vWH), hemofili A (faktör VIII eksikliği), hemofili B (faktör IX eksikliği), olup geriye kalan faktör eksiklikleri “nadir faktör eksiklikleri” olarak değerlendirilebilir. Genel popülasyonun %1,3'ünü etkileyen vWH en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur[345]. 2012-2016 arasında ABD'deki hemofili merkezlerine başvuran 14.600 Von Willebrand hastasının 2/3' ü kadındır[295]. İtalya'da yapılan ilk çalışmalarda vWH prevalansı, multietnik 600 kişilik bir çalışmada %1.3, 1281 hastalık başka bir

çalışmada ise 0,82 olarak saptanmıştır[346] [347]. Türkiye’de Ankara, İzmir, Edirne’de yapılan 3 farklı çalışmada vWH prevalansı %0.7, %0.44, %0.9 olarak belirtilmiştir[348]. Tüm dünyada ve tüm ırklarda eşit oranda görülebilen hemofilinin toplumdaki prevalansının yaklaşık 1/10.000 olduğu bildirilmektedir[349]. Dünya Hemofili Federasyonu verilerine göre yaklaşık 500.000 hemofili hastası olduğu tahmin edilmiştir [182]. Yahudi olmayan nüfusta insidansı 1/1.000.000 olan Faktör XI eksikliği Aşkenazi Yahudilerinde ise %8 heterozigot, %0.2-0.5 homozigot olarak görülür. Çok nadir görülen Faktör VII eksikliği ise 500.000 kişiden 1’ini etkiler[350]. Ülkemizde ise Türk Hematoloji Derneği ve 2015 Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye’de 4860 hemofili-A, 878 hemofili-B, 1119 vWH tanılı hasta vardır[351]. Bizim çalışmamızda da kalıtsal koagülasyon bozuklukları saptanan 21 gebenin 9’unda (%42,85) faktör VII eksikliği, 5’inde (%23,80) faktör XI eksikliği, 5’inde (%23,80) vWF eksikliği, 2’sinde (%9,52) Hemofili A taşıyıcılığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nadir görülen faktör eksiklikleri sıklığının yüksek olmasının nedeni tersiyer merkez olmamızdan dolayı, kanama bozukluğu olan gebe ve lohusaların tarafımıza daha sık sevkinden kaynaklanmış olabilir.

Hastalarımızın çoğuna gebelik öncesi tanı konmuştur. Gebelik öncesi tanı alan hastaların abortus sayıları daha yüksek iken gravida ve parite sayıları benzerdir. Ayrıca gebelik öncesi tanı alanlarda gebelik sürecinde tanı alanlara göre komplikasyon oranlarında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen tedavi gereksinimi oranı yüksek bulunmuştur. Muhtemelen gebelik öncesi tanı hastaların hem hematolojik hem de obstetrik açıdan daha sorunlu özgeçmişleri mevcuttur, hematolojik açıdan sorunlar hastaların tedavi alma oranlarını yükseltirken obstetrik açıdan sorunlar kendilerini abortusla göstermiştir.

Hastalarımızın %55,9’u tedavisiz takip edilirken, %26,5’i medikal, %4,2’si cerrahi, %13,2’si kan ve kan ürünleri replasman tedavisi almıştır. Tedavi alan ve almayan hastaların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da tedavi alan hastaların abortus sıklığı daha yüksektir. Tedavi alanların doğum kilosu almayanlara göre düşük saptanmıştır. Tedavi alanlar açısından abortusun yüksekliği ve daha düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmanın nedeni bu hastaların daha ciddi hematolojik ve obstetrik sorunlara maruz kalmasıyla gebelik öncesi tanı olmalarından kaynaklanabilir.

Medikal ve cerrahi tedavi alan olguların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da medikal tedavi alanlarda abortus sıklığı daha yüksektir. Ancak

maternal ve fetal komplikasyon oranlarında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Medikal tedavi alanlar abortusla daha ilişkili olan trombofili hastalıklarına maruzken cerrahi tedavi alanlar abortusla daha az ilişkili olan anemi ve trombositopeni hastalıklarına maruzdur.

İmmun trombositopeninin cerrahi tedavisi için literatüre baktığımızda, 2018 Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzunda, gebelerde tedavisiz takip ile farklı tedavi seçeneklerini karşılaştıran çalışma olmadığını ve tüm verilerin gözlemsel çalışmalara dayandığını belirtmiştir[352]. Splenektomi, sekonder tedavi yöntemidir. Otoimmün trombositopenide trombosit yıkımının ana merkezinin dalak olduğu düşünüldüğü için cerrahi olarak splenektomi uygulanır. Yapılan splenektominin yüksek oranda kalıcı tam remisyona sağladığını gösteren çalışmalar vardır[353-358]. Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzuna göre splenektomi endikasyonu gebeliğin ikinci trimesterinde kanama varlığında $10.000/\mu\text{L}$ 'den düşük trombosit sayısıdır. İlk trimester splenektomi endikasyonu açısından yapılmış az sayıda çalışma vardır. Gerektiğinde, splenektomi tercihen ikinci trimesterde yapılmalıdır, anestezi riski fetus için minimaldir. Ancak splenektomi gebeliğin erken dönemlerinde daha yüksek bir abortus riski ile (%13'e %5) ilişkilidir [358] üçüncü trimesterde büyüyen uterusla cerrahi alana teknik açıdan ulaşım güçlüğü ile ilişkilidir[355].

Gebelik öncesi ITP tanısı olan hastalarla yapılan 5 yıllık prospektif bir çalışmada, gebelikten önce splenektomi olmuş 74 gebe ile medikal tedavi alan 86 hastanın maternal, fetal ve neonatal sonuçları karşılaştırılmıştır. Splenektomi grubunda doğumdaki trombosit sayısı daha yüksek, kanama miktarı ve tedavi ihtiyacı daha azdı. Düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, YDYBÜ ihtiyacı splenektomi grubunda daha az bulunmuştur. Tromboemboli, dekolman plasenta, neonatal ölüm, neonatal trombositopeni açısından ise iki grup arasında fark saptanmamıştır[358]. Bizim çalışmamızda da medikal tedavi alan gebelerin %88,42'i, cerrahi tedavi edilen gebeliklerin ise tamamı doğum ile sonuçlanırken medikal tedavi alanların %11,58'inde abortus gerçekleşmiştir. Yukarıda çalışma ile uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da splenektominin daha etkin olduğu daha iyi maternal ve fetal sonuçlara yol açtığı görülmüştür. Bunun sebebi splenektominin ITP açısından tam kalıcı remisyona yol açması olabilir.

Bizim çalışmamızda, hematolojik hastalık tanısı olan 238 gebenin 153'ü (%64,3) gebeliğini komplikasyonsuz tamamlamışken, 85'inde (%36,7) gebelikte farklı gebelik

komplasyonları saptanmıştır. 17 gebelik (%7,1) missed abortus ile sonuçlanmıştır, 17 missed abortusun 6 tanesi 10 hafta üzerinde gerçekleşmiştir. Olgularda 22 GDM (%9,2), 18 preterm doğum (%7,6), 7 derin ven trombozu (%2,9), 6 oligohidroamnios (%2,5), 5 postpartum kanama, (%2,1), 4 erken membran rüptürü (%1,7), 3 IUHF (%1,3), 3 gestasyonel hipertansiyon (%1,3), 2 kolestaz (%0,8), 2 polihidroamnios (%0,8), 2 dekolman plasenta (%0,8), 1 ileus ve ileal dilatasyona bağlı nekroz ve perforasyon (%0,4) görülmüştür.

26 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, düşük-orta gelirli ülkelerde gebelerin %42,7'sinin anemik olduğu, aneminin düşük doğum ağırlığını 1,31 kat, preterm doğumu 1,63 kat, perinatal mortaliteyi 1,51 kat, neonatal mortaliteyi 2,72 kat arttırdığı saptanmıştır. Aynı metaanalizde maternal aneminin düşük doğum ağırlığının %12'i, preterm doğumun %19'u, perinatal mortalitenin de %18'i ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[359]. 15 yıllık verilerin incelendiği retrospektif bir çalışmada, anemi nedeni ile takip edilen 13.204 gebenin preterm doğum sıklıkları ve doğum ağırlıkları incelenmiş, anemiyi, preterm doğum sıklığı ve düşük doğum ağırlığı açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlemiştir. Fakat kötü perinatal sonuçlar ile ilişki saptanmamıştır[360]. 629 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, anemi saptanan ve saptanmayan gebelerde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm oranları karşılaştırılmış; preterm doğum riski 4 kat, düşük doğum ağırlığı riski 1.9 kat, düşük APGAR skoru oranı 1.8 kat, intrauterin ölüm oranı 3.7 kat fazla bulunmuştur[361]. 609 anemik kadının gebelik sonuçlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ilk trimesterde hemokrit değerinin %34'ün altında olmasının preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini belirgin şekilde arttırdığı saptanmıştır[362]. Türkiye'de maternal aneminin perinatal sonuçlarının incelendiği bir retrospektif çalışmada, anemik hasta grubunda preterm doğum oranı ve YDYBÜ ihtiyacının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirilmiştir[363]. Bizim çalışmamızda anemik hasta grubunda doğumdaki gebelik haftası ortalaması 37,58±2,61, doğum ağırlığı ortalaması 3119,43±572,15, APGAR 1. dakika skoru ortalaması 7,22±1,40, APGAR 5. dakika skoru ortalaması 8,50±1,01 olarak saptanmıştır. Diğer hasta gruplarına göre gebelik hafta ortalaması, doğum ağırlığı ortalaması ve 5. dakika APGAR skoru benzer saptanırken, 1. dakika APGAR skoru kalıtsal kanama bozuklukları ve trombofililer grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durum hematolojik hastalıklar içerisinde anemi grubunun maternal ve fetal komplasyonlar açısından ek bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir. Ancak bu

çalışmada anemisi olmayan kontrol grubumuz bulunmadığından ve aneminin en sık görülen nedeni olan demir eksikliği anemisi çalışma dışı bırakıldığından aneminin maternal ve fetal komplikasyonlar açısından ek bir risk oluşturup oluşturmadığını söylemek mümkün değildir.

İsrail’de yapılan 19 yılı kapsayan 186602 gebeliğin incelendiği bir çalışmada 104 (%0,06) ITP vakası görülmüştür. Bu çalışmada ITP preterm doğum riskini 3,01 kat, perinatal mortaliteyi 3,77 kat arttıran bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır [364]. ITP tanılı 132 gebeliğin sonuçlarının incelendiği İran’da yapılan 10 yıllık bir çalışmada, gebelerin %43,2’si gebelik öncesi ITP tanısı almışken %56,8’i gebelikte tanı almıştır. Gebelik öncesi tanı alanların %27,6’sı, gebelik sürecinde tanı alanların ise %20’si preterm doğum yapmıştır. Totalde preterm doğum %23,3, YDYBÜ ihtiyacı %24,1 olarak belirtilmiştir. Yenidoğanların sadece %16,8’inde neonatal trombositopeni saptanmıştır [365]. Fransa’dan ITP tanılı 62 gebeden oluşan başka bir seride, %14 preterm doğum, %9 düşük doğum ağırlığı, %3 intrapartum kanama, %17 neonatal trombositopeni saptanmıştır [366]. Çin’de 9302 gebeliğin sonuçlarının incelendiği 5 yıllık başka bir çalışmada, şiddetli trombositopenisi olan ($<10000/\mu\text{L}$) 26 kadından (%0,28) 17’si gebelikten önce, 9’u gebelikte tanı almıştır. Bunların 14’ü (%54) ITP tanılıdır. 26 trombositopenik gebeliğin 12’si preterm doğum, 1’i IUMF, 2’si yenidoğan trombositopenisi ile sonuçlanmıştır [367]. Çin’de 140 gebelik ile yapılan başka bir çalışmada, gestasyonel trombositopenili gebelerde %11,3 preterm doğum, %2 neonatal trombositopeni, ITP’li gebelerde %16,7 preterm doğum, %13 neonatal trombositopeni görülmüştür [368]. Türkiye’de yapılan 5 yıllık verilerin incelendiği retrospektif bir çalışmada, 80 trombositopenili gebe ile 80 sağlıklı gebenin maternal ve fetal sonuçları karşılaştırılmıştır. %38,8’i gestasyonel trombositopeni, %8,7’si ITP tanılı trombositopenik gebelerde preterm doğum %47,5, düşük doğum ağırlığı %35 olarak saptanmıştır. Bu oranlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir [369]. Yukarıdaki çalışmalar, gebelik sırasında gözlenen trombositopeninin preterm doğuma ve düşük doğum ağırlığı gibi obstetrik komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir. Ayrıca bu obstetrik komplikasyonların ITP’li hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise trombositopenik hasta grubunda doğumdaki gebelik haftası ortalaması $37,30\pm 3,11$ olup %22’si pretermdir, doğum ağırlığı ortalaması $3187,30\pm 634,08$ olup %2,5’i düşük doğum ağırlıklıdır. Preterm doğum sıklığı trombositopenik gebelerde artmışken düşük doğum ağırlıklı bebek sıklığı normal gibi

gözükmektedir. Bunun muhtemel sebebi çalışmamızda kontrol grubunun bulunmaması, hasta sayısının az olması ve diğer çalışmalara göre daha ciddi prognoza sahip ITP hasta oranının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

1973'ten beri yayınlanan, 10 ve daha fazla hasta içeren maternal ITP serilerinin gözden geçirildiği çalışmada 601 yenidoğanın 72'sinde (%12) şiddetli trombositopeni ($<50.000/\mu\text{L}$) vardı. 6'sında intrakranial kanama gelişti, ancak bunların üçünde ise başlangıç trombosit sayısı $>50.000/\mu\text{L}$ idi[154]. Japonya'da yapılan 88 ITP'li kadının 127 gebeliğindeki sonuçlarını değerlendiren 16 yıllık başka bir çalışmada, neonatal trombositopeni oranı %15,4 olarak belirtilmiştir. Yenidoğanların 10'unda (%8) trombosit sayısı $<50.000/\mu\text{L}$, 3'ünde (%2,3) ise $<20.000/\mu\text{L}$ idi[155]. Kanada'da yapılan 11 yıllık retrospektif bir çalışmada, 119 ITP'li gebelik sonucu incelendiğinde %21,5 intrapartum kanama, %25,2 neonatal trombositopeni, biri intrakranial kanama kaynaklı 2 neonatal ex saptanmıştır[152]. Japonya'da ulusal düzeyde trombositopenik gebelerde yapılan retrospektif başka bir çalışmada, 286 yenidoğanda (%22,4) trombositopeni ($<100.000/\mu\text{L}$) saptanmış, ancak bu olguların yine hiç birinde kafa içi kanama yaşanmamıştır [156]. Ülkemizde yapılan 22 trombositopenik anneden olan 27 yenidoğanın değerlendirildiği başka bir çalışmada 27 yenidoğanın 23'ünde (%85) trombositopeni ($<150.000/\mu\text{L}$), 20'sinde (%74) şiddetli trombositopeni ($<50.000/\mu\text{L}$), bir bebekte intrakranial majör kanama, sekiz bebekte (%29,6) ise ekstrakranial minor kanamalar vardı [157]. Yukarıdaki çalışmalar gebelik sırasında görülen trombositopeninin neonatal trombositopeni ve trombositopeniye bağlı kanama komplikasyonlarına yol açabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda trombositopeni saptanan 114 gebenin 69'unda (%60,52) ITP, 34'ünde (%29,8) gestasyonel trombositopeni mevcut idi. Trombositopenik annelerden doğan yenidoğanların 22'sinde (%19,29) neonatal trombositopeni saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki 114 trombositopenik gebenin %60'ı ITP'li olmasına rağmen neonatal trombositopeni oranı yukarıdaki %100'ü ITP'li gebelerle yapılan çalışmalarındaki oranlara uyumludur.

WHO verilerine göre esansiyel trombositozun tahmini yıllık insidansı 100.000'de 0,65-2,5 kişidir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen kronik myeloproliferatif hastalıktır[340]. Esansiyel trombositozlu kadınlardaki yüksek fetal kayıp oranı nedeniyle, çalışmaların çoğu vaka sayısı az olan retrospektif çalışmalardır[341]. İtalya'da 92 esansiyel trombositozlu kadının 10 yıldaki 122 gebeliğinin retrospektif incelenmesinde,

%75 canlı doğum saptanmışken spontan abortus riski 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur[341]. İtalya'da 19 yılı kapsayan başka bir çalışmada 78 kadının 129 gebeliği incelenmiş, gebeliklerin %44'ünde çeşitli komplikasyonlar (%30 fetal kayıp, %6 FGK, %4 preeklampsi) izlenmiştir[370]. İtalya'da 62 esansiyel trombositozlu kadının 103 gebeliğini inceleyen başka bir çalışmada, canlı doğum oranı %64'ken spontan abortus riski 3,4 kat daha yüksek bulunmuştur[371]. Esansiyel trombositemisi olan 20 kadının 43 gebeliğinin tanımlandığı çalışmada, 16 ilk trimester spontan abortus, 1 tane 22 haftada fetal kayıp, bir adet 33 haftada dekolman plasenta vakası izlenmiştir. 22 gebelik (%52) ise canlı doğum ile sonuçlanmıştır[199]. 16 kadındaki 40 gebeliğin gözden geçirildiği başka bir çalışmada, 15 spontan gebelik kaybı(%38), 2 tane 22-28 hafta arası fetal kayıp ve 3 preeklampsi vakası izlenmiştir. 25 gebelik (%62) ise canlı doğum ile sonuçlanmıştır[200]. 36 kadının 63 gebeliği üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, 38 (%60) doğum ve 20 (%35) ilk trimester spontan abortus saptanmıştır. [201]. Yukarıdaki veriler esansiyel trombositozun erken ve geç gebelik kayıplarına yol açıp, canlı doğum oranını düşürdüğünü göstermektedir. Çalışmamızda gebelik sırasında 5 adet esansiyel trombositoz vakası görülmüştür. Bu hastaların hepsi tedavi sonrası gebeliklerini canlı doğum ile sonuçlandırmıştır. Bu durum tedavi altında gebelik komplikasyonlarının azaldığını düşündürmektedir. Ancak trombositopeniye göre prevalansı oldukça düşük olan bu hematolojik hastalığa dair değerlendirme yapmak için vaka sayımız yetersiz olarak kabul edilmiştir.

Von Willebrand hastalığı olan gebelerde, gebelik sonuçları genellikle iyidir, ancak olguların %50'sinde postpartum kanama görülür. 38 vakalık bir çalışmada gebelik ve lohusalık döneminde olguların dörtte birinde kanama geliştiği bildirilmiştir[298]. vWH'li kadınlara ait 84 gebeliğin incelendiği bir çalışmada, postpartum kanama oranı %20 olarak tanımlanmıştır[299]. 4067 doğumun incelendiği bir metaanalizde, v WH'li kadınlarda postpartum kanama 10,2 kat daha fazla görülse de preterm doğum, dekolman plasenta, fetal gelişim kısıtlılığı veya intrauterin ölüm riskinin artmadığı saptanmıştır. Postpartum kanamaya bağlı 5 kat daha fazla transfüzyon riski ile birlikte 5 tane postpartum kanamaya bağlı maternal ölüm saptanmıştır, anne ölüm oranı postpartum kanaması olmayan kadınlardan 10 kat yüksek bulunmuştur [300]. Başka bir çalışmada, vWH olan 154 kadının 185 doğumu incelendiğinde postpartum kanama riskinin, en düşük faktör seviyesine sahip olanlarda en yüksek olduğu tespit edilmiştir [301]. vWH olan gebelerin 34 doğumunun incelendiği retrospektif bir çalışmada, erken postpartum

kanama %44, geç postpartum kanama ise %25 oranında görülmüştür. Postpartum kanama riski, operatif ve sezaryen doğumda sırasıyla %57 ve %64 olarak bildirilmiştir[302]. vWF düzeyi azalmış 120 kadın ile yapılan başka bir çalışmada, 74 kadında (%62) postpartum kanama bildirildi ve %22'sinde transfüzyon, yoğun bakım veya cerrahi müdahale gerekliliği olmuştur[303]. Tüm çalışmalarda vWH'ı olan kadınlarda erken postpartum kanama insidansında artış eğilimi saptanmıştır.

Gebelikte hemofili komplikasyonları izlenen kadınlarla ilgili yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Ancak küçük retrospektif çalışmalar hemofili taşıyıcıları arasında postpartum kanama insidansının arttığını doğrulamaktadır. 82 gebelik, 52 doğumu içeren bir çalışmada, iki tanesi masif olmak üzere taşıyıcıların %22'sinde erken ve %11'inde geç postpartum kanama bildirilmiştir[307]. Hemofili B'li kadınlardaki beş gebeliğin gözden geçirildiği başka bir çalışmada gebeliklerin hepsinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir[308]. 65 canlı doğum ile ilgili başka bir çalışmada benzer oranda erken postpartum kanama (%19) ile daha düşük geç postpartum kanama (%2) oranı bildirilmiştir[306].

Faktör XI eksikliği olan 17 kadının incelendiği bir çalışmada 41 doğumun hiçbirinde transfüzyon gereksinimi olmadığını bildirilmiştir[310]. Faktör XI eksikliği olan 11 kadının 29 gebeliğinin incelendiği başka bir çalışmada %15 erken, %25 ise geç postpartum kanama bildirilmiştir[299]. 33 kadının retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada 105 gebeliğin %70'inde gebeliğin ve doğumun sorunsuz olduğu görülmüş, 9'unda ise postpartum kanama izlenmiştir[311]. 30 kadının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, 61 gebelik 49 canlı doğum, 8 abortus ve 4 elektif küretajla sonuçlanmıştır. Gebelik öncesi ve gebeliğin üçüncü trimesterinde FXI düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Gebelik öncesinde kanama öyküsü olan dört kadın da dahil olmak üzere yedi kadın arasında beş (%11) erken ve beş (%11) geç postpartum kanama görülmüştür[312]. 372 kadın ile yapılan 27 çalışmanın sistematik derlemesinde ise Faktör XI eksikliği olan gebelerde postpartum kanama oranı %18 olarak bildirilmiştir[315]. 10 yıllık süre içinde Faktör XI eksikliği olan 25 kadının 65 gebeliğinin incelendiği başka bir çalışmada ise erken postpartum kanama oranı %15, ilk trimester abortus oranı da %22 olarak bildirilmiştir. Kalan 51 gebelikten 50'si canlı doğum ile sonuçlanmıştır[324].

Yukarıda kanama bozukluklarına yol açan vWH, hemofililer ve koagülasyon faktör eksiklikleri değerlendirilen çalışmalara göre bu gebelerde postpartum kanama

sıklığının ve buna bağlı tranfüzyon ihtiyacının arttığı kanaati oluşmuştur. Bizim çalışmamızda kalıtsal kanama bozuklukları saptanan 21 gebenin 9'unda (%42,85) faktör VII eksikliği, 5'inde (%23,80) faktör XI eksikliği, 5'inde (%23,80) vWF eksikliği, 2'sinde (%9,52) Hemofili A taşıyıcılığı görülmüştür. Bu hastalarda postpartum kanama 1 hastada(%4,76) gerçekleşmiş olup, 3 hastaya(%14,28) faktör replasmanı, 2 hastaya(%9,52) ise kan ve kan ürünleri replasman tedavisi yapılmıştır. Bu oranlar düşük gözükmemektedir, bunun muhtemel sebebi daha iyi değerlendirme yapmak için hasta sayılarının az olması, hastaların alt gruplara ayrılarak değerlendirilmenin yapılamaması, antenatal dönemde iyi değerlendirme ve gerekli tedavinin yapılmasına bağlı olabilir.

Kalıtsal trombofililer uzun yıllardır birçok çalışmada sadece gebelik ve lohusalıkta artmış tromboembolik hastalık riskiyle değil, aynı zamanda plasentada oluşan trombotik lezyonlar sonucunda artmış fetal kayıp, preeklampsi, dekolman plasenta, ölü doğum ve gelişme geriliği gibi kötü obstetrik sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir[372].

Hereditör trombofili hakkında 15 çalışmayı kapsayan TREATS metaanaliz sonuçları neticesinde, Faktör V Leiden homozigot enzim mutasyonunun erken gebelik kayıpları ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Aynı metanalizde, trombofili ve fetal gelişim kısıtlılığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen toplam 195 olguluk 5 çalışmaya göre homozigot FVL mutasyonunun 4.64 kat, heterozigot FVL mutasyonunun 2.68 kat, heterozigot Protrombin mutasyonunun G20210A 2.92 kat, homozigot MTHFR C677T mutasyonunun ise 1.24 kat fetal gelişim kısıtlılığı riskini arttırdığı saptanmıştır[373]. 1975-2002 yılları arasındaki 31 çalışmanın dahil edildiği başka bir metaanalizde FVL ve protrombin G mutasyonunun gebeliğin erken dönemindeki tekrarlayan fetal kayıp ile ilişkili olduğu, Protein S eksikliğinin ise geç dönemdeki rekürren olmayan fetal kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MTHFR mutasyonlarının, protein C eksikliğinin ve antitrombin III eksikliğinin ise fetal kayıpla ilişkili olmadığı gösterilmiştir[374]. 80 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, MTHFR C677T homozigot olan 30 hastanın, bu enzim mutasyonu olmayan 50 hastayla karşılaştırıldığında, tekrarlayan gebelik kaybı açısından aralarında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir[375]. Avusturya'da yapılan FVL, PGM, MTHFR mutasyonları ile istenmeyen gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı 230 gebelik vaka kontrol çalışmasında, sadece FVL mutasyonu varlığında dekolman plasenta gelişimi riski artmış olarak saptanmıştır[376]. Başka bir çalışmada MTHFR C677T homozigot olan 112 hastanın, bu mutasyonu olmayan ve bir adet sağlıklı

doğumu bulunan 100 hasta ile karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı açısından anlamlı olarak farkın olduğu; buna karşın aynı hasta grubunda FVL ve Protrombin G20210A gen mutasyonu bakıldığında istatistiksel olarak herhangi bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir[377]. 4885 gebe ile yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, FVL ve protrombin G20210A mutasyonu ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki araştırılmış, gebelerin 134'ünde FVL heterozigotluğu, 157'sinde PGM saptanmış, ancak mutasyon saptanan hastalar ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fetal kayıp, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve dekolman plasenta açısından risk artışı saptanmamıştır[227]. 10 çalışmanın dahil edildiği başka bir metaanalizde, düşük doğum ağırlığı riskini FVL 2.7, protrombin G20210A 2,5 kat arttırdığı saptanmıştır[223]. 406 gebenin dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında, düşük doğum ağırlığı riskini FVL 2.58, protrombin G20210A 2,03 kat arttırdığı saptanmıştır[378].

Kanada'da 7343 gebe ile yapılan prospektif bir kohort çalışmada FV Leiden ve G20210A protrombin gen mutasyonları 507 kadında (%6,9) saptanırken, bunların da %11,64'ünde gebelik komplikasyonları geliştiği bildirilmiştir. Mutasyonu olmayan 6836 hastanın ise %11,23'ünde gebelik komplikasyonları meydana gelmiştir. Bu çalışmaya göre çalışılan kalıtsal trombofililer ile fetal kayıplar, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır[379]. Danimarka'da yapılan 2032 vaka ve 1851 kontrolden oluşan çalışmada, FVL mutasyonunun preeklampsi riskini 1,6 kat, fetal gelişim kısıtlılığını 1,4 kat, dekolman plasenta riskini 1,7 kat arttırdığı saptanmıştır. PGM ile obstetrik komplikasyonlar arasında ilişki saptanmamışken, MTHFR'nin preeklampsi riskini 1,3 kat arttırdığı belirtilmiştir[380]. Finlandiya'da yapılan 324 preterm doğum 752 kontrol grubundan oluşan popülasyon bazlı bir çalışmada, FVL mutasyonunun 2,4 kat preterm doğum riskini arttırdığı saptanmıştır[381]. 35 preterm doğum 54 kontrolden oluşan başka bir vaka kontrol çalışmasında ise FVL, PGM, MTHFR C677T mutasyonları ile preterm doğum ilişkisini araştırılmış ve trombofilik polimorfizm ile preterm doğum arasında ilişki saptanmamıştır[382]. Meksika'da yapılan başka bir çalışmada 162 preterm doğumu olan kadında FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T gen mutasyonlarını incelenmiş, kontrol grubuna göre bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir[383].

Türkiye'de yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, preterm doğum yapan 50 kadın, herediter trombofili gen mutasyonları açısından incelenmiş ve kontrol grubuna

göre FVL, protrombin 20210A ve MTHFR mutasyonlarından herhangi birine sahip kadınlarla istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir[384]. Türkiye'den 110 gebenin dahil edildiği başka bir kalıtsal trombofili çalışmasında, trombofili grubu ile kontrol grubu fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir[344]. Türkiye'den başka bir çalışmada ise preterm doğum yapan 98 hasta, herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR ve PGM açısından kontrol grubu hastalarıyla istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. Ancak Faktör V Leiden mutasyonu homozigot olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir[385]. Yukarıdaki çalışmalara göre herediter trombofililer erken kayıplarına, preterm doğuma, düşük doğum ağırlığına yol açabilmektedir. Bu sorunların en bariz olduğu hasta grubu ise homozigot FVL mutasyonudur.

Bizim çalışmamızda trombofili saptanan 32 gebenin 10'unda (%31,25) MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 6'sında (%18,75) AFS, 5'inde (%15,62) FVL mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu heterozigotluğu, 4'ünde (%12,5) MTHFR mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu homozigotluğu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve protrombin G20210A mutasyonu, 1'inde (%3,12) FVL mutasyonu heterozigotluğu ve MTHFR mutasyonu homozigotluğu görülmüştür. Trombofili tanılı hasta grubunda abortus oranı %21,8 (7/32) olup bir hastada (%3,12) 32. gebelik haftasında intrauterin exitus olmuştur. Bu gebelerin doğumdaki gebelik haftası ortalaması $37,69 \pm 2,80$ olup %21,8'i (7/32) pretermdir. Doğum kilosu ortalaması $3201,93 \pm 758,54$ olup %15,62'si (5/32) düşük doğum ağırlıklıdır. 11 tane heterozigot, 1 tane homozigot FVL mutasyonu olan hasta grubunda bir tane (%8,3) abortus, 4 tane (%33,3) preterm doğum, 3 tane (%25) düşük doğum ağırlıklı bebek izlenmiştir. Bu çalışmada da önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, erken gebelik kaybı, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı fetüs sıklığı herediter trombofilili hastalarda artmış görünmektedir. Ancak daha kötü prognoza sahip olduğu bilgisi olan FVL mutasyonu için bu durum gösterilememiştir. Muhtemel sebebi hasta sayısının karşılaştırma yapmak için yetersiz olması ve FVL mutasyonun homozigot değil de heterozigot olmasından kaynaklanabilir.

Venöz tromboz maternal morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasındadır. Trombofilisi olan gebelerde venöz tromboembolinin görülme ihtimalinin artabileceği

bilinmektedir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği olan gebelerde VTE görülme sıklığı sırası ile %3, %1,7 ve %6,6 olarak bildirilmiş ve trombofilik defekt sayısı arttıkça VTE görülme oranının arttığı belirtilmiştir [386]. Hollanda’da 5 yıl süresince 6 farklı klinikte yürütülen peripartum dönemde venöz trombozu olan 285 hasta ile venöz trombozu olmayan (kontrol) 857 hastanın karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmasında, postpartum ilk 6 hafta daha fazla olmak üzere gebelik ve lohusalıkta venöz tromboz riskinin arttığı görülmüş, mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında gebelikle ilişkili venöz tromboz riskinin FVL mutasyonu taşıyıcılarında 52 kat, protrombin G20210A mutasyonu taşıyan kadınlarda ise 31 kat arttığı gösterilmiştir [387]. Hırvatistan’da yapılan 102 VTE’si olan gebe ile yapılan vaka kontrol çalışmasında, VTE’si olan gebelerin %81.2’sinde, kontrol grubundakilerin %52’sinde kalıtsal trombofilik bulunmuştur. FVL mutasyonu; VTE’si olan gebelerin %15.8’inde, kontrol grubundakilerin %7.8’inde, PGM; VTE’si olan gebelerin %5.9’unda, kontrol grubundakilerin %2,9’unda, protein S eksikliği; VTE’si olan gebelerin %21.8’inde, kontrol grubundakilerin %11.8’inde, MTHFR; VTE’si olan gebelerin %19.8’inde, kontrol grubundakilerin %9.8’inde saptanmıştır. FVL, MTHFR, PGM arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Herediter trombofililerin gebelikte komplikasyon riskini 2 ila 10 kat arttırdığını vurgulamışlardır[388]. Türkiye’den 110 gebenin dahil edildiği başka bir çalışmada, venöz tromboz gelişen hasta sayısı trombofilik grupta 7 (%11,7) iken, kontrol grubunda 3 (%6) olarak saptanmış olup her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da hastanın trombofilisinin olmasının venöz tromboz riskini 2,07 kat arttırdığı gösterilmiştir[344]. Bizim çalışmamızda 32 trombofilik vakasında 7 (%21,87) derin ven trombozu gelişti. Bu DVT olgularının 1’inde splenik ven trombozu, 1’inde subklavyen ven trombozu ve pulmoner emboli, 1’inde pulmoner emboli, 1’inde sefalik ven trombozu, 1’inde de sinus ven trombozu vardı. Bizim çalışmamızda derin ven tromboz görülme sıklığının yüksek olmasının nedeni tersiyer merkez olmamızdan dolayı, trombofilik gebe ve lohusaların derin ven trombozu ile komplike olanlarının daha sık başvurmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü yukarıda bahsi geçen tromboz tipleri ve yerleri, daha yakın takip ve daha iyi tedavi gerektiren yoğun bakım ihtiyacı ihtimali yüksek olan trombozlardır.

Özetle, bu çalışmaya göre kalıtsal kanama bozukluğu ve trombofilileri olan gebeler anemik ve trombosit bozukluğu olan gebelere göre gravida ve abortus sayıları yüksek bulunup tedavi gereksinimi daha fazla olmuştur. Trombositozu olan hastaların

hepsi tedavi alırken trombositopenisi bulunan hastaların %41,73'ünün tedavi gereksinimi vardır. Trombofili tanılı hastaların kalıtsal kanama bozukluğu olanlara göre yaşları, gravida ve abortus sayıları daha büyük olup doğum yapanların gebelik haftası daha erken ve doğum kilosu daha azdır. Trombofili tanılı hastaların kalıtsal kanama bozukluğu olanlara göre gebelik komplikasyonları daha sık gelişip daha fazla tedavi gereksinimi olmuştur.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1. 238 olgudan 66'sı anemi (%27,7), 114'ü trombositopeni (%47,8), 5'i trombositoz (%2,1), 21'i kalıtsal koagülasyon bozukluğu (%8,8), 32'si ise trombofili (%13,4) tanıdı. 238 gebenin 221'inin (%92,9) gebeliği doğum ile sonuçlanırken 17 gebelik (%7,1) missed abortus ile sonuçlanmıştır. Doğan bebeklerin 47'si (%19,4) hematolojik hastalık tanısı almıştır. Bunların 22'si neonatal anemi (%9,2), 1'i (%0,4) neonatal polisitemi, 24'ü (%10,1) de neonatal trombositopenidir.
2. Hastalarımızın çoğuna gebelik öncesi tanı konmuştur. Gebelik öncesi tanı alan hastaların abortus sayıları daha yüksek iken gravida ve parite sayıları benzerdir. Ayrıca komplikasyon oranlarında da anlamlı farklılık bulunamamasına karşılık tedavi gereksinimi oranı yine gebelik öncesi hematolojik hastalık tanısı alanlarda daha yüksektir.
3. Hastalarımızın %55,9'u tedavisiz takip edilirken, %26,5'i medikal %4,2'si cerrahi %13,2'si kan ve kan ürünleri replasman tedavisi almıştır. Bu hastaların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da tedavi alan hastaların abortus sıklığı daha yüksektir. Tedavi alanların doğum kilosu almayanlara göre düşük saptanmıştır.
4. Medikal ve cerrahi tedavi alan olguların gravida ve parite sayısında anlamlı farklılık bulunmasa da medikal tedavi alanlarda abortus sıklığı daha yüksektir. Ancak maternal ve fetal komplikasyon oranlarında da anlamlı farklılık saptanmamıştır.
5. Kalıtsal kanama bozukluğu ve trombofilileri olan gebeler anemik ve trombosit bozukluğu olan gebelere göre gravida ve abortus sayıları yüksek bulunup tedavi gereksinimi daha fazla olmuştur.
6. Trombositozu olan hastaların hepsi tedavi alırken trombositopenisi bulunan hastaların %41,73'ünün tedavi gereksinimi vardır.
7. Trombofili tanıdı hastaların kalıtsal kanama bozukluğu olanlara göre yaşları, gravida ve abortus sayıları daha büyük olup doğum yapanların gebelik haftası daha erken ve doğum kilosu daha azdır. Trombofili tanıdı hastaların kalıtsal kanama bozukluğu olanlara göre gebelik komplikasyonları daha sık gelişip daha fazla tedavi gereksinimi olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Townsley, D.M., *Hematologic complications of pregnancy*. Semin Hematol, 2013. **50**(3): p. 222-31.
2. Abbassi-Ghanavati, M., L.G. Greer, and F.G. Cunningham, *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(6): p. 1326-31.
3. *ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 201-7.
4. Hunter, S. and S.C. Robson, *Adaptation of the maternal heart in pregnancy*. Br Heart J, 1992. **68**(6): p. 540-3.
5. Liu, L.X. and Z. Arany, *Maternal cardiac metabolism in pregnancy*. Cardiovasc Res, 2014. **101**(4): p. 545-53.
6. Sun, D., et al., *Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach*. Obstet Gynecol Surv, 2017. **72**(12): p. 730-737.
7. Zeeman, G.G., F.G. Cunningham, and J.A. Pritchard, *The magnitude of hemoconcentration with eclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2009. **28**(2): p. 127-37.
8. Cunningham, F.G., *Williams obstetrics*. 2018.
9. Brown, M.A. and J.A. Whitworth, *The kidney in hypertensive pregnancies--victim and villain*. Am J Kidney Dis, 1992. **20**(5): p. 427-42.
10. Bernstein, I.M., W. Ziegler, and G.J. Badger, *Plasma volume expansion in early pregnancy*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(5 Pt 1): p. 669-72.
11. Huisman, A., et al., *Whole blood viscosity during normal pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1987. **94**(12): p. 1143-9.
12. Faramarzi, B., L.J. Rich, and J. Wu, *Hematological and serum biochemical profile values in pregnant and non-pregnant mares*. Can J Vet Res, 2018. **82**(4): p. 287-293.
13. Larciprete, G., et al., *Body composition during normal pregnancy: reference ranges*. Acta Diabetol, 2003. **40 Suppl 1**: p. S225-32.

14. Whittaker, P.G., S. Macphail, and T. Lind, *Serial hematologic changes and pregnancy outcome*. *Obstet Gynecol*, 1996. **88**(1): p. 33-9.
15. Milman, N., et al., *Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women*. *Eur J Haematol*, 2007. **79**(1): p. 39-46.
16. Sariyildiz, L., *Observed Some Hematological and Metabolic Changes in Pregnancy*. Vol. 4. 2013. 245-248.
17. D'Angelo, D., et al., *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**(10): p. 1-35.
18. Pavord, S., et al., *UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy*. *Br J Haematol*, 2012. **156**(5): p. 588-600.
19. Derso, T., Z. Abera, and A. Tariku, *Magnitude and associated factors of anemia among pregnant women in Dera District: a cross-sectional study in northwest Ethiopia*. *BMC Res Notes*, 2017. **10**(1): p. 359.
20. Lee, A.I. and M.M. Okam, *Anemia in pregnancy*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011. **25**(2): p. 241-59, vii.
21. Goonewardene, M., M. Shehata, and A. Hamad, *Anaemia in pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. **26**(1): p. 3-24.
22. Milman, N., *Iron and pregnancy--a delicate balance*. *Ann Hematol*, 2006. **85**(9): p. 559-65.
23. Liu, J., et al., *Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(14): p. e3150.
24. Hedengran, K.K., et al., *Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency - a prospective cohort study*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. **29**(9): p. 1506-8.
25. McArdle, H.J., L. Gambling, and C. Kennedy, *Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome*. *Proc Nutr Soc*, 2014. **73**(1): p. 9-15.

26. Kaur, S., S. Khan, and A. Nigam, *Hematological profile and pregnancy: a review*. 2017, 2017. **1**(2): p. 3 %J International Journal of Advances in Medicine.
27. Boehlen, F., et al., *Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia*. *Obstet Gynecol*, 1999. **93**(2): p. 169-73.
28. Valera, M.C., et al., *Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy*. *Platelets*, 2010. **21**(8): p. 587-95.
29. Reese, J.A., et al., *Platelet Counts during Pregnancy*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(1): p. 32-43.
30. McLean, K.C., I.M. Bernstein, and K.E. Brummel-Ziedins, *Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. **207**(2): p. 135.e1-6.
31. Sharief, L.T., et al., *Changes in factor XIII level during pregnancy*. *Haemophilia*, 2014. **20**(2): p. e144-8.
32. Sood, S.L., et al., *A prospective study of von Willebrand factor levels and bleeding in pregnant women with type 1 von Willebrand disease*. *Haemophilia*, 2016. **22**(6): p. e562-e564.
33. Cunningham, F.G. and D.B. Nelson, *Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics*. *Obstet Gynecol*, 2015. **126**(5): p. 999-1011.
34. James, A.H., et al., *Characterization of antithrombin levels in pregnancy*. *Thromb Res*, 2014. **134**(3): p. 648-51.
35. Ku, D.H., et al., *Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies*. *Thromb Haemost*, 2003. **90**(6): p. 1074-9.
36. Hellgren, M., *Hemostasis during normal pregnancy and puerperium*. *Semin Thromb Hemost*, 2003. **29**(2): p. 125-30.
37. McLean, E., et al., *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005*. *Public Health Nutr*, 2009. **12**(4): p. 444-54.

38. Berglund, A. and G. Lindmark, *Preconception health and care (PHC)-a strategy for improved maternal and child health*. Ups J Med Sci, 2016. **121**(4): p. 216-221.
39. Mei, Z., et al., *Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(6): p. 1312-20.
40. *CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1989. **38**(22): p. 400-4.
41. Carles, G., et al., *Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(3): p. 794-9.
42. Sifakis, S. and G. Pharmakides, *Anemia in pregnancy*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **900**: p. 125-36.
43. Brabin, B.J., M. Hakimi, and D. Pelletier, *An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality*. J Nutr, 2001. **131**(2s-2): p. 604S-614S; discussion 614S-615S.
44. McCann, J.C. and B.N. Ames, *An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(4): p. 931-45.
45. Stephansson, O., et al., *Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth*. Jama, 2000. **284**(20): p. 2611-7.
46. Ekiz, C., et al., *The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system*. Hematol J, 2005. **5**(7): p. 579-83.
47. Haas, J.D. and T.t. Brownlie, *Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship*. J Nutr, 2001. **131**(2s-2): p. 676S-688S; discussion 688S-690S.
48. Beard, J.L., et al., *Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition*. J Nutr, 2005. **135**(2): p. 267-72.

49. Ren, A., et al., *Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **98**(2): p. 124-8.
50. Zhang, Q., et al., *Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study*. Int J Epidemiol, 2009. **38**(5): p. 1380-9.
51. Lukowski, A.F., et al., *Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory*. Nutr Neurosci, 2010. **13**(2): p. 54-70.
52. Hwalla, N., et al., *The Prevalence of Micronutrient Deficiencies and Inadequacies in the Middle East and Approaches to Interventions*. Nutrients, 2017. **9**(3).
53. Young, I., et al., *Association between Haem and Non-Haem Iron Intake and Serum Ferritin in Healthy Young Women*. Nutrients, 2018. **10**(1).
54. Stevens, G.A., et al., *Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data*. Lancet Glob Health, 2013. **1**(1): p. e16-25.
55. Kozuma, S.J.J., *Approaches to anemia in pregnancy*. 2009. **52**(4): p. 214-218.
56. Peña- Rosas, J.P., et al., *Daily oral iron supplementation during pregnancy*. 2015(7).
57. Organization, W.H., *Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations*. 2014, World Health Organization.
58. Koenig, M.D., et al., *Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy*. Nutrients, 2014. **6**(8): p. 3062-83.
59. Camaschella, C., *Iron-deficiency anemia*. N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1832-43.
60. Organization, W.H., *Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*. 2012: World Health Organization.
61. Breymann, C., et al., *Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label,*

- randomized controlled trial (FER-ASAP)*. J Perinat Med, 2017. **45**(4): p. 443-453.
62. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of chronic disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 1011-23.
 63. Dotters-Katz, S.K., C.A. Grotegut, and R.P. Heine, *The effects of anemia on pregnancy outcome in patients with pyelonephritis*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2013. **2013**: p. 780960.
 64. Campbell, B.A., *Megaloblastic anemia in pregnancy*. Clin Obstet Gynecol, 1995. **38**(3): p. 455-62.
 65. Forges, T., et al., *Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(3): p. 225-38.
 66. Bibbins-Domingo, K., et al., *Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2017. **317**(2): p. 183-189.
 67. *Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(6): p. e279-e290.
 68. Huhta, J.C. and K. Linask, *When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects?* Curr Opin Cardiol, 2015. **30**(1): p. 125-31.
 69. Morkbak, A.L., et al., *Holo transcobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum*. Haematologica, 2007. **92**(12): p. 1711-2.
 70. Stabler, S.P., *Clinical practice. Vitamin B12 deficiency*. N Engl J Med, 2013. **368**(2): p. 149-60.
 71. Parrott, J., et al., *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients*. Surg Obes Relat Dis, 2017. **13**(5): p. 727-741.
 72. Costa, M.M., et al., *Pregnancy after bariatric surgery: Maternal and fetal outcomes of 39 pregnancies and a literature review*. J Obstet Gynaecol Res, 2018. **44**(4): p. 681-690.

73. Hesdorffer, C.S. and D.L. Longo, *Drug-Induced Megaloblastic Anemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(17): p. 1649-58.
74. Neave, L. and M. Scully, *Microangiopathic Hemolytic Anemia in Pregnancy*. Transfus Med Rev, 2018. **32**(4): p. 230-236.
75. Provan, D. and D. Weatherall, *Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia*. Lancet, 2000. **355**(9211): p. 1260-8.
76. Dhingra, S., J.J. Wiener, and H. Jackson, *Management of cold agglutinin immune hemolytic anemia in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 2): p. 485-6.
77. Garratty, G., R.M. Leger, and P.A. Arndt, *Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(1): p. 103-4.
78. Grigoriadis, C., et al., *Alpha-methyldopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy*. Case Rep Obstet Gynecol, 2013. **2013**: p. 150278.
79. Rink, B.D., et al., *Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(2 Pt 2 Suppl 1): p. 471-3.
80. Parker, C., et al., *Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2005. **106**(12): p. 3699-709.
81. Fieni, S., et al., *Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review*. Obstet Gynecol Surv, 2006. **61**(9): p. 593-601.
82. Da Costa, L., et al., *Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders*. Blood Rev, 2013. **27**(4): p. 167-78.
83. Manciu, S., E. Matei, and B. Trandafir, *Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review*. Chirurgia (Bucur), 2017. **112**(2): p. 110-116.
84. Maberry, M.C., et al., *Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis*. Obstet Gynecol, 1992. **79**(5 (Pt 1)): p. 735-8.

85. Celkan, T. and S. Alhaj, *Prenatal diagnosis of hereditary spherocytosis with osmotic fragility test*. Indian Pediatr, 2008. **45**(1): p. 63-4.
86. Wax, J.R., et al., *Pyruvate kinase deficiency complicating pregnancy*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(2 Pt2): p. 553-5.
87. Dolan, L.M., M. Ryan, and J. Moohan, *Pyruvate kinase deficiency in pregnancy complicated by iron overload*. Bjog, 2002. **109**(7): p. 844-6.
88. Mockenhaupt, F.P., et al., *Reduced prevalence of Plasmodium falciparum infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency*. Trop Med Int Health, 2003. **8**(2): p. 118-24.
89. Stalder, M.P., et al., *Aplastic anemia and concomitant autoimmune diseases*. Ann Hematol, 2009. **88**(7): p. 659-65.
90. Lipton, J.M. and S.R. Ellis, *Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(2): p. 261-82.
91. Orfali, K.A., Y. Ohene-Abuakwa, and S.E. Ball, *Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity*. Br J Haematol, 2004. **125**(2): p. 243-52.
92. Faivre, L., et al., *High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 530-3.
93. Elstein, Y., et al., *Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(2): p. 435-41.
94. Bo, L., et al., *Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(7): p. 1120-4.
95. Choudhry, V.P., et al., *Pregnancy associated aplastic anemia--a series of 10 cases with review of literature*. Hematology, 2002. **7**(4): p. 233-8.
96. Vannucchi, A.M., et al., *Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera*. N Engl J Med, 2015. **372**(5): p. 426-35.
97. Harrison, C., *Do we know more about essential thrombocythemia because of JAK2V617F?* Curr Hematol Malig Rep, 2009. **4**(1): p. 25-32.

98. Griesshammer, M., S. Struve, and C.M. Harrison, *Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe*. *Semin Thromb Hemost*, 2006. **32**(4 Pt 2): p. 422-9.
99. Kreher, S., et al., *Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.)*. *Ann Hematol*, 2014. **93**(12): p. 1953-63.
100. Angastiniotis, M. and B. Modell, *Global epidemiology of hemoglobin disorders*. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. **850**: p. 251-69.
101. Arpacı A, G.P., *Hemoglobinopati Tanı Rehberi*. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, 2016.
102. Boga, C. and H. Ozdogu, *Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. **98**: p. 364-74.
103. Howard, J. and E. Oteng-Ntim, *The obstetric management of sickle cell disease*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. **26**(1): p. 25-36.
104. *ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(1): p. 229-37.
105. Ware, R.E., et al., *Sickle cell disease*. *Lancet*, 2017. **390**(10091): p. 311-323.
106. Gladwin, M.T. and E. Vichinsky, *Pulmonary complications of sickle cell disease*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(21): p. 2254-65.
107. Villers, M.S., et al., *Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **199**(2): p. 125.e1-5.
108. Chakravarty, E.F., D. Khanna, and L. Chung, *Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease*. *Obstet Gynecol*, 2008. **111**(4): p. 927-34.
109. Boulet, S.L., et al., *Sickle cell disease in pregnancy: maternal complications in a Medicaid-enrolled population*. *Matern Child Health J*, 2013. **17**(2): p. 200-7.

110. Kuo, K. and A.B. Caughey, *Contemporary outcomes of sickle cell disease in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(4): p. 505.e1-5.
111. Boafor, T.K., et al., *Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis*. Bjog, 2016. **123**(5): p. 691-8.
112. Anyaegbunam, A., M.I. Morel, and I.R. Merkatz, *Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(4 Pt 1): p. 1081-3.
113. Oteng-Ntim, E., et al., *Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis*. Blood, 2015. **125**(21): p. 3316-25.
114. Tsaras, G., et al., *Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review*. Am J Med, 2009. **122**(6): p. 507-12.
115. Tita, A.T., et al., *Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(5): p. 1113-9.
116. Nagel, R.L., M.E. Fabry, and M.H. Steinberg, *The paradox of hemoglobin SC disease*. Blood Rev, 2003. **17**(3): p. 167-78.
117. Maberry, M.C., et al., *Pregnancy complicated by hemoglobin CC and C-beta-thalassemia disease*. Obstet Gynecol, 1990. **76**(3 Pt 1): p. 324-7.
118. Hurst, D., et al., *Anemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian refugee children*. J Pediatr, 1983. **102**(5): p. 692-7.
119. Kemthong, W., et al., *Pregnancy outcomes among women with hemoglobin E trait*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(7): p. 1146-8.
120. DeLoughery, T.G., *Microcytic anemia*. N Engl J Med, 2014. **371**(14): p. 1324-31.
121. Luewan, S., K. Srisupundit, and T. Tongsong, *Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassemia/hemoglobin E disease*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **104**(3): p. 203-5.
122. Leung, T.Y. and T.T. Lao, *Thalassaemia in pregnancy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(1): p. 37-51.

123. Piel, F.B. and D.J. Weatherall, *The alpha-thalassemys*. N Engl J Med, 2014. **371**(20): p. 1908-16.
124. Hanprasertpong, T., et al., *Pregnancy outcomes amongst thalassaemia traits*. Arch Gynecol Obstet, 2013. **288**(5): p. 1051-4.
125. Hsieh, F.J., et al., *The antenatal blood gas and acid-base status of normal fetuses and hydropic fetuses with Bart hemoglobinopathy*. Obstet Gynecol, 1989. **74**(5): p. 722-5.
126. Zhen, L., et al., *Non-invasive prenatal detection of haemoglobin Bart's disease by cardiothoracic ratio during the first trimester*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **193**: p. 92-5.
127. Luewan, S., et al., *Fetal myocardial performance (Tei) index in fetal hemoglobin Bart's disease*. Ultraschall Med, 2013. **34**(4): p. 355-8.
128. Weatherall, D.J., *The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden*. Blood, 2010. **115**(22): p. 4331-6.
129. Kihm, A.J., et al., *An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin*. Nature, 2002. **417**(6890): p. 758-63.
130. Jagannath, V.A., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for people with ss-thalassaemia major*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**: p. Cd008708.
131. Charoenboon, C., et al., *Pregnancy outcomes among women with beta-thalassaemia trait*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(4): p. 771-4.
132. Sheiner, E., et al., *Beta-thalassaemia minor during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(6): p. 1273-7.
133. Aessopos, A., et al., *Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassaemia: outcome for mothers and newborn infants*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 360-5.
134. Xiong, L., et al., *Non-invasive prenatal diagnostic testing for beta-thalassaemia using cell-free fetal DNA and next generation sequencing*. Prenat Diagn, 2015. **35**(3): p. 258-65.
135. ACOG Practice Bulletin No. 207: *Thrombocytopenia in Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2019. **133**(3): p. e181-e193.

136. Levy, J.A. and L.D. Murphy, *Thrombocytopenia in pregnancy*. J Am Board Fam Pract, 2002. **15**(4): p. 290-7.
137. Sainio, S., et al., *Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(9): p. 744-9.
138. Reese, J.A., et al., *Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review*. Am J Hematol, 2017. **92**(11): p. 1224-1232.
139. Aster, R.H., *"Gestational" thrombocytopenia: a plea for conservative management*. N Engl J Med, 1990. **323**(4): p. 264-6.
140. Elvedi-Gasparovic, V., et al., *Fetal-maternal complications and their association with gestational thrombocytopenia*. Ginekol Pol, 2016. **87**(6): p. 454-9.
141. McCrae, K.R., *Thrombocytopenia in pregnancy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. **2010**: p. 397-402.
142. George, J.N., C.M. Nester, and J.J. McIntosh, *Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 644-8.
143. Provan, D., et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010. **115**(2): p. 168-86.
144. Rodeghiero, F., et al., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. Blood, 2009. **113**(11): p. 2386-93.
145. Jodkowska, A., et al., *Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015. **69**: p. 1215-21.
146. Fogerty, A.E., *Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management*. Transfus Med Rev, 2018. **32**(4): p. 225-229.
147. Care, A., et al., *Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study*. Bjog, 2018. **125**(5): p. 604-612.

148. Terrell, D.R., et al., *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports*. Am J Hematol, 2010. **85**(3): p. 174-80.
149. Stavrou, E. and K.R. McCrae, *Immune thrombocytopenia in pregnancy*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(6): p. 1299-316.
150. McMillan, R., et al., *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP*. Blood, 2004. **103**(4): p. 1364-9.
151. Won, Y.W., et al., *Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*. Korean J Intern Med, 2005. **20**(2): p. 129-34.
152. Webert, K.E., et al., *A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2003. **102**(13): p. 4306-11.
153. Wyszynski, D.F., et al., *Pregnancy and Birth Outcomes among Women with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. J Pregnancy, 2016. **2016**: p. 8297407.
154. Payne, S.D., et al., *Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 149-55.
155. Koyama, S., et al., *Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Am J Hematol, 2012. **87**(1): p. 15-21.
156. Fujimura, K., et al., *Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates*. Int J Hematol, 2002. **75**(4): p. 426-33.
157. Karakurt, N., et al., *Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018. **29**(6): p. 546-550.
158. Hachisuga, K., et al., *Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura?* Blood Res, 2014. **49**(4): p. 259-64.

159. Burrows, R.F. and J.G. Kelton, *Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia*. N Engl J Med, 1993. **329**(20): p. 1463-6.
160. Loustau, V., et al., *Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women*. Br J Haematol, 2014. **166**(6): p. 929-35.
161. Kjeldsen-Kragh, J., et al., *A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia*. Blood, 2007. **110**(3): p. 833-9.
162. Williamson, L.M., et al., *The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PlA1, Zwa) as determined by antenatal screening*. Blood, 1998. **92**(7): p. 2280-7.
163. Knight, M., et al., *The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources*. Br J Haematol, 2011. **152**(4): p. 460-8.
164. Tiller, H., et al., *Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry*. BMJ Open, 2013. **3**(3).
165. Bommer, M., et al., *The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(19): p. 327-334.
166. Miller, D.P., et al., *Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome*. Epidemiology, 2004. **15**(2): p. 208-15.
167. Moatti-Cohen, M., et al., *Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2012. **119**(24): p. 5888-97.
168. Jiang, Y., et al., *Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2014. **123**(11): p. 1674-80.
169. Fakhouri, F., et al., *Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(5): p. 859-67.

170. Tsai, H.M., *Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Int J Hematol, 2010. **91**(1): p. 1-19.
171. Myers, B., *Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy*. Br J Haematol, 2012. **158**(1): p. 3-15.
172. Scully, M., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes*. Blood, 2014. **124**(2): p. 211-9.
173. Kremer Hovinga, J.A., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17020.
174. Martin, J.N., Jr., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 98-104.
175. Dashe, J.S., S.M. Ramin, and F.G. Cunningham, *The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(5 Pt 1): p. 662-8.
176. Hunt, B.J., et al., *Preventing maternal deaths due to acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Obstet Gynaecol Res, 2013. **39**(1): p. 347-50.
177. Egerman, R.S., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(4 Pt 1): p. 950-6.
178. Wurzei, J.M., *TTP lesions in placenta but not fetus*. N Engl J Med, 1979. **301**(9): p. 503-4.
179. Huerta, A., et al., *A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome*. Kidney Int, 2018. **93**(2): p. 450-459.
180. George, J.N., *The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007)*. Kidney Int Suppl, 2009(112): p. S8-s10.
181. Bruel, A., et al., *Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(8): p. 1237-1247.

182. Mhaweck, P. and A. Saleem, *Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review*. Am J Clin Pathol, 2000. **113**(2): p. 176-90.
183. Peitsidis, P., et al., *Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review*. Haemophilia, 2010. **16**(4): p. 584-91.
184. Chatwani, A., et al., *May-Hegglin anomaly: a rare case of maternal thrombocytopenia in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(1 Pt 1): p. 143-4.
185. Hussein, B.A., K. Gomez, and R.A. Kadir, *May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013. **24**(5): p. 554-61.
186. Gunay-Aygun, M., et al., *Gray platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p*. Blood, 2010. **116**(23): p. 4990-5001.
187. Nurden, A.T., et al., *Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models*. Blood, 2011. **118**(23): p. 5996-6005.
188. Wijemanne, A., I. Watt-Coote, and S. Austin, *Glanzmann thrombasthenia in pregnancy: Optimising maternal and fetal outcomes*. Obstet Med, 2016. **9**(4): p. 169-170.
189. Sebastiano, C., et al., *Glanzmann's thrombasthenia: report of a case and review of the literature*. Int J Clin Exp Pathol, 2010. **3**(4): p. 443-7.
190. George, J.N., J.P. Caen, and A.T. Nurden, *Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease*. Blood, 1990. **75**(7): p. 1383-95.
191. Leticee, N., C. Kaplan, and D. Lemery, *Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb-IIIa: Is there a foetal risk?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **121**(2): p. 139-42.
192. Siddiq, S., A. Clark, and A. Mumford, *A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia*. Haemophilia, 2011. **17**(5): p. e858-69.

193. Bannow, B.S. and B.A. Konkle, *Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient*. *Transfus Med Rev*, 2018. **32**(4): p. 237-243.
194. Aster, R.H., et al., *Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management*. *J Thromb Haemost*, 2009. **7**(6): p. 911-8.
195. Martel, N., J. Lee, and P.S. Wells, *Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis*. *Blood*, 2005. **106**(8): p. 2710-5.
196. Deutsch, V.R. and A. Tomer, *Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside*. *Br J Haematol*, 2013. **161**(6): p. 778-93.
197. Randi, M.L., et al., *Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(3): p. 306-9.
198. Randi, M.L., et al., *Essential thrombocythemia and pregnancy: a report of six normal pregnancies in five untreated patients*. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(6): p. 915-7.
199. Wright, C.A. and A. Tefferi, *A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia*. *Eur J Haematol*, 2001. **66**(3): p. 152-9.
200. Niittyvuopio, R., et al., *Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies*. *Eur J Haematol*, 2004. **73**(6): p. 431-6.
201. Gangat, N., et al., *Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies*. *Eur J Haematol*, 2009. **82**(5): p. 350-3.
202. Connors, J.M., *Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1177-1187.
203. Pierangeli, S.S., et al., *Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011. **38**(2): p. 271-95, x.
204. Davenport, W.B. and W.H. Kutteh, *Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014. **41**(1): p. 133-44.

205. Dluski, D., et al., *Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia*. J Perinat Med, 2018. **46**(4): p. 411-417.
206. Rambaldi, M.P., et al., *Inherited and acquired thrombophilias*. Reprod Sci, 2014. **21**(2): p. 167-82.
207. Martinelli, I., et al., *Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss*. N Engl J Med, 2000. **343**(14): p. 1015-8.
208. Brenner, B., *Thrombophilia and adverse pregnancy outcome*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2006. **33**(3): p. 443-56, ix.
209. Middeldorp, S. and M. Levi, *Thrombophilia: an update*. Semin Thromb Hemost, 2007. **33**(6): p. 563-72.
210. Pabinger, I., *Thrombophilia and its impact on pregnancy*. Thromb Res, 2009. **123 Suppl 3**: p. S16-21.
211. *ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(1): p. e18-e34.
212. Anderson, J.A. and J.I. Weitz, *Hypercoagulable states*. Crit Care Clin, 2011. **27**(4): p. 933-52, vii.
213. Bertina, R.M., et al., *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C*. Nature, 1994. **369**(6475): p. 64-7.
214. MacCallum, P., L. Bowles, and D. Keeling, *Diagnosis and management of heritable thrombophilias*. Bmj, 2014. **349**: p. g4387.
215. Ormesher, L., et al., *Management of inherited thrombophilia in pregnancy*. Womens Health (Lond), 2016. **12**(4): p. 433-41.
216. Pabinger, I. and R. Vormittag, *Thrombophilia and pregnancy outcomes*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(8): p. 1603-10.
217. *ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(1): p. e1-e17.
218. Walker, M.C., et al., *Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 162-9.

219. Kjellberg, U., et al., *Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(5): p. 469.e1-8.
220. Dizon-Townson, D., et al., *The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(3): p. 517-24.
221. Bradley, L.A., et al., *Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review*. Genet Med, 2012. **14**(1): p. 39-50.
222. Rodger, M.A., et al., *The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. PLoS Med, 2010. **7**(6): p. e1000292.
223. Howley, H.E., M. Walker, and M.A. Rodger, *A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(3): p. 694-708.
224. Gerhardt, A., et al., *Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium*. N Engl J Med, 2000. **342**(6): p. 374-80.
225. Bates, S.M., et al., *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e691S-e736S.
226. Zotz, R.B., A. Gerhardt, and R.E. Scharf, *Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism*. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. **16**(2): p. 243-59.
227. Silver, R.M., et al., *Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(1): p. 14-20.

228. Said, J.M., et al., *Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy*. *Thromb Haemost*, 2010. **103**(5): p. 984-8.
229. Conard, J., et al., *Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women*. *Thromb Haemost*, 1990. **63**(2): p. 319-20.
230. Croles, F.N., et al., *Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis*. *Bmj*, 2017. **359**: p. j4452.
231. Alfirevic, Z., D. Roberts, and V. Martlew, *How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002. **101**(1): p. 6-14.
232. Gerhardt, A., et al., *Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium*. *Blood*, 2016. **128**(19): p. 2343-2349.
233. Shanbhag, S., et al., *Prenatal diagnosis in a family with purpura fulminans*. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015. **26**(3): p. 350.
234. Louis-Jacques, A.F., L. Maggio, and S.T. Romero, *Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update*. *Clin Lab Med*, 2016. **36**(2): p. 421-34.
235. Archer, D.F., E.F. Mammen, and G.S. Grubb, *The effects of a low-dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **181**(5 Pt 2): p. 63-6.
236. Burneo, J.G., S.B. Elias, and G.L. Barkley, *Cerebral venous thrombosis due to protein S deficiency in pregnancy*. *Lancet*, 2002. **359**(9309): p. 892.
237. Rheaume, M., et al., *Pregnancy-Related Venous Thromboembolism Risk in Asymptomatic Women With Antithrombin Deficiency: A Systematic Review*. *Obstet Gynecol*, 2016. **127**(4): p. 649-56.
238. Hirsh, J., F. Piovella, and M. Pini, *Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features*. *Am J Med*, 1989. **87**(3b): p. 34s-38s.

239. Ilonczai, P., et al., *Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: a single-center experience and review of literature*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015. **26**(7): p. 798-804.
240. Duhl, A.J., et al., *Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(5): p. 457.e1-21.
241. De Stefano, V., et al., *Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S*. Thromb Haemost, 1994. **72**(3): p. 352-8.
242. Friederich, P.W., et al., *Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis*. Ann Intern Med, 1996. **125**(12): p. 955-60.
243. Seguin, J., K. Weatherstone, and C. Nankervis, *Inherited antithrombin III deficiency in the neonate*. Arch Pediatr Adolesc Med, 1994. **148**(4): p. 389-93.
244. Sabadell, J., et al., *Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **149**(1): p. 47-51.
245. Rogenhofer, N., et al., *Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency*. Ann Hematol, 2014. **93**(3): p. 385-92.
246. Adelberg, A.M. and J.A. Kuller, *Thrombophilias and recurrent miscarriage*. Obstet Gynecol Surv, 2002. **57**(10): p. 703-9.
247. Ray, J.G. and C.A. Laskin, *Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review*. Placenta, 1999. **20**(7): p. 519-29.
248. Jacques, P.F., et al., *Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations*. Circulation, 1996. **93**(1): p. 7-9.

249. Lopez-Quesada, E., M.A. Vilaseca, and J.M. Laila, *Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **108**(1): p. 45-9.
250. Peng, F., et al., *Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations*. Int J Mol Med, 2001. **8**(5): p. 509-11.
251. Domagala, T.B., et al., *Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2002. **13**(5): p. 423-31.
252. McColl, M.D., et al., *Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy*. Bjog, 2000. **107**(4): p. 565-9.
253. Den Heijer, M., S. Lewington, and R. Clarke, *Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(2): p. 292-9.
254. Nurk, E., et al., *Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study*. Am J Med, 2004. **117**(1): p. 26-31.
255. Rogers, B.B., et al., *Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation*. Pediatr Dev Pathol, 2010. **13**(5): p. 341-7.
256. Almawi, W.Y., et al., *Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology*. Reproduction, 2013. **146**(2): p. R73-80.
257. Gomez-Puerta, J.A. and R. Cervera, *Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 20-5.
258. Giannakopoulos, B. and S.A. Krilis, *The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(11): p. 1033-44.
259. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2011. **365**(22): p. 2110-21.

260. Satta, R. and G. Biondi, *Antiphospholipid syndrome and pregnancy*. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019. **154**(3): p. 277-285.
261. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J Thromb Haemost*, 2006. **4**(2): p. 295-306.
262. Branch, D.W., M. Gibson, and R.M. Silver, *Clinical practice. Recurrent miscarriage*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(18): p. 1740-7.
263. Lockwood, C.J., et al., *The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population*. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. **161**(2): p. 369-73.
264. Yasuda, M., et al., *Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1995. **86**(4 Pt 1): p. 555-9.
265. *Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome*. *Obstet Gynecol*, 2012. **120**(6): p. 1514-21.
266. Lim, W., M.A. Crowther, and J.W. Eikelboom, *Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review*. *Jama*, 2006. **295**(9): p. 1050-7.
267. Khamashta, M.A., et al., *The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(15): p. 993-7.
268. Silver, R.M., et al., *Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study*. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(3): p. 372-7.
269. Lima, F., et al., *A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome*. *Clin Exp Rheumatol*, 1996. **14**(2): p. 131-6.
270. Branch, D.W., et al., *Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience*. *Obstet Gynecol*, 1992. **80**(4): p. 614-20.
271. Bramham, K., et al., *Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome*. *Lupus*, 2010. **19**(1): p. 58-64.

272. Binder, W.D., et al., *Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37-2010. A 16-year-old girl with confusion, anemia, and thrombocytopenia.* N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2352-61.
273. D'Cruz, D., *Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome.* Curr Rheumatol Rep, 2009. **11**(1): p. 52-60.
274. Ahmed, K., et al., *Postpartum spontaneous colonic perforation due to antiphospholipid syndrome.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(4): p. 502-5.
275. Schreiber, K. and B.J. Hunt, *Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome.* Semin Thromb Hemost, 2016. **42**(7): p. 780-788.
276. Ernest, J.M., P.B. Marshburn, and W.H. Kutteh, *Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management.* Semin Reprod Med, 2011. **29**(6): p. 522-39.
277. Oshiro, B.T., et al., *Antiphospholipid antibodies and fetal death.* Obstet Gynecol, 1996. **87**(4): p. 489-93.
278. Branch, D.W., R.M. Silver, and T.F. Porter, *Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way.* Lupus, 2010. **19**(4): p. 446-52.
279. Yamada, H., et al., *Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes.* J Reprod Immunol, 2009. **79**(2): p. 188-95.
280. Kutteh, W.H., *Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(5): p. 1584-9.
281. Caruso, A., et al., *Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome.* Obstet Gynecol, 1993. **82**(6): p. 970-7.
282. Polzin, W.J., et al., *The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction.* Obstet Gynecol, 1991. **78**(6): p. 1108-11.

283. Lynch, A., et al., *Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study.* Ann Intern Med, 1994. **120**(6): p. 470-5.
284. Pattison, N.S., et al., *Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations.* Br J Obstet Gynaecol, 1993. **100**(10): p. 909-13.
285. Lockshin, M.D., M.L. Druzin, and T. Qamar, *Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody.* Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(2): p. 439-43.
286. Saccone, G., et al., *Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study.* Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(5): p. 525.e1-525.e12.
287. Liu, X.L., J. Xiao, and F. Zhu, *Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(2): p. 234-7.
288. Silver, R.M., et al., *Antiphospholipid antibodies in stillbirth.* Obstet Gynecol, 2013. **122**(3): p. 641-57.
289. Nalli, C., et al., *Long-term neurodevelopmental outcome of children born to prospectively followed pregnancies of women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome.* Lupus, 2017. **26**(5): p. 552-558.
290. Tincani, A., et al., *Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome.* Curr Rheumatol Rep, 2009. **11**(1): p. 70-6.
291. Simchen, M.J., et al., *Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke.* Stroke, 2009. **40**(1): p. 65-70.
292. Motta, M., et al., *Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary data from the European neonatal registry.* Lupus, 2012. **21**(7): p. 761-3.
293. Abisror, N., et al., *Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome.* Semin Arthritis Rheum, 2013. **43**(3): p. 348-51.
294. Chi, C. and R.A. Kadir, *Inherited bleeding disorders in pregnancy.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(1): p. 103-17.

295. Pacheco, L.D., et al., *von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(3): p. 194-200.
296. Lipkind, H.S., et al., *Acquired von Willebrand disease: management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate, and immunoglobulin infusion*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(6): p. 2067-70.
297. Kujovich, J.L., *von Willebrand disease and pregnancy*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(2): p. 246-53.
298. Conti, M., et al., *Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease*. Obstet Gynecol, 1986. **68**(2): p. 282-5.
299. Kadir, R.A., et al., *Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(3): p. 314-21.
300. James, A.H. and M.G. Jamison, *Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(6): p. 1165-9.
301. Stoof, S.C., et al., *Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey*. Haemophilia, 2015. **21**(4): p. 505-12.
302. Govorov, I., et al., *Correction: Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease - A Retrospective Observational Study*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0172185.
303. Lavin, M., et al., *Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels*. Blood Adv, 2018. **2**(14): p. 1784-1791.
304. Miller, R., *Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B*. Haemophilia, 1999. **5**(2): p. 77-83.
305. Tengborn, L., et al., *Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry*. Bjog, 2012. **119**(12): p. 1529-37.
306. Chi, C., et al., *Pregnancy in carriers of haemophilia*. Haemophilia, 2008. **14**(1): p. 56-64.

307. Kadir, R.A., et al., *The obstetric experience of carriers of haemophilia*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(7): p. 803-10.
308. Guy, G.P., et al., *An unusual complication in a gravida with factor IX deficiency: case report with review of the literature*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(3 Pt 2): p. 502-5.
309. Santoro, R.C. and S. Prejano, *Postpartum-acquired haemophilia A: a description of three cases and literature review*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009. **20**(6): p. 461-5.
310. Musclow, C.E., et al., *Factor XI deficiency presenting as hemarthrosis during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(1): p. 178-9.
311. Myers, B., et al., *Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency*. Bjog, 2007. **114**(5): p. 643-6.
312. Chi, C., et al., *The obstetric experience of women with factor XI deficiency*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(10): p. 1095-100.
313. Martin-Salces, M., et al., *Review: Factor XI deficiency: review and management in pregnant women*. Clin Appl Thromb Hemost, 2010. **16**(2): p. 209-13.
314. Duga, S. and O. Salomon, *Congenital factor XI deficiency: an update*. Semin Thromb Hemost, 2013. **39**(6): p. 621-31.
315. Wiewel-Verschueren, S., et al., *Gynaecological and obstetrical bleeding in women with factor XI deficiency - a systematic review*. Haemophilia, 2016. **22**(2): p. 188-195.
316. Verghese, L., et al., *Management of parturients with Factor XI deficiency- 10year case series and review of literature*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **215**: p. 85-92.
317. Kulkarni, A.A., C.A. Lee, and R.A. Kadir, *Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency*. Haemophilia, 2006. **12**(4): p. 413-6.
318. Baumann Kreuziger, L.M., C.T. Morton, and M.T. Reding, *Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency?* Haemophilia, 2013. **19**(6): p. 827-32.

319. Girolami, A., et al., *Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors*. *Acta Haematol*, 2006. **115**(1-2): p. 58-63.
320. Nance, D., et al., *Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options*. *Haemophilia*, 2012. **18**(3): p. e277-85.
321. Kadir, R., C. Chi, and P. Bolton-Maggs, *Pregnancy and rare bleeding disorders*. *Haemophilia*, 2009. **15**(5): p. 990-1005.
322. Dorgalaleh, A., M. Naderi, and M. Shamsizadeh, *Morbidity and mortality in a large number of Iranian patients with severe congenital factor XIII deficiency*. *Ann Hematol*, 2016. **95**(3): p. 451-5.
323. Sharief, L.A. and R.A. Kadir, *Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature*. *Haemophilia*, 2013. **19**(6): p. e349-57.
324. Odame, J.E., et al., *Factor XIII deficiency management: a review of the literature*. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014. **25**(3): p. 199-205.
325. Casini, A. and P. de Moerloose, *Management of congenital quantitative fibrinogen disorders: a Delphi consensus*. *Haemophilia*, 2016. **22**(6): p. 898-905.
326. Inamoto, Y. and T. Terao, *First report of case of congenital afibrinogenemia with successful delivery*. *Am J Obstet Gynecol*, 1985. **153**(7): p. 803-4.
327. Kobayashi, T., et al., *Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenaemia*. *Br J Haematol*, 2000. **109**(2): p. 364-6.
328. Roque, H., et al., *Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies*. *Am J Hematol*, 2004. **76**(3): p. 267-70.
329. Yoneyama, A. and K. Nakahara, *[EDTA-dependent pseudothrombocytopenia--differentiation from true thrombocytopenia]*. *Nihon Rinsho*, 2003. **61**(4): p. 569-74.
330. Smith, N.A. and K.E. Economy, *Hematologic disease in pregnancy: the obstetrician's perspective*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011. **25**(2): p. 415-23, ix.

331. Khan, K.S., et al., *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1066-1074.
332. Haider, B.A., et al., *Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis*. 2013. **346**: p. f3443.
333. A, C.Ş., 2. *Trimester Gebelerde Aneminin Demir Eksikliği Ölçümleri Ve Yenidoğan Doğum Kilosu İle İlişkisi*. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi, 2009.
334. Y, Y., *Gebelerde demir eksikliği anemisi ve serum demir bağlama kapasitesi üzerine bir çalışma*. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi, 1972.
335. Küçüksorgulu, *Gebelik anemileri*. S.S.K. Hastanesi Uzmanlık Tezi, 1976.
336. FG, B., *Demir preparatı kullanan hamilelerde kan demir değerlerinin incelenmesi*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 1986.
337. Yıldız, Y., et al., *The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(7): p. 729-32.
338. Telatar, B., et al., *The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns*. Saudi Med J, 2009. **30**(3): p. 409-12.
339. Burrows, R.F. and J.G. Kelton, *Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**(3): p. 731-4.
340. Valera, M.C., et al., *Essential thrombocythemia and pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **158**(2): p. 141-7.
341. Melillo, L., et al., *Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry*. Am J Hematol, 2009. **84**(10): p. 636-40.
342. Kabukcu, S., et al., *The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey*. Clin Appl Thromb Hemost, 2007. **13**(2): p. 166-71.

343. Lucotte, G. and G. Mercier, *Population genetics of factor V Leiden in Europe*. Blood Cells Mol Dis, 2001. **27**(2): p. 362-7.
344. T, K., *Trombofili saptanan gebelerde perinatal sonuçların değerlendirilmesi* Dr. Yusuf Taner Kafadar Uzmanlık Tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
345. Roth, C.K. and L.J. Syed, *von Willebrand disease in pregnancy*. Nurs Womens Health, 2016. **20**(5): p. 501-505.
346. Werner, E.J., et al., *Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study*. J Pediatr, 1993. **123**(6): p. 893-8.
347. Rodeghiero, F., G. Castaman, and E. Dini, *Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease*. Blood, 1987. **69**(2): p. 454-9.
348. Sap, F., et al., *The Prevalence of von Willebrand Disease and Significance of in Vitro Bleeding Time (PFA-100) in von Willebrand Disease Screening in the İzmir Region*. Turk J Haematol, 2013. **30**(1): p. 40-7.
349. Kessler, C.M., *New perspectives in hemophilia treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 429-35.
350. *Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO)*. Bjog, 2017. **124**(8): p. e193-e263.
351. T, A., *Hemofili Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği 2011.
352. Neunert, C.E. and N. Cooper, *Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018. **2018**(1): p. 568-575.
353. Anglin, B.V., et al., *Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment*. Jsls, 2001. **5**(1): p. 63-7.
354. Bernal-Macias, S., et al., *Refractory Immunological Thrombocytopenia Purpura and Splenectomy in Pregnancy*. Case Reports Immunol, 2015. **2015**: p. 216362.
355. Mahey, R., et al., *Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
356. Felbinger, T.W., et al., *Laparoscopic splenectomy in a pregnant patient with immune thrombocytopenic purpura*. Int J Obstet Anesth, 2007. **16**(3): p. 281-3.

357. Griffiths, J., et al., *Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy*. J Obstet Gynaecol Can, 2005. **27**(8): p. 771-4.
358. Stiemer, B., et al., *Successful emergency splenectomy during pregnancy in a patient with life-threatening idiopathic thrombocytopenia. Case report*. J Perinat Med, 1996. **24**(6): p. 703-6.
359. Rahman, M.M., et al., *Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2016. **103**(2): p. 495-504.
360. Levy, A., et al., *Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **122**(2): p. 182-6.
361. Lone, F.W., R.N. Qureshi, and F. Emmanuel, *Maternal anaemia and its impact on perinatal outcome in a tertiary care hospital in Pakistan*. East Mediterr Health J, 2004. **10**(6): p. 801-7.
362. NasiriAmiri, F., M. Hajiahmadi, and Z. Basirat, *Maternal hematocrit status affecting pregnancy outcome*. **9**(2): p. 104-108.
363. Sak, E., et al., *Gebelik anemisinin perinatal sonuçlara etkisi*. 2009.
364. Belkin, A., A. Levy, and E. Sheiner, *Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(11): p. 1081-5.
365. Jahromi, B., Z. Shiravani, and L. Salarian, *Perinatal Outcome of Pregnancies Complicated by Immune Thrombocytopenia*. Vol. 14. 2012. 430-5.
366. Debouverie, O., et al., *[Chronic idiopathic thrombocytopenia outcome during pregnancy (62 cases)]*. Rev Med Interne, 2012. **33**(8): p. 426-32.
367. Wang, D.P., M.Y. Liang, and S.M. Wang, *[Clinical analysis of pregnancy complicated with severe thrombocytopenia]*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2010. **45**(6): p. 401-5.
368. Chao, S., C.M. Zeng, and J. Liu, *[Thrombocytopenia in pregnancy and neonatal outcomes]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2011. **13**(10): p. 790-3.

369. Artunc Ulkumen, B., F. Aktenk, and Y. Baytur, *Feto-maternal outcomes of pregnancies with thrombocytopenia*. 2014. **25**(2): p. 89-94.
370. Passamonti, F., et al., *Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies*. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(2): p. 411-3.
371. Passamonti, F., et al., *Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation*. *Blood*, 2007. **110**(2): p. 485-9.
372. Preston, F.E., et al., *Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia*. *Lancet*, 1996. **348**(9032): p. 913-6.
373. Wu, O., et al., *Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis*. *Br J Haematol*, 2005. **131**(1): p. 80-90.
374. Rey, E., et al., *Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis*. *Lancet*, 2003. **361**(9361): p. 901-8.
375. Morales-Machin, A., et al., *[C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene as risk factor in women with recurrent abortion]*. *Invest Clin*, 2009. **50**(3): p. 327-33.
376. Said, J.M., et al., *Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. **91**(2): p. 250-5.
377. Xu, L., et al., *[Relationship between three thrombophilic gene mutations and unexplained recurrent early spontaneous abortion]*. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007. **42**(3): p. 180-3.
378. Verspyck, E., et al., *Thrombophilia and fetal growth restriction*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **113**(1): p. 36-40.
379. Rodger, M.A., et al., *Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study*. *J Thromb Haemost*, 2014. **12**(4): p. 469-78.

380. Lykke, J.A., et al., *Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort*. J Thromb Haemost, 2012. **10**(7): p. 1320-5.
381. Hiltunen, L.M., et al., *Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study*. J Thromb Haemost, 2011. **9**(1): p. 71-8.
382. Resch, B., et al., *Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth*. Wien Klin Wochenschr, 2004. **116**(17-18): p. 622-6.
383. Valdez, L.L., et al., *Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery*. Blood Cells Mol Dis, 2004. **33**(1): p. 51-6.
384. Uvuz, F., et al., *Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study*. Gynecol Obstet Invest, 2009. **68**(4): p. 234-8.
385. H, S., *Hereditör Trombofililerin Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Ve Fetal Konjenital Anomaliler Ve Perinatal Komplikasyonlar İle İlişkisi*. Dr. Hasan Berkan Sayal Uzmanlık Tezi Hacettepe Üniversitesi, 2010.
386. Folkeringa, N., et al., *High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects*. Br J Haematol, 2007. **138**(1): p. 110-6.
387. Pomp, E.R., et al., *Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(4): p. 632-7.
388. Lenz, B., et al., *The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(2): p. 264-9.