TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GEBELİKTE TROMBOSİTOPENİ SAPTANAN ANNELERİN BEBEKLERİNDE TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI VE KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru Şakalar

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GEBELİKTE TROMBOSİTOPENİ SAPTANAN ANNELERİN BEBEKLERİNDE TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI VE KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru Şakalar

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayla Günlemez

Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Onayı:2021/45

2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……...i
TEŞEKKÜR……ii
KISALTMALAR DİZELGESİ…….....iii
ÇİZELGELER DİZELGESİ…….....iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ…….7
2. GENEL BİLGİLER…….. 8
Trombositler…….8
Trombosit fonksiyonu……..8
Trombositopeniler…….……...9
Trombositopenin tanımı ve sınıflandırılması……..…….9
Trombositopeni nedenleri ……..10
Yenidoğan trombositopenisi……....20
Artan trombosit yıkımı ve tüketimiyle ilişkili trombositopeniler……21
Azalan trombosit üretimine bağlı trombositopeniler……...25
Trombosit aktivasyonu ve tüketimi ile ilişkili trombositopeniler……...25
Sekresyonla ilişkili trombositopeniler……26
3. GEREÇ VE YÖNTEM……27
4. BULGULAR…….28
5. TARTIŞMA……..40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….48
ÖZET……49
İNGİLİZCE ÖZET…….51
KAYNAKÇA……53

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen bilgi ve emeklerini esirgemeyen, hayatta birey ve başarılı bir doktor olmamı sağlayan tüm öğretmen ve hocalarıma teşekkür ediyorum. Uzmanlık eğitimim süresince bizlere gerçek bir akdemisyenin nasıl olduğunu gösteren, her konuda yanımızda olduğunu hissettiren, çok değerli hocam Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin Aydoğan başta olmak üzere tüm hocalarıma, asistanlık süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimde büyük emeği olan çok sevdiğim tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ayla Günlemez'e saygılarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan çok mutlu olduğum, tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve başarılarıma katkısı olan tüm uzman doktorlarımıza ayrıca teşekkür ediyorum. Bana desteklerini her zaman hissetiğim aileme, anne ve babama minnettarlığımı bildiriyorum.

DR Ebru ŞAKALAR

KISALTMALAR DİZELGESİ

ADP: Adenozin Difosfat

AFLP: Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

APS: Anti Fosfolipit Antikor Sendromu

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GT: Gestasyonel trombositopeni

HELLP: Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayıları

HİT: Heparinle İlişkili Trombositopeni

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

İTP: İdiopatik trombositopenik purpura

MVP: Ortalama Trombosit Hacmi

NAİT: Neonatal Alloimmün Trombositopeni

SGA: Gebelik yaşına göre küçük

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

TMA: Trombotik Mikroanjiopati

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

ÇİZELGELER DİZELGESİ

Çizelge 1. Trombositopenili annelerin demografik ve klinik özellikleri……..29

Çizelge 2. Gebelerde trombositopeni nedenlerinin dağılımı…….30

Çizelge 3. Bebeklerin demografik özellikleri……31

Çizelge 4. Bebeklerde günlere göre trombositopeni değerlendirmesi……...32

Çizelge 5. Bebeklerde zamana ve trombosit sayılarına göre gruplandırma özellikleri…….33

Çizelge 6. İmmün trombositopenili ve gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde trombosit sayıları ……..34

Çizelge 7. Trombositopeni derecelendirmesi yapıldığında ve günlere göre İTP ve GT'li anne bebeklerinin karşılaştırılması……..35

Çizelge 8. Trombositopenili bebeklerde takip bulguları. ……36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositopeni, trombosit sayısının 150.000/mm^3'ten az olması olarak tanımlanır. Gebelikte en sık görülen hematolojik hastalıklardan biridir. Anemiden sonra ikinci sıklıkta görülür.[1] Gebelikte görülen trombositopenilerin çoğunda trombosit sayısı hafif ve orta düzeyde düşüktür. Ancak bazen anne ve bebek için yaşamı tehdit edebilecek trombositopeniler görülebilir.[2] Gebelikte trombositopeni nedenleri arasında en sık gestasyonel trombostopeni, preeklampsi, hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayıları (HELLP) sendromu ve idiopatik trombositopenik purpura (İTP) sayılabilir. Gestasyonel trombositopeni gebelik sırasında görülen trombositopenilerin en yaygın nedenidir. Tüm trombositopeni vakalarının % 75'ini oluşturur.[3] Gebeliğin geç trimesterlerinde görülmesi beklenir. Trombosit sayısı 70.000/mm^3'ün üzerinde seyreder. Annenin geçmişinde önceki gebelik dışında trombositopeni öyküsü yoktur. Trombositopenin doğumdan sonraki 1-2 ay içerisinde düzelmesi beklenir.[4] Gestasyonel trombositopeni hem anne hem de bebek için kanama riski teşkil etmeyen önemli bir trombositopeni formu olarak kabul edilir. Fetüs ve yenidoğanda trombositopeni beklenmez.[5] Preeklampsi, gebeliğin en yaygın tıbbi bozukluğudur. Tüm gebeliklerin %3-14'ünü etkiler. Gebelikte görülen trombositopenilerin ikinci en sık nedenidir.[6,7] Trombositopeni, preeklampsi hastalarının %50'sinde, genellikle üçüncü trimesterde gelişir. Preeklampsili annelerden doğan bebeklerde hafif veya orta derecede trombositopeni beklenir.[8] İmmün trombositopenik purpura (İTP) gebelik trombositopenilerinin en önemli nedenlerinden olup, trombosit membran proteinlerine karşı oluşmuş IgG tipi antikorlara bağlı gelişir. Bu antikorların transplasental geçişine bağlı olarak fetal ve neonatal trombositopeni görülebilir. Gebelikte izlenen tüm trombositopenilerin yaklaşık %5'ini oluşturur.[9] Gestasyonel trombositopeninin aksine daha ciddi ve orta düzeyde trombositopeni beklenir. Maternal ve fetal kanama riski taşıdığı için de takip ve tedavi gerektirir. Gebelikte gözlenen diğer trombositopeni nedenleri ise, sistemik lupus eritamatozus (SLE), HELLP sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, trombotik trombositopenik

purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), ilaca bağlı trombositopeni, kemik iliği infiltre eden hastalıklar ve viral enfeksiyonlardır.[7]

Biz de çalışmamızda gebelikte trombositopeni saptanan anne bebeklerinde trombositopeni sıklığı ve klinik seyrinin değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmamızda trombositopenili annelerde ve bebeklerinde trombositopeni düzeylerini, annelerde trombositopeni nedenlerini araştırdık. Ayrıca bebeklerde trombositopeninin klinik seyrini ve yapılan tedavileri inceledik.

1. GENEL BİLGİLER

1.a Trombositler

Trombositler; kanda dolaşan, küçük, çekirdeksiz, disk şeklindeki hücre parçalarıdır. Çapları 2-4 μ büyüklüğündedir. Nükleusları yoktur ve bu yüzden çoğalamazlar. Kemik iliğinde megakaryosit adı verilen büyük çekirdekli hücreler tarafından üretilirler. Trombositlerin yaklaşık %60-75'i dolaşımda %40-25 kadarı ise dalakta bulunmaktadır. Periferik kanda sayıları 150.000-450.000/mm^3 arasında değişmektedir. Başlıca dalaktaki makrofajlar tarafından elimine edilirler.[10,11]

1.b Trombosit Fonksiyonu

Trombositler, primer hemostaz olarak adlandırılan hemostazın ilk fazından sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğinde megakaryositlerden oluşurlar. Trombositlerin üretimleri sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenir. Esas olarak karaciğerde üretilen trombopoetin yeni tombosit üretimi olan trombopoezin en güçlü uyarıcısıdır. Megakaryositlerin olgunlaşması ve çoğalmasında görev alır. Böylece yeni trombositler üretilir ve dolaşıma salınır.[10,11] Normalde vasküler endotelden salgılanan nitrik oksit sayesinde trombositlerin endotele yapışması önlenir. Ancak endotelde bir bozulma meydana geldiğinde trombositler endotele gelip yapışırlar ve burada kollajen fibrilleri ile etkileşime girerler. Kollajen trombosit etkileşimleri yalnızca

trombosit adhezyonuna kolaylık sağlamakla kalmaz aynı zamanda trombosit aktivasyonu için güçlü bir uyaran görevini görür. Bu durum trombositlerin şeklini değiştirmesine, kollajen fibrilleri boyunca yayılmasına ve dolaşıma tromboksan A2 ve adenozin difosfat (ADP) salgılanmasına neden olurlar. Aktive olmuş trombositlerde aynı zamanda bol miktarda bulunan GPIIb/IIIa aracılığıyla dolaşımdaki pıhtılaşma proteini olan fibrinojene bağlanırlar.[12,13] Fibrinojen aynı anda iki GPIIb/IIIa resöptörüne bağlanarak trombosit agregasyon süreci başlatmış olur.[14] Kollejen, ADP ve tromboksan A2 dışında diğer agonistler de vasküler yaralanma bölgelerinde trombositleri aktive etmede görev alırlar. Damar sisteminin endotel tabakasında bozulma meydana geldiğinde doku faktörü dolaşıma salınır ve pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla faktör VIIa ile etkileşime girer. Sonuçta trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve prokoagülanlar etkisiyle diğer trombositlerin de yaralanma bölgesine gelmesi sağlanır ve trombosit agregasyonu başlar. Böylece, oluşan trombosit tıkaçları sayesinde pıhtılaşma kaskadı güçlendirilmiş olur.[15] Trombositlerin dolaşımdaki ömürleri ortalama 7-10 gün kadardır. Ancak trombosit yıkımının artması nedeniyle ömürleri kısalabilir. [10]

1.c Trombositopeniler

1.c.1 Trombositopeninin Tanımı ve Sınıflandırılması

Trombositopeni trombosit sayısının 150.000/mm^{3}'ten az olmasıyla tanımlanan bir durumdur.[16] Trombositopeni, şiddetine göre (100.000/mm^3 ile 150.000/mm^3) hafif, (50.000/mm^3 ile 99.000/mm^3) orta, (<50000/mm^3) ağır olmak üzere üç sınıfa ayrılır.[17] Trombosit boyutlarına göre büyük trombositler (ortalama trombosit hacmi(MVP) >11fL), normal boyutlu trombositler (MPV 7 ile 11fL arasında) ve küçük trombositler (MVP<7fL) olarak üç gruba ayrılır. Trombositopeniler kalıtımsal veya edinsel özellik gösterebilir. Oluşum mekanizmasına göre trombositlerin artan yıkımına bağlı, dilüsyonel veya azalmış trombosit üretimiyle karakterize olabilir.[18]

1.c.2 Trombositopeni Nedenleri

Trombositopeni anemiden sonra en sık rastlanan hematolojik bozukluktur ve gebelikte sık gözlenen bir durumdur.[1] Yapılan çalışmalara göre tüm gebeliklerin %7-10'unda trombositopeni görülmektedir.[19–21] Gebelik trombositopenilerinin ayırıcı tanısını belirlemekte gebelik haftası çok önemlidir. Erken gebelik haftalarında görülen trombositopeniler daha çok immün nedenli olmakla birlikte gebeliğin geç dönemlerinde görülen trombositopenilerin büyük çoğunluğununun nedeni gestasyonel trombositopeni ve obstetrik rahatsızlıklarla ilişkilidir.[22] Sağlıklı gebe kadınlarda gebelik ilerledikçe trombosit sayılarının kademeli olarak azaldığı bilinmektedir. Trombosit sayısındaki azalmanın derecesi hastanın etnik kökeniyle ilişkili olabilir. Hispanik kadınlarda beyaz ve siyah kadınlara göre daha belirgin bir düşüş gözlenir.[23] İkiz gebeliklerde, altta yatan etyolojiler benzer olmasına rağmen tekil gebeliklere oranla trombositopeni insidansı iki kat gibi daha fazla oranda görülmektedir.[24] Gebelikte trombositopeni nedenleri arasında en sık gestasyonel trombositopeni, preeklampsi, HELLP sendromu ve İTP sayılabilir. Diğer trombositopeni nedenleri arasında ise yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), viral enfeksiyonlar, SLE, kullanılan ilaçlar, TTP, HÜS, miyelofibrozis gibi kemik iliği hastalıları ve kalıtsal trombositopeniler sayılabilir. Gebelik trombositopenilerinin büyük çoğunluğunu (yaklaşık %75) gestasyonel trombositopeniler oluşturur. %15-20'ini hipertansif bozukluklar, %3-4'ünü immünite ile ilişkili rahatsızlıklar, geri kalan %1-2'sini de yapısal trombositopeniler, enfeksiyonlar ve maligniteler oluşturur.[25] Gebelikle birlikte trombosit sayısı doğal olarak azalma eğilimindedir. Çalışmaların çoğunda gebelikle birlikte trombosit sayısında %10 kadar düşüş görüldüğü belirtilmektedir.[26,27] Gebelikte görülen trombositopeniler çoğu durumda selim olmasına rağmen bazen hem anne hem de bebek için ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Gebelik trombositopenisi olan annelerin bebeklerinde de trombositopeni görülebileceği bilinmektedir. Bu bebeklerde annedeki trombositopenin nedenine bağlı olarak trombositopeninin sıkılığı ve kliniği değişkenlik göstermektedir.[28] Orta ve ciddi trombositopenisi olan gebelerde

plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme geriliği, düşük Apgar skoru, yenidoğanda trombositopeni gibi perinatal sonuçlarda artış bildirilmektedir.[29] Trombositopeniler primer hemostaz bozukluğuna bağlı olarak kanamalarla klinik bulgu verirler.[30,31] Sıklıkla peteşi, purpura, epistaksis, ekimoz ve rahim içi kanamalar şeklinde görülebilir. Hayatı tehdit eden kanamalar nadir olmakla birlikte trombosit sayısı aşırı düşük olan hastalarda hematüri, gastronitestinal kanamalar ve intrakranial kanamalar şeklinde daha ağır seyredebilir.[30] Ancak 50.000/mm^3 üzerindeki trombosit sayılarında trombosit fonksiyonları normalse klinik olarak çoğunlukla belirgin klinik bulgu vermeyebilirler.[32]

1.c.3 Gestasyonel Trombositopeni

Gestasyonel trombositopeni gebeliklerin %4,4-11,6'sında görülen bir durumdur. Gebelikteki tüm trombositopeni vakalarının %75'inden sorumludur.[25,33] Genellikle rastlantısal olarak saptanır ve tedavi gerektirmeyen iyi huylu bir trombositopeni türüdür.[34,35] Anne ve fetüs için sorun oluşturması beklenmez.[36] Genellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ikinci trimesterden sonra başlar. Hemodilüsyonla ilişkili olarak gebelik ilerledikçe trombosit sayıları düşme eğilimi gösterir. Gestasyonel trombositopeni mekanizmaları tam netleşmemekle birlikte artan plazma hacmi ve hızlanan trombosit klerensinin neden olduğu düşünülmektedir.[37] Gestasyonel trombositopenide trombosit sayıları 100.000-150.000/mm^3 arasında olup genellikle de 80.000/mm^3 üzerinde seyretmekte çok nadiren ciddi trombositopeni görülmektedir. Hastaların özgeçmişinde önceki gebelikte görülen trombositopeni dışında trombositopeni öyküsü olmadığı için genellikle de rutin kan sayımı sırasında fark edilir.[16] Trombosit sayısı 100.000/mm^3 üzerinde seyreden asemptomatik gebelerde trombosit sayısı takibi dışında ek tedavi ve araştırma gerekmez.[38] Maternal ve fetal kanama riskinde artış beklenmez. Yenidoğanlarda klinik olarak anlamlı trombositopeni riski yüksek olmadığından doğum için özel önlemler almaya gerek yoktur.[17,18] Bu gebelerde doğum sonrası 1-2 ay içinde trombosit sayılarının normale dönmesi beklenen bir durumdur.[39] Daha uzun süre devam eden trombositopeni durumlarında altta yatan

farklı nedenler araştırılmalıdır. Trombositopenin gebelik öncesi ve sonrası olup olmadığı, başlangıç zamanı, trombositlerin sayısı gestasyonel trombositopeniyi İTP'den ayırmada yardımcı olacaktır.[40] Ancak sonraki gebeliklerde trombositopeni tekrarı görülebilir.[41] Gebelikte trombositopenin değerlendirilmesinde tam kan sayımı ve periferik yayma ilk bakılması gereken testlerdendir. Aynı zamanda, dikkatli bir aile öyküsü ve kişisel tıbbi öykü alınmalıdır. Periferik yayma yorumlanırken trombosit kümelenmesine bağlı psödotrombositopeni ayırt edilmelidir. Nadir görülmesine rağmen, trombositopenilerin %1'den azını oluşturan etilendiamintetraasetik asidin(EDTA) tetiklediği trombosit aglütinasyonunun neden olduğu psödotrombositopeni, alternatif bir antikoagülan içinde toplanarak doğrulunabilir. Bakılan periferik yaymada trombositlerin morfolojik görünümü trombositopeni etyolojisini belirlemek açısından anlamlı olabilir. Örneğin trombositopeni artmış trombosit tüketimine bağlı gelişmişse genellikle daha büyük plateletler izlenirken, tombositopeni azalmış trombosit üretimine bağlı gelişmişse aksine daha küçük ve morfolojisi bozuk plateletler görülür. Eritrositlerin ve lökositlerin de yaymada normal olarak görülmesi tanı açısından önemli olabilir. Yine mikroanjiopatik hastalıkları değerlendirmede perferik yaymanın incelenmesi sırasında şistositlerin varlığı tanısal anlamda önemli olabilir. Mikroanjiopatik hemoliz, preeklampsi, HELLP sendromu, TTP ve HÜS'de görülmesi beklenir. Karaciğer fonksiyon testleri, hemoliz belirteçleri, böbrek fonksiyon testleri, pıhtlaşma testleri, enfeksiyon testleri, yine ileri testler içerisinde antifosfolipit antikor ve antinükleer antikor diğer bakılması gereken tetkiklerdendir.[42]

1.c.4 İmmün Trombositopenik Purpura (İTP)

İmmün Trombositopenik Purpura, trombosit membran glikoproteinlerine karşı gelişen otoantikorlara bağlı retiküloendotelyal sistemde trombosit yıkımıyla karakterize otoümmin bir hastalıktır.[43] İTP'de otoantikorlar fibrinojen reseptörü, glikoprotein Ib/IX ve IIb/IIIa, Ia/IIa, V ve IV gibi trombosit yüzeyindeki antijenlere karşı oluşur. Antikor kaplı trombositler makrofajların yanı sıra komplemana bağımlı ve sitotoksik T hücre aracılı lizis tarafından yok edilir.[44,45] İTP

gebelik döneminde en sık görülen otoümmin hastalıklıklardan biridir. Çoğunlukla üreme çağındaki kadınlarda gözlenir. Gebelikte görülen trombositopeni vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturur.[46] Görülme sıklığı 1000 gebede ikidir. Gebeliğin herhangi bir trimesterinda görülebilmekle birlikte genellikle gebelik öncesi tanı alırlar, gebelikle birlikte trombositopeni sıklığı artmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde trombosit sayıları düşüktür.[47,48] Ancak İTP kliniğinde genellikle kötüleşme beklenmez. Gebelikle birlikte fibrinojen, Faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinde artma ve protein S düzeyinde azalmaya bağlı olarak İTP'li gebelerde gebe olmayanlara göre daha az kanama beklenir.[49] İTP de gestasyonel trombositopeniye benzer şekilde bir dışlama tanısıdır. İkisini ayıran önemli unsurlardan biri gebe kalmadan önce alınan tıbbi öyküdür. Gebelik öncesinde trombositopenin varlığı ve şiddeti İTP tanısını daha olası hale getirir. İlk trimesterde ortaya çıkan ve giderek derinleşen trombositopeni İTP'yi düşündürürken ikinci trimester sonu ve üçüncü trimesterde gelişen hafif trombositopeni gestasyonel trombositopeni olasılığını akla getirir.[44] İTP'de trombosit sayısı genelde 50-100 bin arasında seyretmektedir. İmmün trombositopenik purpura ile gestasyonel trombositopenin kesin ayrımı güçtür. Günümüzde gestasyonel trombositopeni ile İTP ayrımını yapacak bir laboratuar tetkiki yoktur. İTP maternal kanama riski taşır. Kemik iliği biyopsisinde megakaryositler artmış veya normal olarak görülebilir, splenomegali beklenmez. İTP'li gebelerde tedavinin primer amacı trombosit sayısını 100.000/mm^3'ün üzerinde tutmaktan çok hematolojik yan etkilerden hastayı korumaktır. Kortikosteroidler etkinliği ve ucuzluğu sebebiyle kısa süreli tedavide ilk seçenektir. Kortikosteroidler makrofajların opsonize olmuş trombositleri yakalamasını engellemesi dışında antikor oluşumunu da azaltır. Ancak uzun süreli tedavide çok tercih edilmezler. Annenin gebeliğinde steroid tedavisi almış olmasının yenidoğan trombositopenisini önlemede herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Gebeliğinde steroid kullanmasına rağmen doğum sonrası bu annelerin bebeklerinde trombositopeni görülebilir. Steroide yanıt alınamayan ve dirençli trombositopenisi olan İTP'li gebelerde tedaviye intravenöz immunglobulin (İVİG)

eklenir. İlk 6-72 saat arasında tedaviye yanıt beklenir. Daha dirençli vakalarda siklosporin, rituksimab, azotiopirin ve splenektomi diğer tedavi seçenekleri arasındadır.[22,49] Annenin gebeliğinde almış olduğu steroid, İVİG tedavisi ve splenektominin fetüs veya yenidoğanın trombositopenisi üzerine herhangi bir tedavi edici etkisi olmadığı kabul edilmektedir.[50] Maternal trombositlere karşı oluşan IgG tipi otoantikorların plasental geçişine bağlı olarak neonatal trombositopeni ve buna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Anneye ait IgG yapısındaki antikorlar sinsityotrofoblastların Fcy reseptörlerine bağlanarak fetal dolaşıma geçerler. Trombositopenik yenidoğanlar kanama ve olası komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Doğumdan sonra birkaç gün içinde trombosit sayıları düşme eğilimi gösterir. İTP'li annelerden doğan yenidoğanlarda en düşük trombosit düzeyine retiküloendotelyal sistemdeki artışa bağlı olarak post natal 2-5. günlerde ulaşılır.[47,51] Anneden bebeğe geçen otoantikorlara bağlı trombositlerin yıkımı sonucu yenidoğanda purpura, ekimoz, melena ve intrakraniyal hemoraji gibi ciddi durumlarla karşılaşılabilir. Yapılan bir çalışmada İTP'li annelerden doğan yenidoğanların %12-15'inde trombosit sayısının 50.000/mm^3 altında seyrettiği ve %3'ünde intrakranial kanama gibi ciddi komplikasyonlar olduğu görülmüştür.[52,53] Yine başka bir çalışmada doğumda maternal trombosit sayısıyla yenidoğan trombosit sayısı arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Maternal splenektomi ve doğumda trombositopenik kardeş öyküsü olması bunun için risk faktörüdür.[30] Yenidoğan trombositopeni ortaya çıkarsa süre çoğunlukla kısa sürelidir ve maternal immuoglobülin G antikorlarının neonatal dolaşımı terk etmesine bağlı olarak trombositopenin kısa sürede düzelmesi beklenir.[54] Trombositopenik annelerden doğan yenidoğanların trombositopeniye bağlı major kanamalar, intrakranial ve mukozal kanama riski sebebiyle doğum sonrası belli aralıklarla tam kan sayımı bakılarak takip edilmesi gerekmektedir.[50]

1.c.5 Preeklampsi ve HELLP Sendromu

Bu iki sendromun klinik ve patofizyolojik özellikleri benzerdir. Preklampsi, öncesinde hipertansiyon öyküsü olmayan bir gebede gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerde ortaya çıkan

140/90 mmHg ve üzeri kan basıncı, proteinüri ve uç organ disfonksiyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır.[55,56] Plasental ve maternal vasküler disfonksiyondan kaynaklanır. Trombositopeni, preeklampside en sık görülen pıhtılaşma bozukluğudur. Mikroanjiopatik endotelyal hasara bağlı trombüs ve fibrin oluşumu ve sonrasında artan trombosit tüketimine bağlı gelişir.[8] Preeklampsi hastalarının yaklaşık %20'sinde trombosit sayısı 150.000/mm^3 altında seyreder.[55] Trombosit sayıları genellikle 50.000/mm^3 üzerindedir ve nadiren sayısı 20.000/mm^3'ün altına iner.[8] Lupus ve antifosfolipit antikor sendromu gibi otoimmün hastalığı olan kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır.[57,58] Birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü olması, preeklampsi riskini arttırmaktadır.[59] Yine kişinin geçmişte preeklampsi öyküsünün olması, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalığı, obesite, ileri anne yaşı ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı sayılabilecek diğer risk faktörlerindendir.[60] Preeklampsinin en sık tanımlanan alt tipleri 34. gebelik haftasından önce başlayan erken başlangıçlı ve 34. gebelik haftasından sonra başlayan geç başlangıçlı olan tipleridir. Erken başlangıçlı olan daha şiddetli maternal ve fetal klinik bulgularla seyreder.[61,62] Bu nedenle iki fenotipin farklı patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir.[61,63] Etkilenen hastaların %85'inde semptomlar 34. gebelik haftasından sonra başlar ve yeni başlangıçlı hipertasiyon ve proteinüri ile başvururlar. Yaklaşık %10'unda ise semptomlar 34. gebelik haftasından önce gelişir. %5' de ise semptomlar doğum sonrası özellikle doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde görülür.[64–66] Preklampsili hastalar obstetrik ve tıbbi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Gebeliğin obstetrik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır.[67] Fetüsde ise preeklampsiye bağlı olarak erken doğum, büyüme gelişme geriliği ve oligohidramniyoz görülebilir. Genellikle erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkilidir. Geç başlangıçlı preeklampsinin fetal büyüme üzerine çok etkisi olmayabilir. Sonuç olarak erken başlangıçlı preeklampsiye bağlı olarak perinatal mortalite ve morbidite riskinin arttığı düşünülmektedir.[68]

İlk kez 1982 yılında Weistein tarafından tanımlanan HELLP sendromu gebe ve doğum

sonrası kadınlarda mikroanjiopati ile seyreden hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir hastalıktır.[69] Preeklampsinin ağır bir formu gibi görülse de ancak bu iki hastalık arasındaki ilişki tartışmalıdır ve HELLP sendromu preeklampsiden farklı bir hastalık gibi düşünülebilir. HELLP sendromlu hastaların %15-20'sinde öncesinde hipertansiyon ve proteinüri yoktur.[70–72] Daha önceki gebeliklerinde HELLP sendromu ve preeklampsi öyküsü olması, ailede HELLP sendromu tanısı olan birey olması birer risk faktörüdür.[73] Birçok genetik varyantın etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.[74] Preeklampsiden farklı olarak HELLP sendromu daha çok multipar gebelerde görülmektedir.[75] Olguların büyük kısmı gebeliğin sonuna doğru, bir kısmı da doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. HELLP sendromu patogenezi henüz netlik kazanmamıştır. Anormal bir plasental gelişim ve fonksiyondan kaynaklandığı ve preeklampsinin ciddi bir formu olduğu düşünülebilir. Farklı bir açıdan bakıldığında preeklampsiye benzer şekilde anormal plasentasyonla birlikte, hepatik inflamasyon ve koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonuyla karakterizedir.[74,76,77]

Preeklampsili ve HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde trombositopeni görülebilir; bu trombositopeninin nedeni kronik fetal hipoksidir. Çünkü hipoksiye reaksiyon olarak eritropoezde artış kemik iliğinde trombosit üretiminin baskılanmasına yol açar. Megokaryosit sayısı ve öncü hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir. Hafif ve orta derece etkilenme söz konusudur ve trombosit sayıları genellikle 50.000/mm^3 üzerindedir. Trombositopeni doğumda veya doğumdan sonraki ilk iki üç gün içerisinde görülür. Genelikle on gün içerisinde normale dönmesi beklenmektedir.[78]

1.c.5 Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Gebelikte tanı alan TTP, trombositopeni ayrımında dikkate alınması gereken nadir ve yaşamı tehdit eden hastalıklardan biridir. Toplumda yaklaşık 1/25.000 oranında ve kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır.[79,80] Kadınlarda görülen vakaların yaklaşık yarısı doğurganlık

çağındadır. Hastalığa vWf parçalıyıcı protein olan ADAMTS13 eksikliği yol açar. TTP'de trombositopeni, ateş, hemolitik anemi, bazı nörolojik bozukluklar ve böbrek fonsiyonlarında bozukluklar görülebilir. Gebeliğe özgü bir hastalık olmamakla birlikte gebelikle ilişkili olarak artan sıklıkta, vakaların %5-25'inde ortaya çıkar.[81] Hastalığın daha çok ikinci trimesterde görüldüğü bildirilmiştir.[82] Sonraki gebeliklerde nüks riski vardır, ancak hamilelik öncesi normal ADAMTS13 seviyelerine sahip kadınlarda nüks riski daha düşüktür.[83,84]ADAMTS 13 seviyeleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde düşüş eğilimi gösterir. Ancak doğum sonrası düzelmesi beklenir.[85] Tedavi edilmeyen TTP'li gebelerde plasentada tromboz meydana gelebilir ve bu da fetal büyüme geriliğine, intrauterin ölüme ve ikincil olarak annede preeklampsiye yol açabilir. Tedavi seçeneği olarak acil plazmaferez yapılması gerekir.[84,86]

1.c.6 Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), alternatif kompleman yolundaki anormalliklerin neden olduğu anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile karakterize nadir bir hastalıktır. Kontrolsüz kompleman aktivasyonuna bağlı olarak enflamasyon, endotel hücre disfonksiyonu ve mikrovasküler trombüs oluşumuyla sonuçlanan trombotik mikroanjiopatiye (TMA) yol açan sistemik bir hastalıktır.[87,88] Böbrek ve diğer organ sistemlerinde ilerleyici sistemik trombotik mikroanjiopatiye bağlı patolojiler görülür.[89,90] Gebelikle birlikte tetiklenen aHÜS gebelik ve doğum sonrası görülebilir. Gebeliklerin 1/25.000'de meydana geldiği düşünülmektedir.[91] Atipik HÜS tanılarının %10-20'si hamilelik sırısında ortaya çıkar, hamilelikle ilişkili atipik hemolitik üremik sendrom olarak adlandırılır.[92] Yüksek perinatal ve maternal morbidite ile ilişkilidir. Birçok kadın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. Hastaların %60-70'inde böbrek yetmezliği geliştiği görülmüş ve %80'inde diyaliz ihtiyacı olmuştur. Tanı konulduğu anda plazmaferez tedavisinden fayda gördüğü bilinmektedir. Anti C5 antikoru olan eculizumab tedavisinin erken aşamada yapılmasının hastalığın prognozu açısından olumlu olabileceği düşünülmektedir.[93] Eculizumab tedavisi ile trombositopenide iyileşme 48-72

saat içinde görülür. Ancak böbrek ve diğer organ disfonksiyonlarındaki düzelme haftalar aylar sürebilir. Atipik HÜS'lü hastaların %40-60'ında genetik ve edinilmiş olarak alternatif kompleman yolunda düzensizlikler saptanmıştır. Bu durum genetikle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.[90,94] Genetik ve sporadik hasara bağlı olarak kompleman kaskadında disfonksiyona neden olur. Endotel hücrelerinde kompleman birikimine, arteriollerin ve kılcal damarların kalınlaşmasına ve endotelyel ayrılmaya yol açar.[95] Bunun sonucunda nötrofiller, makrofajlar ve trombositler hücre yüzeyinde birikerek tromboz oluşumunu tetikler. Sonuçta damar lümeninde trombüs oluşuyumla birlikte eritrositlerin parçalanması meydana gelir. Şistositler oluşur. Direk coombs negatif hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve trombositopeni gelişir.[96]

1.c.7 Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP), maternal karaciğer disfonksiyonu ve yetmezliği ile karakterize maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilen acil bir durumdur. AFLP nadir bir hastalıktır. 5000-10.000 gebelikte bir görülür.[97] Patogenezi net olarak anlaşılmamakla birlikte gebelikte yağ asidi metobolizmasındaki kusurların rol oynadığı düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri normalde fetoplasental büyüme ve gelişmeyi hızlandırmak için gebeliğin sonlarına doğru artış eğilimi gösterir. Eğer fetal-maternal yağ asidi metobolizmasında bir bozukluk olursa metabolik ara ürünler maternal hepatositler üzerinde birikerek hasara neden olabilir ve klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olabilir.[98,99] AFLP tipik olarak gebeliğin 30 veya 38. gestasyon haftalarında ortaya çıkar. Ancak daha öncede tanı alabileceği bilinmektedir.[100] Çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere oranla daha sık rastlanır. Kadınların büyük bir kısmı mide bulantısı, kusma, karın ağrısı şikayeti ile başvurur.[97] Mide bulantısı, karın ağrısı, kusmanın eşlik ettiği karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde bozulma ile karakterizedir.[101] Maternal trombositopeni görülebilir ancak şiddetli trombositopeni beklenmez. Plazma antirombin III düzeyinde azalma hastalığın erken belirtisi olabilir. Tedavide

hayati oraganların yeterli perfüzyonu ve destekleyici tedavi önemlidir. Eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ile replasman yapılabilir. Anti trombin III konsantresi ve trombositler ciddi olarak etkilenen kadınlarda fayda sağlayabilir.[101]

1.c.8 Antifosfolipit Antikor Sendromu (APS)

Antifosfolipit antikor sendromu (APS), otoimmün bir hastalıktır. Yüksek miktarda antifosfolipit antikor üretimiyle karakterizedir. Primer antifosfolit sendrom ve SLE gibi otoimün hastalıklarda birlikte seyreden sekonder antifosfolipit sendrom olmak üzere ikiye ayrılır.[102] Arteriyel veya venöz tromboz, tekrarlayan gebelik kayıpları, ölü doğum ve şiddetli preeklamsi veya HELLP sendromu ile karakterize bir hastalıktır. Trombositopeni hastaların %30-50'sinde görülür. Genelde hafif veya orta şiddettedir.[103] Patofiyolojisi tam olarak netlik kazanmamakla birlikte plasenta içinde trombosit aktivasyonu ve kompleman aracılı inflamatuar yanıtlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.[104–106] Hastaların serumlarında antikardiyolipin antikorları, antitrofoblast antikorları tespit edilmiş ve bu antikorların da patogenezde etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bununla ilgili çok fazla çalışma yoktur.[107] Tedavide prednizolon, unfraksiyone heparin, kalsiyum, egzersiz ve düşük doz aspirin kullanılabilir.[108,109]

1.c.9 Heparinle İlişkli Trombositopeni (HİT)

Heparinle ilişkili trombositopeni trombosit aktivasyonu sonucunda arteryal ve venöz trombozların görülebildiği hayati riski olan bir hastalıktır. Heparin kullanımı sonucu ilk 10 gün içerisinde gözlenir. Trombositopeni hafif ve geçicidir. Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki formu mevcuttur. Tip 1 formu ilacın direkt etkisi sonucunda oluşan formdur. Tip 2 ise trombosit faktör 4'e karşı oluşan otoantikorlara bağlı gelişir ve mortalitesi daha yüksektir. [110,111] Tip 1'li hastalar genelikle asemptomatik seyirlidir. Heparin tedavisi devam edilmesine rağmen düzelen hafif bir trombositopenileri vardır. Bu sebeple spesifik bir tedavileri yoktur. Tip 2'li hastalar immün mekanizmarla ilişkilidir. Trombositopeniyle birlikte ciddi arteriyel ve venöz trombozlar meydana gelir. Daha ciddi seyirlidir. Tedavide heparin hemen kesilmelidir. Antitrombotik,

fibrinolitik ve antitrombosit ajanlar kullanılabilir.[112]

1.c.10 Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE)

Sistemik lupus eritamatozus gebelikte en sık karşılaşılan otoimmün hastalıklardan biridir.[113] 15-40 yaş arası üreme çağındaki kadınlarda sık görülür. Kadın erkek oranı dokuzdur. Hem anne hem de yenidoğan açısından olumsuz sonuçları olabilen bir hastalıktır.[114,115] Deri, böbrek ve hematolojik sistemler gebelik sırasında sık tutulumu olan bölümlerdir.[116] SLE aktivitesinin en sık göstergelerinden biri hematolojik tutulumlardır.[117] SLE'li hastaların %25-%50'sinde trombosit sayısı 100.000-150.000/mm^3 arasında seyretmektedir. Hafif düzeyde trombositopeni beklenmektedir. Yaklaşık %10'unda ise trombosit sayısı 50.000/mm^3 altında seyreder.[118,119] SLE'de şiddetli trombositopeninin en yaygın nedeni trombositlerin ve megakaryositlerin immün aracılı yıkımı sonucunda oluşan İTP'dir. İTP, SLE gelişmeden önce kronik komplikasyonun sonucu olarak ya da hastalığın alevlenmesi sırasında görülebilir.[120] Diğer nedenleri arasında splenomegali, ilaçlar, trombotik mikroanjiopati veya antifosfolipid antikor sendromu yer alabilir.[121] Hamilelik sırasında SLE başlangıcı olan hastalarda daha şiddetli anemi ve trombositopeni olma eğilimi vardır. Anneden fetüse geçen anti-SSA/Ro, anti-SSB/La ve/veya anti-uracil-rich 1 ribonucleoprotein (U1-RNP) otoantikorlara bağlı olarak fetal ve neonatal ikinci ve üçüncü dereceden kalp blokları, cilt lezyonları, hepatik tutulum, hematolojik ve nörolojik bulgular görülebilir.[122,123] Neonatal lupuslu olguların %10'unda trombositopeni görülmektedir. Tek başına ya da diğer sitopenilerle birlikte seyreder. Tipik olarak doğumdan sonraki ilk birkaç günde görülmeye başlar. Otoantikorların kaybolmasıyla birlikte hemotolojik tablo çoğu hastada düzelmektedir.[124,125]

1.d Yenidoğan Trombositopenisi

Yenidoğan trombositopenisi yetişkinlerdekine benzer şekilde trombosit sayısının 150.000/mm^3 altında olması olarak tanımlanır.[126,127] Yenidoğan döneminde en sık görülen

hemotolojik hastalıklardan biridir.[128] Yapılan çalışmalara göre tüm yenidoğanların yaklaşık %1 -5'inde trombositopeni görülebilmektedir ve bu oran çalışılan popülasyona bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Gebelik yaşı azaldıkça trombositopeni sıklığının ve şiddetinin arttığı bilinmektedir.[25,126,129,130] Trombosit sayısının 50.000/mm^3'ten az olması olarak tanımlanan şiddetli trombositopeni yenidoğan popülasyonunda %0,14-0,24 arasında görülebilmektedir.[126,130] Yenidoğanda trombositopeni nedenleri altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Artan trombosit tüketimi, azalan trombosit üretimi ve bunların kombinasyonları trombositopeni etyolojisinden sorumlu mekanizmalardır.[131,132] Trombositopenileri görülme zamanına göre sınıflandıracak olursak ilk 72 saat içerisinde görülen trombositopeniler erken başlangıçlı, 72 saatten sonraki trombositopeniler geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşamın ilk 72 saati içinde görülen trombositopeni nedenleri arasında plasental yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği, HELLP sendromu, maternal diyabet, perinatal asfiksi veya maternal antikor aracılı trombositten kaynaklanan sebepler sayılabilir. Buna karşılık 72 saatten sonra gelişen trombositopeni nedenleri arasında neonatal sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi hastalıklar başta gelir.[131] Enfeksiyon açısından risk faktörü taşımayan ve annesinde preeklampsi öyküsü olan veya inrauterin gelişme geriliği olup erken doğmuş yenidoğanlarda doğumdan kısa bir süre sonra hafif ve orta şiddette trombositopeni görülebilir. Böyle bir durumda kısa süreli takipte trombositopenin düzelmesi durumunda ayrıntılı incelemeye gerek olmayabilir. Klinik olarak hasta bir yenidoğanda, trombosit sayının 50.000/mm^3'ün altında olması muhtemelen plansental yetmezliğe bağlı değil; sepsis ve neonatal alloimmün trombositopeni gibi diğer nedenlere bağlı düşünülmelidir. [131]

1.d.1 Artan Trombosit Yıkımı ve Tüketimi ile İlişkili Trombositopeniler

Artan trombosit yıkımına bağlı trombositopeni neonatal trombositopenin en sık oluşum sebeplerinden biridir. Özellikle immünolojik meanizmalarla ilişkili trombositopeni sağlıklı, zamanında doğmuş yenidoğanlarda erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenlerinden

birisi olabilir.[133]

1.d.1.1 Neonatal Otoimmün Trombositopeni

Neonatal otoimmün trombositopeni, hem maternal hem de fetal trombositlerle reaksiyona giren maternal antikorlar tarafından gerçekleştirilir. Genelde SLE, maternal otoimmün bozukluklar gibi hastalıklarla ilişkili olabilir. Annenin tıbbi geçmişi ve trombositopeni öyküsünün olması tanı koymada yardımcı olacaktır. Açıklanamayan yenidoğan trombositopenisi olan bebeklerin annelerinin olası maternal otoimmün hastalıklar açısından araştırılması gerekebilir.[134]

1.d.1.1.a İTP'li Anne Bebeği

Otoimmün trombositopeni, yenidoğan trombositopeni nedenleri arasında yer alan, sıklıkla orta ve ciddi trombositopeni ile karakterize, erken başlangıçlı bir trombositopeni nedenidir. İTP'li anne bebeklerinde trombositopeninin maternal trombosit antikorlarının plasental geçişine bağlı olduğu düşünülmektedir.[135] Gebedeki trombositopeni varlığı en önemli risk faktörü olmakla birlikte annedeki trombositopenin ciddiyeti, büyük kardeşte yenidoğan döneminde trombositopeni varlığı ve maternal splenektomi öyküsü gibi faktörlerin ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[136,137] Annenin gebelikte almış olduğu kortikositeroid ve İVİG gibi tedavilerin yenidoğan trombositopeni üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.[136] İTP'li gebelerden doğan yenidoğanların yarısından fazlasında normal trombosit değerleri veya hafif trombositopeni görülebilmekle birlikte bu yenidoğanların çoğunluğu klinik olarak asemptomatiktir. Ancak bazen 50.000/mm^3 altında, ciddi trombositopeni de görülebilmektedir.[126,136] İTP'li annelerden doğan bebeklerde trombositopeni insidansı %13-56 arasında değişmektedir.[138] Ciddi trombositopeni görülme oranı %8-13'dür.[47] Bu bebeklerin %3-5'inde trombosit sayısının 20.000/mm^3'ün altında olduğu ve intrakraniyal kanamanın çok nadir görüldüğü bildirilmiştir.[130]

İdiopatik trombositopenik purpuralı annelerden doğan yenidoğanların trombosit sayıları

genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde düşme eğilimindedir. Tipik olarak iki ila beş gün içinde trombositopeninin ortaya çıkması beklenir.[136] Genellikle anneden geçen antikorların yıkılmasıyla trombositopeni düzelir. Uzamış trombositopeni durumunda emzirmeye bağlı trombositopeni akla gelmelidir. Çünkü emzirme döneminde, anne sütündeki immünoglobulin A (IgA) yapısındaki antikorların geçişine bağlı olarak yenidoğan trombositopenisinin dört aydan daha uzun süre devam ettiği görülmüş ve emzirmenin kesilmesiyle trombositopeninin düzeldiği bildirilmiştir.[139]

İdiopatik trombositopenik purpuralı annelerin trombositopenik bebeklerinde klinik problemler trombositopeninin şiddeti ile ilişkilidir. Scott ve ark.'nın çalışmalarında ciddi kanamanın 50.000/mm^3 altı trombosit sayısı olan bebeklerde yaklaşık %50'ye yakın oluştuğu, 50.000-100.000/mm^3 arasında daha hafif problemlerin ortaya çıktığı ve 100.000/mm^3'ün üzerinde neredeyse hiçbir bebekte ciddi bir problemin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. Bebeklerde trombositopeniye bağlı olarak görülebilecek bulgular peteşi, purpura, ekimoz, mukozal kanamalar, intrakraniyal kanamalar ve diğer organ kanamaları şeklindedir. Böyle bebeklerde asıl endişe nedeni intrakranial hemoraji ve annede vajinal doğum sırasında oluşabilecek travma tehlikesidir.[140]

Klinisyenler tarafından İTP'li gebelerin yönetimi daha kolaydır, çünkü gebelik sırasında trombosit sayısı ve hemostatik durumun değerlendirilmesi mümkündür. Ancak yenidoğanın trombosit sayısı doğum sonuna kadar değerlendirilemediğinden yönetilmesi daha zordur. Bebekte %1-3 arasında bile olsa intrakranial kanama ve ölüm riskinin olması klinisyenleri gebelik sırasındaki diagnostik testlere yöneltmiştir.[141] Bu amaçla fetal skalp kan platelet sayımı ve perkutanöz umblikal venöz kan örneği (PUBS) gibi invaziv işlemler önerilmiştir. Ancak Amerikan Hematoloji Derneği İTP'li gebelerde doğumun başlaması ve doğum sırasında maternal platelet antikorlarının belirlenmesi için test yapılmasına gerek olmadığını, fetal platelet sayısını ve yenidoğan kanaması riskini öngörebilmek için PUBS veya fetal skalp ven örneklemesi ile fetal

trombosit sayımının gerekmediği sonucuna varmıştır. Trombosit sayıları termde 40.000-75.000/mm^3 olsa bile İTP olduğu bilinmeyen gebelerde PUBS gerekli değildir. Fetal platelet sayısının (ve önceki infantların platelet sayıları) bilinmiyor olduğu düşünülerek eğer maternal platelet sayısı 50.000/mm^3'ü aşıyorsa sezaryen endike değildir. Eğer fetal platelet biliniyorsa ve <20.000/mm^3 ise sezaryen seksiyo uygundur.[142] İTP'li gebelerde doğum şekli tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda annede ağır trombositopeni olması durumunda sezaryen önerilmekteyken bazı çalışmalarda sezaryen ve normal vajinal doğum arasında risk açısından fark görülmemiştir.[129]

İdiopatik trombositopenik purpuralı anne bebeklerinde tedavi trombositopenin ciddiyetine ve klinik bulguların varlığına göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle bebeklerin yakın takibi önemlidir. Tedavide öncelikli olarak İVİG kullanılmaktadır. Trombosit sayısı 20.000/mm^3 altında olup klinik olarak kanaması olan bebeklere 1gr/kg'dan İVİG verilebilir. Gerektiğinde doz tekrarı yapılabilir. Trombosit sayısı 20.000/mm^3 altında veya klinik olarak kanaması olan bebeklere trombosit tranfüzyon tedavisi önerilebilir. Ancak antikorlar nedeniyle bu tedavinin yeterli etkinlikte olmadığı bilinmektedir. İVİG tedavisine rağmen devam eden şiddetli trombositopeni durumlarında kortikosteroid tedavisi de diğer seçenekler arasındadır. Ancak etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.[143]

1.d.1.2 Neonatal Alloimmün Trombositopeni

Neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) yenidoğanın nadir görülen ancak ağır trombositopeniye neden olabilen bir hastalığıdır.[133] Yenidoğanın hemolitik hastalığına benzer şekildedir ancak bu hastalıkta eritrositler yerine trombositler etkilenir.[144] NAİT'de annede bulunmayan paternal trombosit antijenlerine (HPA) karşı oluşan IgG tipi maternal antikorların tranplasental geçişine bağlı olarak fetüs ve yenidoğanda trombosit yıkımı sonucu gelişir. [133,145] Olguların büyük kısmı ilk gebelikte görülür.[146] Sonraki gebeliklerde daha ağır seyretmesi beklenir.[126,144] İlk 24 ila 48 saat içinde açıklanamayan trombositopeni, fetal intrakraniyal kanama ile başvuran klinik olarak iyi görünen bir yenidoğanda şüpelenilmelidir. İTP'li anne bebeklerinin

aksine bu bebeklerin annelerinin trombosit sayıları normaldir. Ayrıca klinik olarak kötü görünen, özellikle ciddi trombositopenisi olan bebekte klinik olarak hastalık düzelse bile trombositopeni hala devam ediyorsa düşünülmelidir.[147]

1.d.1.3 İlaca Bağlı Trombositopeni

Maternal ilaca bağlı IgG tipi antikorların plasentayı geçerek fetal trombositopeniye neden olması beklenebilir. Matenal immün aracılı trombosit yıkımıyla ilişkili ilaçlar arasında kinidin, antiepileptik ilaçlardan karbamazapin, fenitoin ve valporaik asid gibi ilaçlar sayılabilir. Yine anne ve bebeğe maliginite açısından kemoteropatik ilaç uygulanmasını takiben kemik iliği bakılanmasına bağlı olarak yenidoğanda trombositopeni görülmesi beklenebilir. İlaca bağlı trombositopeni düşünülüyorsa öncelikli olarak sorumlu ajanın tedaviden çıkarılması gerekir. Gerekli durumlarda intravenöz immünglobülin tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.[148]

1.d.2 Azalan Trombosit Üretimine Bağlı Trombositopeniler

Trombosit üretiminin azalması ile karakterize olan yenidoğan trombositopenileridir. Kemik iliği baskılanması, konjenital trombositopeniler, infiltratif kemik iliği hastalıkları, genetik bozukluklar ve kromozom anormallikleri sayılabilen nedenlerdir. Yine intrauterin büyüme gelişme geriliğine bağlı trombositopeniler, preeklamptik anne bebekleri, plasental yetmezliğe sahip annelerden doğan bebekler de bu grup hastalıklar içerisinde yer alırlar.[149,150]

1.d.2.1 Preeklampsili Anne Bebeği

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon olarak bilinen preeklampsili annelerden doğan bebeklerde trombosit üretiminin azalmasıyla ilişkili olarak trombositopeni görülebilir. Erken doğmuş yenidoğanlarda görülme olasılığı daha yüksektir. Trombositopeni tipik olarak doğumdan sonraki ilk gün içerisinde görülmesi beklenir.[138]

1.d.3 Trombosit Aktivasyonu ve Tüketimi İlişkili Trombositopeniler

Bu grup hastalıklar arasında DİK, tromboz, Tip 2B von Willebrand hastalığı sayılabilir.

1.d.3.1 Dissemine intravasküler pıhtılaşma (DİK)

Kanama, trombozlar ve pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ile karakterize, yaşamı tehdit eden multi organ yetmezliğine kadar gidebilen bir hastalıktır.[151] Yeni doğmuş bebekler, özellikle de prematürelerde antikoagülan sistem içerisinde antitrombin III ve protein C'nin yetersiz olması sebebiyle DİK'e karşı daha hassastırlar.[152–154] Yenidoğanda DİK gelişiminde rol oynayan başlıca nedenler arasında neonatal sepsis, perinatal asfiksi, respiratuar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu ve nekrotizan enterokolit sayılabilir. Teşhis hem klinik bulgulara hem de anormal pıhtılaşma testlerine dayanmaktadır.[155]

1.e Sekestrasyonla İlişkili Trombositopeniler

Yenidoğanda sekestrasyon ve tuzaklanmaya bağlı olarak trombositopeniler görülebilir. Hipesplenizm, Kasabach-Merritt sendromu bu duruma neden olan hastalıklardandır.

1.e.1 Hipersplenizm

Büyümüş dalakla ilişkili olarak trombositopeni görülebilir. Splenomegaliye neden olan hastalıklar arasında viral enfeksiyonlar, konjenital hepatitler, portal ven trombozu, hemolitik anemiler, depo hastalıkları sayılabilir. Tedavi altta yatan nedenin tespit edilmesi ve buna bağlı olarak tedavi prensiplerinin belirlenmesidir. Yine ciddi bakteriyal, viral enfeksiyonlar, mantar enfksiyonları ve perinatal asfiksi, dilüsyonel trombositopeni yenidoğanda trombositopeniye neden olabilecek diğer nedenlerdendir. [148]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği'nde doğum yapan trombositopenili gebelerden doğan bebeklerde trombositopeni oranı ve klinik seyrini belirlemek üzere yürütüldü. Çalışma süresi olan 01.04.2021–01.04.2022 tarihleri arasında toplam 997 gebe tespit edildi. Bunlardan trombositopenisi olan 43 gebe ve bu gebelerden doğan 44 bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan etik izni (Etik kurul sayısı 2021/45) ve olguların ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri gebe annede trombositopeni olması (trombosit<150.000/mm^3) ve bu anneden doğan bebek olmasıydı. Hariç tutulma kriteri ise bebekte trombositopeni yapan konjenital anomali bulunmasıydı. Çalışmaya alınan annelerde trombositopeni nedenine bakılmadan tüm trombositopenili gebeler çalışmaya dahil edildi. Bu annelerden doğan tüm bebeklerden doğumda göbek kordonundan, üç ve beşinci günlerde trombositopeni değerlendirilmesi için rutin tam kan sayımı alındı. Sonuçların alınmasında hastane bilgi sisteminden yararlanıldı. Gebelikte trombositopeni saptanan annelerin etyolojileri, trombosit sayıları, gebelikte trombositopeni için tedavi alıp almadıkları, bebeklerin gestasyonel haftası, doğum kilosu, boyu, baş çevresi, Apgar skorları, fizik muayenede peteşi ekimoz ve mukozal kanama bulgularının olup olmadığı kaydedildi. Bebeklerde trombosit sayısının 150.000/mm^3 olması trombositopeni olarak kabul edildi.

Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Social Sciences) for Windows 22,0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Ki-kare testi ve independent sample t test kullanıldı. Varyasyon analizleri için One-way ANOVA kullanıldı. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

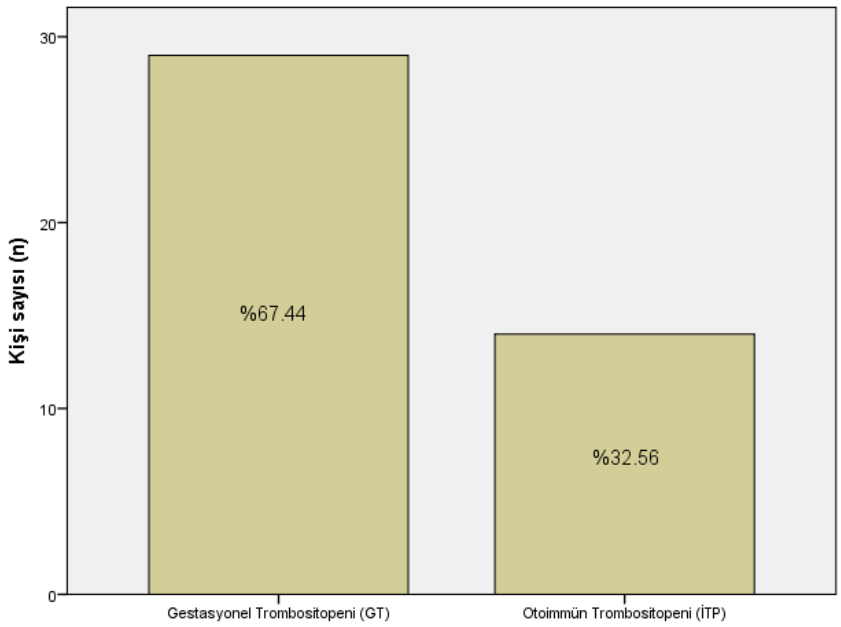
3.1 Gebelerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamızda taramaya alınan 997 gebe kadından 43'ünde (%4,31) trombositopeni saptandı. Kırk üç gebenin yaş ortalaması 30,21 ± 4,97 idi. Gebelerin 35'i (%81,4) multipar ve sekizi (%18,6) nullipardı. Doğum gebelerin 39'unda (%90,7) sezaryenle, dört gebede (%9,3) normal vajinal yolla gerçekleşti. Trombositopeni tanısı 10 (%23,26) gebede gebelikten önce vardı; 33 (%76,74) gebede ise gebelik esnasında trombositopeni tanısı konuldu. Gebelerin en düşük trombosit ortalaması 94.537,21 ± 30.464,2 idi. Bu gebelerden 29'unda (%67,44) gestasyonel trombositopeni saptanırken 14'ünde (%32,56) İTP tanısı mevcuttu. İTP tanısı bu gebelerin 10'nunda gebelik öncesi dönemde varken, dördünde gebelik döneminde konuldu. Doğum öncesinde İTP'li sekiz (%18,6) gebeye trombositopeni nedeniyle tedavi verildi. Bunlardan altı gebeye oral prednizolon tedavisi verilirken, iki gebeye hem oral prednizolon hem de intravenöz immünglobulin tedavisi verildi. Hiçbir annede kanama veya doğumla ilgili komplikasyon yaşanmadı. Gebelerden altısında (%14) preeklampsi ile ilişkili hipertansiyon vardı. Bu gebelerden ikisinde İTP'ye bağlı trombositopeni görülürken diğer dört gebede trombositopeni gestasyonel trombositopeni ile ilişkili olarak değerlendirildi. HELLP sendromu düşünülmedi. Dokuz (%20,9) gebeye gestasyonel diyabet (GDM) eşlik etmekteydi. GDM'li sadece bir gebe insülin tedavisi aldı, diğer gebelerin tedavi gereksinimi olmadı. Bu gebelerden ikisinde GDM ile birlikte İTP tanısı varken, kalan yedi gebede gestasyonel trombositopeni tanısı vardı. Annelerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve Grafik 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Trombositopenili annelerin demografik ve klinik özellikleri

n=43	Ortalama	Oran (%)	En düşük	En yüksek
Yaş	30.21±4.97	-	22	42
Multiparite	35	%81.4		
Nulliparite	8	%18.6		
Sezaryen doğum	39	%90.7		
Normal vajinal doğum	4	%9.3		
Gebelik sırasında trombositopeni tanısı	33	%76.74		
Gebelik öncesi trombositopeni tanısı	10	%23.26		
En düşük trombosit	94.537,21±30.464,2		29.000	141.000
Gestasyonel trombositopeni	29	%67.44		
İTP	14	%32.56		
Trombositopeni için tedavi alan	8	%18.6		

Grafik 1. Gebelerde trombositopeni nedenlerinin dağılımı



3.2 Bebeklerin Demografik Özellikleri

Çalışmada trombositopenili 43 anneden doğan toplam 44 bebek vardı. Trombositopenili bir anneden ikiz doğum gerçekleşti ve iki bebek de çalışmaya alındı. Bebeklerin 26'sı erkek (%59,1) cinsiyet, 18'i (%40,9) kız cinsiyetti. Bebeklerin gebelik haftası ortalama 37,71 ± 1,42 idi. Preterm doğum 18 bebekte görüldü (%40,91). Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3.113 ± 514 gramdı. Bebeklerin altısı, yani %13.64'ü, düşük doğum ağırlıklıydı (≤2500gr). Bu bebeklerden birinde doğum ağırlığı (%2,27) 1500 gr altındaydı (1440 gr). İki bebekte (%4,55) SGA görüldü. Bebeklerde doğum ağırlığı veya cinsiyete göre trombosit sayılarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bebeklerin bir ve beşinci dakika Apgar skorları ortalaması 7,32 ± 8,7'di. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Biri prematürite diğer ikisi trombositopeni nedeniyle olmak üzere toplam üç bebeğin hastaneye yatışı yapıldı. Prematürite nedeniyle hastane yatışı yapılan bebek, gestasyonel trombositopeni ve preeklampsili anne bebeğiydi. Bu bebekte trombositopeniye annedeki gestasyonel trombositopeninin yanı sıra SGA'nın da katkısı olabileceği düşünüldü. Diğer iki bebek İTP'li anne bebeğiydi, bu bebekler hastaneye yatırılarak trombositopeniye yönelik tedavi edildi. Hiçbir bebekte trombositopeniye bağlı ağır komplikasyon görülmedi.

Tablo 2. Bebeklerin demografik özellikleri

	Sayı (n)	Ortalama ± SD	Ortanca (en düşük-en yüksek)
Gebelik haftası	44	37,71 ± 1,42	38 (31,5-40)
Prematürelerin sayısı ve gebelik haftası	18	36,5 ± 1,27	37(31,5-37)
Doğum ağırlığı (gr)	44	3.113,2 ± 514,27	3.197,50 (1.440-4.180)
SGA'lı bebek sayısı	2	-	-
2500 gr üstü bebek sayısı ve doğum ağırlıkları	38	3.260,21 ± 352,9	3.290 (2500-4180)
2500 gr altı bebek sayısı ve doğum ağırlıkları	6	2.180 ± 378,15	2.320 (1.440-2.470)
1500 gr altı bebek sayısı ve doğum ağırlığı	1	1.440	-
Hastaneye yatan bebek sayısı	3	-	-
Tedavi alan bebek sayısı	2	-	-

3.3 Bebeklerde Trombositopeni Özellikleri

Tüm bebekler dikkate alındığında ortalama trombosit sayısı kord kanında 221.156,82 ± 81.747,36, üçüncü günde 224.615 ± 79.709,99, beşinci günde 266.706,98 ± 89.275,96 olarak görüldü. Tüm bebeklerde alınan örneklerin günleri bakımından ortalama trombosit sayıları karşılaştırıldığında sadece kord kanı ve beşici gün trombosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) diğer günler arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kord kanında 44 bebeğin 10'unda (%27,72), üçüncü günde 40 bebeğin altısında (%15), beşinci günde 43 bebeğin beşinde (%11,63) ve en düşük trombosit sayıları dikkate alındığında 44 bebeğin 12'sinde (%27,27) trombositopeni saptandı (Tablo 3).

Trombosit sayısı 100.000/mm^3 altında değerlendirildiğinde; kord kanında 44 bebeğin üçünde (%6,8), üçüncü günde 40 bebeğin üçünde (%7,5), beşinci günde 43 bebeğin birinde (%2,3) ve en düşük trombosit sayıları dikkate alındığında 44 bebeğinde dördünde (%9) trombositopeni saptandı.

Tablo 3. Bebeklerde günlere göre trombositopeni değerlendirmesi

n=44	Kord kanında trombosit sayısı (ortalama)	3. günde trombosit sayısı (ortalama)	5. günde trombosit sayısı (ortalama)	En düşük trombosit sayısı (ortalama)
Ortalama	221.156,82	224.615	266.706,98	206.561,36
Standart sapma	81.747,36	79.709,99	89.275,96	88.486,61
En düşük	46.000	41.600	43.400	17.500
En yüksek	360.000	343.000	468.000	352.000
Trombositopenili bebek (n)	10	6	5	12
Trombositopenili bebek (%)	%22,73	%15	%11,63	%27,27
Trombositopenili bebeklerde Trombosit sayısı aralığı	46.000-139.000	41.600-127.000	43.000-131.000	17.500-135.000

Bebeklerde kord kanında trombosit sayısı ortalama 221.156,82 ± 81.747,36'ydı. Kord kanı değerlendirmesine göre toplam 10 bebekte (%22,73) trombositopeni saptandı. Trombosit sayısı 44 bebeğin birinde (%2,27) <50.000/mm^3, ikisinde (%4,55) 50.000-99.000/mm^3, yedisinde (%15,91) 100.000-150.000/mm^3 arasında ve 34 bebekte (%77,27) 150.000/mm^3'in üzerinde görüldü. Üçüncü günde trombosit sayımı yapılan bebeklerde ortalama trombosit 224.615 ± 79.709,99 olarak bulundu ve altı (%15) bebekte trombositopeni saptandı. Trombosit sayısı bu bebeklerin ikisinde (%5) <50.000/mm^3, ikisinde (%5) 50.000-99.000/mm^3, ikisinde (%5) 100.000-150.000/mm^3 ve 34'ünde (%85) 150.000/mm^3'ün üzerinde görüldü. Beşinci günde ortalama trombosit sayısı 266.706,98 ± 89.275,96 olarak bulundu. Beşinci günde toplam beş bebekte (%11,63) trombositopeni saptandı. Bu bebeklerden birinde (%2,32) trombosit sayısı <50.000, dördünde (%9,3) 100.000-150.000/mm^3 arasında 38'inde (%88,37) ise 150.000/mm^3'ün üzerindeydi (Tablo 4).

Tablo 4. Bebeklerde zamana ve trombosit sayılarına göre gruplandırma özellikleri

Trombosit Sayısı	Kord Kanında		3. günde		5. günde	
	n	%	n	%	n	%
<50.000	1	2,27	2	5	1	2,32
50.000-99.000	2	4,55	2	5	0	0
100.000-150.000	7	15,91	2	5	4	9,3
>150.000	34	77,27	34	85	38	88,37
Örnek alınan	44	100	40	90,9	43	97,73
Örnek alınamayan	0	0	4	9,1	1	2,27
Toplam	44	100	44	100	44	100

3.3.1 Trombositopeni nedenine göre değerlendirme

Gestasyonel trombositopenili gebelerin bebeklerinde trombositopeni görülme oranı %17,24 (n=5) ve İTP'li gebelerin bebeklerinde ise bu oran %50 (n=7) idi. İTP'li gebelerin bebeklerinde trombositopeni görülme sıklığı gestasyonel gebelerin bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Ağır trombositopeni ($<50.000/mm^3$) sadece İTP'li anneden doğan iki bebekte görüldü, gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde ağır trombositopeni görülmedi. İTP'li ve GT'li anne bebeklerinde ortalama trombosit sayıları ve istatistiksel sonuçlar Tablo 5'da verilmiştir.

Tablo 5. İmmüntrombositopenili ve gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde trombosit sayıları

	Kord kanında trombosit sayısı (ortalama)	3. günde trombosit sayısı (ortalama)	5. günde trombosit sayısı (ortalama)	En düşük trombosit sayısı (ortalama)
GT	244.563,33 ± 66982,06	242.740,74 ± 67.526,4	288.758,62 ± 77.412,46	228.663,33 ± 75.883,17
İTP	171.000 ± 90.122,14	186.969,23 ± 92.170,2	221.028,57 ± 97.523,07	159.200 ± 97.522,06
p	0.04	0.036	0.018	0.013

3.3.2 GT ve İmmün trombositopenili anne bebeklerinde trombositopeninin günlere göre değerlendirilmesi

3.3.2.a Kord Kanı

Kord kanında bakılan hemogram değerlendirmesinde ağır trombositopenili bir bebek, orta trombositopenili iki bebek saptandı. Bu bebekler İTP tanılı anne bebeğiydi. Yedi bebekte hafif trombositopeni görüldü. Bu yedi bebekten dördünde gestasyonel trombositopenili anne bebeğiyken, üçü İTP tanılı anne bebeğiydi. Kalan 34 bebekte trombosit sayısı normal aralıkta görüldü. Bu bebeklerden sekizi İTP tanılı anne bebeğiyken, 26'sı ise gestasyonel trombositopeni tanılı anne bebeğiydi.

3.3.2.b Postnatal 3. Gün

Postnatal üçüncü günde bakılan hemogram değerlendirmesinde ağır trombositopenili iki bebek saptandı. Her ikisi de İTP tanılı anne bebeğiydi. İki bebekte orta derecede trombositopeni görüldü. Bebeklerden biri İTP tanılı anne bebeğiyken, diğer bebek ise gestasyonel trombositopeni tanılı anne bebeğiydi. Hafif derecede trombositopeni iki bebekte görüldü. Bebeklerden birinin annesinde GT varken diğer bebeğin annesinde İTP vardı. Kalan 34 bebekte trombosit sayısı 150.000/mm^3 üzerinde, normal aralıkta, görüldü. Bu bebeklerden 26'sının

annesinde gestasyonel trombositopeni tanısı vardı. Kalan sekiz bebek İTP tanılı anne bebeğiydi.

3.3.2.c Postnatal 5. Gün

Postnatal beşinci gün hemogram değerlendirmesinde bir bebekte ağır trombositopeni saptandı ve bu İTP tanılı anne bebeğiydi. Dört bebekte hafif derecede trombositopeni görüldü. Bu bebeklerden üçü İTP tanılı anne bebeği, biri gestasyonel trombositopeni tanılı anne bebeğiydi. Kalan 38 bebekte trombosit sayısı 150.000/mm^3 üzerinde olup normal aralıkta değerlendirildi.

Trombosit sayımı yapılan günlere göre İTP ve GT'li anne bebeklerinde trombositopeni derecelendirmesi uygulanarak yapılan karşılaştırmada kord kanı ve beşinci günde iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve buna göre İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni daha yüksek görüldü ($p<0.05$). Üçüncü günde ise İTP ve GT'li anne bebeklerinde trombositopeni gruplandırması yapılarak kaşılaştırma uygulandığında ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Trombositopeni derecelendirmesi yapıldığında ve günlere göre İTP ve GT'li anne bebeklerinin karşılaştırılması

Trombosit sayısı		Kord kanı		3. gün		5. gün	
		İTP	GT	İTP	GT	İTP	GT
<50000	n	1	0	2	0	1	0
	%	7,1	0	15,4	0	7,1	0
50000-99999	n	2	0	1	1	-	-
	%	14,3	0	7,7	3,7	-	-
100000-150000	n	3	4	1	1	3	1
	%	21,4	13,3	7,7	3,7	21,4	3,4
>150000	n	8	26	9	25	10	28
	%	57,1	86,7	69,2	92,6	71,4	96,6
Toplam	n	14	30	13	27	14	29
P		*0.027*		*0.277*		*0.033*	

3.4 Trombositopenili Bebeklerde Klinik Özellikler

Tablo 7. Trombositopenili bebeklerde takip bulguları

	Gebelik haftası	Doğum ağırlığı	Cinsiyet	Annede trombositopeni	Kord kanı	3. gün	5. gün	En düşük	Trombostopeni düzelme zamanı	Hastane yatışı	Tedavi
1. bebek*	38	2900gr	Erkek	İTP	70.000	41.600	195.000	17.500	5.gün	Evet	0,5gr/kg İVİG,trombosit tranfüzyonu
2. bebek**	38,5	3190gr	Kız	İTP	46.000	45.000	43.400	18.300	35.gün	Evet	2 kez 0,5gr/kg İVİG,trombosit tranfüzyonu
3. bebek	36,5	2818gr	Erkek	İTP	119.000	-	363.000	119.000	5.gün	Hayır	-
4. bebek	37	3150gr	Kız	GT	139.000	-	267.000	139.000	5.gün	Hayır	-
5. bebek	37	3460gr	Erkek	İTP	100.000	127.000	120.000	100.000	7.gün	Hayır	-
6. bebek	38	3490gr	Erkek	İTP	201.000	158.000	129.000	129.000	7.gün	Hayır	-
7. bebek	37	2660gr	Erkek	İTP	112.000	159.000	280.000	112.000	5.gün	Hayır	-
8. bebek	37	3450	Erkek	İTP	58.000	92.000	131.000	58.000	7.gün	Hayır	-
9. bebek	36,5	2150gr	Erkek	GT	147.000	-	108.000	108.000	8.gün	Hayır	-
10. bebek	37	2380gr	Kız	GT	197.000	65.000	238.000	65.000	5.gün	Hayır	-
11. bebek	36,5	2740gr	Erkek	GT	135.000	270.000	301.000	135.000	5.gün	Hayır	-
12. bebek	39,5	3150gr	Erkek	GT	134.000	105.000	-	105.000	8.gün	Hayır	-

***** Annesi gebelikte İVİG ve steroid tedavisi alan bebek

** Annesi gebelikte sadece steroid tedavisi alan bebek

3.4.1 Ağır trombositopenili bebeklerde klinik sonuçlar

Ağır trombositopeni (<50.000/mm^3) iki bebekte (%4,5) görüldü. İlk bebek 38 gebelik haftasında, sezaryenle, Apgar skoru 9/10 doğan, doğum ağırlığı 2900 gr olan erkek bebekti. Bu bebeğin annesinde gebelikten önce İTP tanısı ve ek hastalık olarak faktör 3 gen mutasyonu vardı. Gebelik sırasında anne prednizolon ve 1gr/kg'dan toplamda iki kez olmak üzere İVİG tedavisi almıştı. Bebeğin kord kanı trombosit sayısı 70.000/mm^3 iken ikinci gün 17.500/mm^3'e geriledi. Postnatal ikinci günde trombosit değerlerinin belirgin olarak düşmesi üzerine hastaneye yatırıldı ve bir kez 0,5 gr/kg'dan İVİG, bir kez de trombosit transfüzyonu tedavisi aldı. Üçüncü gün trombosit değerleri 41.600/mm^3 ve beşinci günde 195.000/mm^3'e yükseldi. Takibinde kanama olmadı. Kranial ve abdominal ultrasonografisi normal bulundu. Yenidoğan ve çocuk hematoloji poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi. Poliklinik kontrolleri sırasında postnatal 22. günde trombosit sayısının 94.500/mm^3'e gerilediği görüldü. Posnatal 31. gün kontrolünde trombosit sayısının 165.000/mm^3'e yükseldiği görüldü ve takipten çıkarıldı.

Diğer bebek ise 38,5 gebelik haftasında, sezaryenle, Apgar skoru 8/9 doğan, doğum ağırlığı 3190 gr olan kız bebekti. Bu bebeğin annesinin gebelik öncesi trombosit sayıları normaldi. İTP tanısını gebelikte almıştı. Ek hastalık olarak hipotiroidisi vardı. İTP'ye yönelik olarak gebelikte prednol tedavisi almıştı. Bebek doğduğunda sırtında ve gövdesinde peteşiyal döküntüler mevcuttu ve kord kanı trombosit değeri 46.000/mm^3 idi. Hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Postnatal birinci gün tekrarlanan kan sayımında trombosit değeri 18.300/mm^3 bulunarak 0,5 gr/kg'dan İVİG ve trombosit tranfüzyonu tedavisi aldı. Trombosit sayısı üçüncü gün 45.000/mm^3'tü. Ancak dördüncü gün trombosit değerlerinin yeniden 20.000/mm^3'e düşmesi nedeniyle ikinci kez İVİG tedavisi verildi. Beşinci günde 43.400/mm^3'di. Postnatal 14. gün kontrolünde trombosit sayısının 81.000/mm^3'e yükseldiği görüldü. Bu bebeğin

de kranial ve abdominal ultrasonografisi bulguları normal olarak değerlendirildi. Çocuk hematoloji ve yenidoğan poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi. Poliklinik kontrolleri sırasında postnatal birinci ayda bakılan trombosit değeri 56.600/mm^3'e geriledi. Kanama düşündür herhangi bir bulgusu olmadı. Postnatal 34. gün kontrolünde trombosit sayısının 77.000/mm^3'e yükseldiği görüldü. Sonraki kontrollerde trombosit sayıları normal aralıkta seyretti.

3.4.2 Orta trombositopenili bebeklerde klinik sonuçlar

Orta derecede trombositopenisi olan iki bebek tespit edildi. Bebeklerden birinin annesinde İTP tanısı vardı. Gebelik sırasında anneye prednol tedavisi verildi. Bu bebeğin kord kanında trombosit sayısı 58.000/mm^3 olarak görüldü. Üç ve beşinci günlerde trombosit sayıları 92.000/mm^3 ve 131.000/mm^3 şeklinde seyretti. Takibinde trombositopenisi geriledi. Herhangi bir kanama bulgusu olmadı. Diğer bebeğin annesinde gestasyonel trombositopeni tanısı vardı. Postnatal 3. günde bakılan trombosit sayısı 65.000/mm^3 olarak görüldü. Beşinci günde bakılan trombosit sayısı 238.000/mm^3'e yükseldi ve tedavi ihtiyacı olmadı.

3.4.3 Hafif trombositopenili bebeklerde klinik sonuçlar

Sekiz bebekte hafif trombositopeni saptandı. Bu bebeklerin dördü İTP tanılı anne bebeğiyken, kalan dördü ise gestasyonel trombositopeni tanılı anne bebeğiydi. İTP ve preeklampsi tanılı anne bebeklerinden birinde, kord kanında trombosit sayısı 119.000/mm^3 olarak görüldü. Takibinde trombositopenisi olmadı. Yine İTP ve gestasyonel diyabeti olan anne bebeğinde kord kanında trombosit sayısı 100.000/mm^3 olarak görüldü. Takibinde üçüncü ve beşinci günlerde trombosit sayıları sırasıyla 127.000/mm^3 ve 120.000/mm^3 şeklinde seyretti. Kontrol kanlarında trombositopenisi geriledi. İTP tanısı olan ve preeklampsili başka bir anne bebeğinde beşinci gün trombosit sayısı 129.000/mm^3 olarak görüldü. Kontrol kanlarında trombositopenisi olmadı. Yine annesinde İTP tanısı olan başka bir bebekte kord kanında trombosit sayısı 112.000/mm^3 olarak saptandı. Kontrolünde trombositopenisi olmadı.

Gestasyonel trombositopeni ve preeklampsisi olan anne bebeğinde kord kanında trombosit sayısı 147.000/mm^3 olarak görüldü. Beşinci gün bakılan trombosit sayısı 108.000/mm^3'e geriledi. Takibinde trombosit sayıları normal aralıkta seyretti. Yine gestasyonel trombositopenisi, gestasyonel diyabeti olan diğer bir anne bebeğinde kord kanında trombosit sayısı 135.000/mm^3 olarak saptandı. Üçüncü ve beşinci günlerde yapılan hematolojik değerlendirmede trombositopenisi geriledi. Gestasyonel trombositopeni ve gestasyonel diyabeti olan anne bebeğinde kord kanında trombosit sayısı 134.000/mm^3 üçüncü günde 105.000/mm^3 saptandı. Takibinde trombositopenisi olmadı. Gestasyonel trombositopenisi ve gestasyonel diyabeti olan başka bir anne bebeğinde kord kanında trombosit sayısı 139.000/mm^3 saptandı. Kontrolünde trombosit değerleri normal aralıkta seyretti. Orta derecede trombositopenisi olan hiçbir bebekte kanama ve hastane yatış öyküsü olmadı.

3.5 Hipertansiyon ve Preeklampsili Anne Bebeklerinde Trombositopeni Değerlendirmesi:

Çalışmaya dahil edilen annelerden sadece altısında hipertansiyon ve preeklampsi vardı. Bu annelerden dördünde preeklampsiye gestasyonel trombositopeni eşlik ederken ikisinde İTP eşlik etmekteydi. Çalışmamızda toplam prekleklampsili anne sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Ancak bu annelerden doğan bebeklerin özellikleri aşağıdaki gibidir.

3.5.1 Kord kanı

Hipertansiyon ve preeklampsi tanılı anne bebeklerinde kord kanında bakılan hemogram değerlendirmesinde iki bebekte trombosit sayısı 100.000-150.000/mm^3 arasında görüldü. Hafif derecede trombositopenisi vardı. Dört bebekte trombosit sayısı 150.000/mm^3 üzerinde normal aralıkta değerlendirildi.

3.5.2 Postnatal 3. Gün

Üçüncü gün bakılan hemogram değerlendirmesinde trombositopenisi olan bebek

görülmedi. Trombosit değeri 150.000/mm^3 üzerinde olan dört bebek saptandı.

3.5.3 Postnatal 5. Gün

Beşinci gün bakılan hemogram değerlendirmesinde 100.000-150.000/mm^3 arasında iki bebek tespit edildi. Bebeklerden biri preeklampsi ve hipertansiyon tanılı anne bebeğiyken, diğer bebek ise İTP ve preeklampsi tanılı anne bebeğiydi. Trombosit sayısı 150.000/mm^3 üzerinde olan dört bebek tespit edildi.

3.6 GDM'li anne bebeklerinde trombositopeni değerlendirmesi

Çalışmaya alınan bebekler arasında toplam dokuz GDM'li anne bebeği vardı. Bu bebeklerin beşinde trombosit sayıları normal aralıkta seyrederken dördünde hafif düzeyde trombositopeni saptandı. Trombositopeni saptanan bir bebeğin annesinde aynı zamanda İTP tanısı varken kalan üç bebeğin annesinde gestasyonel trombositopeni tanısı vardı.

4. TARTIŞMA

Gebelerde trombositopeni sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir. Bazı çalışmalarda trombositopeni, trombosit sayısının 100.000/mm^3'ün altı olarak tanımlanmakla birlikte yakın dönemdeki çalışmalarda 150.000/mm^3 altı olarak kabul görmektedir.[137] Gebelik sırasında trombositopeninin gebe kadınların %7-10 oranında görüldüğü bilinmektedir. Bunların çoğunda trombosit sayıları hafif veya orta düzeyde düşüktür ve hem anne hem yenidoğan için çok az klinik öneme sahiptir. Ancak bazen anne ve bebek için yaşamı tehdit edebilecek trombositopeniler de görülebilir. Maternal İTP ve preeklampsi gibi durumlar hem bebek hem de anne üzerinde önemli klinik etkisi olabilecek trombositopeniye yol açabilir.

Gebelerde trombositopeni sıklığını, trombositopeni nedenlerini ve bu gebelerden doğan bebeklerde trombositopeni oranlarını değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmamızda gebelerdeki trombositopeniyi trombositlerin 150.000/mm^3'den düşük olması şeklinde

tanımladık. Gebe 997 kadını içeren çalışmamızda trombositopeni sıklığını sıklığını %4,31 olarak saptadık. Litaratür incelendiğinde ise gebelerde trombositopeni sıklığının %7-10 arasında olduğu görülmektedir.[21] Bizim çalışmamızda daha önceki verilere göre trombositopeni oranı daha az sıklıkta bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızla uyumlu çalışmalar da vardır. Ying Hsuan Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza çok benzer şekilde gebelerde trombositopeni sıklığını % 4,3 olarak bildirmişlerdir.[156] Her ne kadar görülme sıklığı açısından farklılık olsa da önceki çalışmalar ve bizim bulgularımıza göre gebelerde tam kan sayımı ve trombosit sayısına bakılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Çünkü yaklaşık olarak her 4-10 gebeden birinde trombositopeni görülebilmektedir.

Trombositopeni saptanan bir gebede bir sonraki aşama trombositopeni nedeninin bulunmasıdır. Karşımıza çıkan en sık nedenler arasında GT, İTP, preeklampsi ve HELLP sendromu sayılabilir. Çalışmamızda trombositopeni nedenleri arasında GT ve İTP'li gebeler mevcuttu. Diğer nedenlere bağlı trombositopenili olgu sayıları yeterli olmadığından sadece bu iki neden değerlendirmeye alınmıştır. Bu nedenler arasında GT en sık görülenidir ve tüm gebeliklerin %4,4-11,6'sını etkileyebilen iyi huylu bir trombositopenidir.[25,33] İkinci ve üçüncü trimesterde görülmesi beklenir.

Çalışmamızda tüm gebelerin %2,9'unda GT saptanırken trombositopenili 43 gebenin 29'unda (%67,44) GT vardı. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde gebelerde trombositopeni nedenleri arasında çalışmamızda da GT ilk sıradaydı.[25] Bir gebede trombositopeni saptandıysa öncelikle GT düşünülmelidir. GT, gebelerde volüm artışı ve hemodilüsyonla ilişkili olduğu için çoğul gebeliklerde daha sık görülmektedir.[157] Çalışmamızda çoklu gebelik sayısı fazla olmadığı için GT görülme sıklığı ve çoğul gebelik karşılaştırması yapılamadı. Sadece bir gebede ikiz gebelik mevcuttu. Bu gebede en düşük trombosit sayısı 108.000/mm^3'dü ve hafif düzeyde trombositopenisi vardı.

Gebelerde gestasyonel trombositopeniden sonra sık görülen trombositopeni

nedenlerinden biri de İTP'dir. İTP, trombosit membran glikoproteinlerine karşı gelişen otoantikorlara bağlı retiküloendotelyal sistemde trombosit yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Genelikle ilk trimesterde görülmesi beklenir. Çalışmamızda trombositopenili gebeler arasında İTP oranı %32,56 olarak bulundu ve ikinci sık nedendi. Bu gebelerin büyük çoğunluğu gebelikten önce tanı almış hastalardı. Çalışmamızdaki trombositopeni nedenlerinin oranlarına benzer şekilde Rottenstreicha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombositopeni saptanan 97 gebeden 66'sında (%68) GT, 31'inde (%32) İTP saptanmıştır.[5] Yine Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombositopeni saptanan 195 gebenin, 117'sinde (%60) GT, 55'inde (%28,2) İTP ve 23'ünde (%11,8) hipertansif bozuklukla ilişkili trombositopeni görülmüştür.[158] Çalışmamızda 29'unda GT (%67,44), 14'ünde İTP (%32,56) saptandı. Çalışmamızın ve daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında en sık neden GT, ikinci en sık neden ise İTP olup GT yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir.

Gestasyonel trombositopenide trombositopeni İTP'ye göre daha hafif seyretmekte ve klinik bulgular daha az görülmektedir. Anne ve bebekte ciddi komplikasyonlara neden olması genellikle beklenmez.[25,126,129] İTP ise hem anne hem de bebek açısından ciddi kanama riski taşıyan bir hastalıktır. İTP'li gebelerin en az %15-35'inde trombositopeniye bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla doğum öncesinde tedavi uygulamak gerekir.[47,48,159] Çalışmamızda İTP'li 14 gebenin sekizinin tedavi ihtiyacı olmuştur. (%57,1). Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında İTP'li gebelerde doğum öncesi tedavi oranı daha yüksekti. Webert ve ark. İTP'li gebelerde %65,5 oranında herhangi bir kanama komplikasyonuna rastlamadıklarını, %12,9'unda hafif semptomların olduğunu, %18,1'inde orta şiddette, %3,4'ünde şiddetli semptomlar görüldüğünü bildirmişlerdir.[159] Bizim çalışmamızda İTP'li gebeler de dahil olmak üzere hiçbir olguda kanama veya komplikasyon yaşanmadı. Bunun bir nedeni çalışmamızda trombositopeni tedavisinin daha fazla sayıda yapılmış olması olabilir.

Trombositopeni yenidoğanda sık görülen hematolojik hastalıklardan biridir.

Çalışmamızda gebelikte trombositopeni saptanan annelerin bebeklerinde en düşük trombosit değeri göz önüne alındığında trombositopeni görülme sıklığı %27,27 idi. Farklı çalışmalarda bu oran %3,6-8,3 olarak bildirilmiş olup daha önceki verilere kıyasla bizim çalışmamızda görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır.[19,126] Bunun bir nedeni diğer çalışmalardan bazılarında trombositopeninin 100.000/mm^3 altı olarak kabul edilmesi çalışmamızda ise 150.000/mm^3 altında kabul edilmesi olabilir. Çalışmamızda trombositopeniyi 100.000/mm^3 altı olarak tanımlasaydık, yenidoğan trombositopeni oranımız %9,1 olurdu. Her ne kadar trombositopeniye bağlı komplikasyonlar 50.000/mm^3 altında sık görülse ve 50-100.000/mm^3 aralığında da görülebiliyor olsa bile güncel veriler ve çalışmamız verileri ışığında 150.000/mm^3 altındaki değerlerin takip ve komplikasyonları önlemede yararlı olabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda kord kanı yanısıra üçüncü ve beşinci günlerde trombosit değerlerine bakılması oranı yükseltmiş olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre annesinde trombositopeni saptanan bebeklerin trombositopeni açısından daha uzun süre takip edilmesi ve trombosit değerlerine bakılması durumunda trombositopeni oranlarının yüksek bulunabileceği söylenebilir.

Trombosit sayımının yapıldığı zamana göre çalışmamızda en düşük trombosit sayıları kord kanında saptandı ve kord kanı ile beşinci gün arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcutken üçüncü gün arasında anlamlı farklılık yoktu. En düşük trombosit değerlerinin saptandığı günler ilk üç gün olarak bulundu ve beşinci günde trombosit değerlerinde genellikle bir düzelme görüldü.

Literatürde İTP'li gebelerin bebeklerinde trombositopeninin derinleşmesi daha çok ikinci ve beşinci günlerde bildirilmiştir.[136] Doğumda ve birinci günde trombosit değerlerine bakılan ve çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak ilk üç günde belirgin trombositopeni varlığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[51,137] Çalışmamızda trombositopenili bebeklerin 10'unda kord kanı ölçümlerinde trombositopeni saptandı ve üçüncü günde de trombositopeni devam etti. İTP'li anneden doğan bir bebekte kord kanı ve üçüncü gün trombosit sayıları normalken beşinci günde

trombositopeni ortaya çıktı (120.000/mm^3). GT'li bir annenin bebeğinde ise kord kanında normalken üçüncü günde trombositopeni saptandı ve beşinci günde normale geldi. Bulgularımız ışığında İTP'li anne bebeklerinde mutlaka kord kanı trombosit değerlerine bakılması gerektiği, trombositopenin günler içinde derinleşebileceği ve beşinci güne kadar trombositopenin ortaya çıkabileceği söylenebilir.

Bebeklerin cinsiyetine göre değerlendirme yapıldığında erkek bebeklerde trombositopeni görülme sıklığı daha fazlaydı. Çalışmamızda trombositopeninin erkeklerde (% 59,1) kızlara (% 40,9) göre daha fazla oranda görüldüğü saptandı ancak cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmadığı için trombositopeni gelişimi üzerinde cinsiyetin bir etkisininin olmadığını söyleyebiliriz. Trombositopeni oluşum mekanizması bakımından da cinsiyetin etki etmesi beklenmemektedir.

Trombositopeniyi hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırdığımızda çalışmamızda ağır trombositopeninin yaklaşık %2 olduğunu ve orta derece trombositopenin yaklaşık %5 olduğunu gördük. Ağır trombositopenili olgularda dikkat çekici bir şekilde trombositopenin daha geç düzeldiği orta trombositopenili olguların ise hemen tamamında beşinci günde düzelme olduğu görüldü. Benzer şekilde hafif trombositopenili bebeklerin doğumda trombosit sayısı daha yüksekken beşinci günlerde bir azalma mevcuttu. Özkan ve arkadaşlarının İTP'li gebelerde yaptıkları çalışmada hafif, orta ve ağır trombositopeni sırasıyla %10,3, %13,7 ve %24 olarak bildirilmiştir.[51] Yine benzer sınıflandırmaya sahip Valat ve arkadaşlarının çalışmasında da İTP'li gebelerin bebeklerinde ağır trombositopeni %12,8 olarak bildirilmiştir.[137] Her iki çalışmadaki değerler çalışmamıza göre yüksek olup bunun nedeni bu çalışmaların sadece İTP'li gebe bebeklerinde yapılması olabilir. Çünkü bizim çalışmamızda GT'li anne bebekleride mevcuttu ve bilindiği gibi bu bebeklerde hem trombositopeni daha az görülmekte hem de trombositopeni daha hafif seyretmektedir. Çalışmamızda da trombositopenin en sık görüldüğü günler dikkate alındığında ağır trombositopeni %15,4 (3.gün), orta trombositopeni %14,3 (kord kanı) ve hafif

trombositopeni %21,4 (kord kanı ve 5. gün) olarak bulunmuştur ve daha önce bahsedilen çalışmalardakine yakın sonuçlar olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni görülme sıklığı GT'li anne bebeklerine göre daha yüksekti. İmmün trombositopenik purpuralı anne bebeklerinde trombositopeni oranı %50 iken, GT'li anne bebeklerinde %17,24'dü. Başka çalışmalarda GT'li anne bebeklerinde trombositopeni görülme sıklığı yaklaşık %7-11 olarak bildirilmiştir.[39,41] İTP'li anne bebeklerinde ise trombositopeni görülme sıklığı yaklaşık %13 olarak bildirilmiştir ancak %56'ya kadar yüksek oranlar bildirilen çalışmalar da mevcuttur.[25,160,161] Diğer çalışmalara göre hem GT hem de İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni oranlarımız daha yüksek olmasına rağmen sonuçlarımızla uyumlu çalışmalar da mevcuttur. Literatürde trombositopeni sıklıkları arasında geniş farklılıklar olması çoğunlukla bu çalışmalardaki yöntem farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda trombositopeni sınırının 150.000/mm^3 olması oranların yüksek olmasını açıklayabilir. Aynı kriterlerle yapılan benzer bir çalışmada İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni oranını %64 olarak bildirilmiştir.[162] Ayrıca çalışmamız ve literatürden elde ettiğimiz verilere göre İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni daha sık görülmektedir.

İmmün trombositopenik purpura tanılı anne bebeklerinde intrakranial kanama gibi ciddi komplikasyon riski oldukça düşüktür ve %1-2 civarındadır.[48,159] Çalışmamızda hiçbir İTP'li anne bebeğinde intrakranial kanama saptanmadı. Sonuçlarımıza benzer Valat ve ark. 64 İTP'li gebenin bebeklerinde intrakranial kanamaya rastlamadıklarını bildirmişlerdir.[42] Literatürde de intrakranial kanama riski çok düşük oranlara sahip olduğundan çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Bu bulgularla İTP'li anne bebeklerinde diğer nedenlere göre daha sık trombositopeni geliştiğini ancak klinik olarak önemli kanamanın az olduğunu göstermektedir. Özellikle İTP'li annelerde doğum öncesi tedavinin uygulanması çalışmamızda da görüldüğü gibi hem anne hem da bebekte komplikasyon riskini azaltmış olabilir. Bebekte komplikasyonların

azalması muhtemel olarak annede uygulanan tedavi ile antikor seviyelerinin düşmesi ve bebeğe geçen antikor sayısının azalmasına bağlıdır. Bu görüşümüze paralel olarak Karakurt ve arkadaşları İTP'li anne bebeklerinde İntakranial kanama oranını %3,7 olarak bildirmişlerdir. Yüksek intrakranial kanama oranlarını annenin geç tanı alması ve tedavi edilmemesiyle ilişkilendirmişlerdir.[163]

Gestasyonel trombositopeni genellikle hafiftir; trombosit sayısı nadiren 100.000/mm^3'ün altındadır (%1-5).[38] Ağır trombositopeni görülmesi durumunda başka hastalıkların dışlanması gerekir.[164] Benzer şekilde bizim GT'li olgularımızın hiçbirinde ağır trombositopeni yoktu, sadece bir olguda orta düzeyde trombositopeni görüldü ve tedavi ihtiyacı olmadı. Çalışmamızdan farklı olarak Rottenstreich ve arkadaşlarının çalışmasında GT'li anne bebeklerinin beş tanesinde trombosit sayısının <50.000/mm^3 ve bu bebeklerin iki tanesinde trombosit sayısının <20.000/mm^3 olarak saptandığı, İVİG ve trombosit süspansiyonu tedavisi verildiği bildirilmiştir.[39] Bu sonuçlarla GT'nin gebelikte trombositopeninin en sık nedeni olduğunu ancak anne ve bebeklerde klinik açıdan genellikle ciddiyet taşımadığını ancak nadir de olsa ağır trombositopeninin çok nadir görülebileceği söylenebilir. İTP de ise maternal trombositlere karşı oluşan IgG tipi antikorların plasental geçişine bağlı olarak neonatal trombositopeni görülmesi beklenir ve tedavi ihtiyacı olabilir. Bu hastalarda fetal trombositopeni riskini azaltmak için bilinen bir maternal tedavi yoktur. Kesin olmamakla birlikte çalışmalarda İTP'li annede trombositopeni tedavisinin bebekte trombositopeni görülmesini etkilemediği bildirilmektedir.[136] Çalışmamızda sadece toplamda iki bebekte trombositopeni için tedavi uygulandı ve bu bebekler de İTP'li anne bebeğiydi.

İmmün Trombositopenik Purpuralı anne bebeklerinin hepsinde trombositopeni görülmediği için rutin olarak bir tedavi uygulanması gerekmez ancak bu bebeklerde %1-2 oranında ciddi kanama görülmesi ihtimali nedeniyle de yakın takipleri gerekir. Güncel çalışmalarda İTP'li anne bebeklerinde doğumdan sonra özellikle 50.000/mm^3 altında yakın takip,

20.000/mm^3 ve altında ise tedavi önerilmektedir. Çalışmamızda trombosit sayısı biri ikinci günde 17.500/mm^3 diğeri birinci günde 18.500/mm^3 olmak üzere iki bebeğe tedavi verildi. İkinci bebekte trombositopeni ile birlikte peteşiyal döküntüler de mevcuttu. İlk bebeğe bir kez İVİG ve trombosit tranfüzyonu tedavisi ikinci bebeğe ise iki kez İVİG ve bir kez trombosit transfüzyonu tedavisi verildi. İTP'li anne bebeklerinde doğumdan sonra görülen trombositopenilerde ilk tedavi seçeneği olarak İVİG önerilmektedir.[9] İVİG tedavisi bebekte trombositopeni oluşum mekanizmasını doğrudan etkilediği ve hızlı cevap alındığı için önerilmektedir. Bebeklerde steroid tedavisi öneren çalışmalar da bulunmakla birlikte genellikle İVİG tedavisine cevap vermeyen olgularda alternatif olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir.[143] Trombosit transfüzyonu ise ciddi kanama riski bulunan olgularda önerilmektedir.[9] Ancak anneden geçen antikorların transfüzyonla verilen trombositler üzerinde de etkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda her iki bebekte de kranial USG'nin normal olması ve hayatı tehdit eden bir kanama olmamasına rağmen trombosit sayıları oldukça düşük olduğu için İVİG ile birlikte trombosit infüzyonu verilmesi yeterli oldu. Olgularımızda yeterli cevap alındığı için steroid tedavisi düşünülmedi. Güncel çalışmalarda bir kez uygulanan İVİG tedavisine cevap alınamaması durumunda ikinci İVİG tedavisi önerilmektedir. Biz sadece bir bebekte ikinci doz İVİG tedavisine ihtiyaç duyduk. Bu bebekte birici gün İVİG tedavisi ile düzelme sağlanmasına rağmen dördüncü günde trombosit düzeyinin 20.000/mm^3'e gerilemesi nedeniyle ikinci İVİG tedavi gerekli görüldü. İTP'li annelerin bebeklerinde trombositopeni 1-2 aya kadar uzayabilir.[9] Çalışmamızda tedavi sonrasında bebeklerden birinde trombosit sayısı beşinci günde normale geldi. Ancak diğer bebekte üçüncü gün ağır trombositopeni düzelmesine rağmen postnatal 35. güne kadar hafif trombositopeni devam etti. Uzamış trombositopenisi olan bebeklerde emzirmeyle ilişkili sekratuar antikorların geçişi uzamaya neden olabilmekle birlikte diğer nedenlerin araştırılması gereklidir.[139,165]

Çalışmamızın kısıtlılıkları göreceli olarak az sayıda trombositopenili gebenin

değerlendirmeye alınmış olmasıdır. Literatürde birçok çalışmada da göreceli olarak düşük trombositopenili gebe çalışmaya alınmıştır. Ayrıca çalışmamızda temel olarak GT ve İTP'li gebeler değerlendirilmiştir. Preeklampsi ve HELLP gibi hastalıklara bağlı ortaya çıkabilecek trombositopenileri değerlendirecek kadar çok olgu sayısına sahip değildik.

Sonuç olarak trombositopeni gebelik döneminde sık görülen bir hematolojik rahatsızlıktır ve bu gebelerin bebeklerinde de trombositopeni oluşması ihtimali vardır. Bu nedenle hem anne hem de bebekte yakın değerlendirme ve takip yapılmalıdır. Anne trombositopenisi ile bebekte trombositopeni gelişimi arasında tam olarak bir korelasyon bulunamıyorsa da özellikle kanama riski daha yüksek olan İTP'li anne bebeklerinde kord kanı örneklerinde trombosit sayılarının değerlendirilmesi ve ilk üç-beş gün yakın takibi gerekir. Bu bebeklerin uzamış trombositopeni açısından da takibinin yapılması önemlidir. Tedavi ise ağır trombositopeni ve/veya klinik bulguların varlığında verilmelidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada gebelerde trombositopeni görülme sıklığı ve nedenleri ile birlikte bu gebelerin bebeklerinde trombositopeni görülme sıklığı araşırılmıştır. Ayrıca trombositopeni görülen bebeklerde klinik özellikler ve tedavi durumları incelenmiştir. Araştırmamızın sonuçlarına göre gebelerde trombositopeni sıklığı %4,31 bulunmuştur. Trombositopenili gebeler arasında en sık etyolojik nedenler GT ve İTP'dir. GT en sık görülen neden olup yaklaşık olarak İTP'nin iki katı sıklıkta görülmektedir. GT'li gebelerde trombositopeni genellikle hafif orta düzeyde olup klinik olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır. İTP'li gebelerde trombositopeni daha belirgin olmakla birlikte çalışmamızda anlamlı bir komplikasyon görülmemiştir. Ancak GT'li gebelerin aksine İTP'li gebelerde tedavi hitiyacı doğmuştur.

Çalışmamızda trombositopenili annelerden doğan bebeklerde trombositopeni oranı en düşük trombosit sayısı dikkate alınıdığında %27,27 bulunmuştur. Bebeklerde trombositopeni belirgin olarak kord kanında ve üçüncü günde saptanmıştır. GT'li anne bebeklerine göre İTP'li anne

bebeklerinde trombositopeni daha sık görülmektedir. Ayrıca İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni GT'ye göre daha derin olmaktadır. GT'li anne bebeklerinde trombostiopeni genellikle hafif seyretmiştir. Orta ve ağır trombositopeni daha çok İTP'li anne bebeklerinde görülmüştür. Çalışmamızda hiçbir bebekte ağır komplikasyon görülmemesine rağmen İTP'li anneden doğan iki bebekte ağır trombositopeniye rastlanmıştır. Bu bebeklerde İVİG ve trombosit transfüzyonu tedavisi uygulanmıştır. Her iki bebekte de tedaviye iyi yanıt alınmış ve ek tedavi ihtiyacı doğmamıştır.

Sonuç olarak trombositopeni gebelerde oldukça yaygın görülmektedir. Bu nedenle gebelerde kan sayımı yapılması doğum öncesi ve sırasında bu gebelerde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca gebelerde trombositopeni nedeninin saptanması bu annelerden doğan bebeklerde ağır trombositopeni ve olası komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Her ne kadar gebelikte görülen trombositopeniler genellikle hafif-orta derecede olsa da özellikle İTP'li gebelerde hem anne hem de bebek açısından dikkatli olunmalı ve gerekli tedaviler zamanında yapılmalıdır.

ÖZET

Gebelikte trombositopeni saptanan annelerin bebeklerinde trombositopeni sıklığı ve klinik seyrinin değerlendirilmesi Dr. Ebru Şakalar, Uzmanlık Tezi, Kocaeli 2023.

Amaç: Bu prospektif çalışmada gebeler arasında trombositopeni sıklığını ve bu gebelerden doğan bebeklerde trombositopeni oranını ve klinik seyrini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 997 gebede yürütüldü. Trombositopenili 43 gebe ve bu gebelerden doğan 44 bebek çalışmaya dahil edildi. Trombosit sayısının anne ve/veya bebekte <150.000/mm^3 olması trombositopeni olarak kabul edildi. Hariç tutulma kriteri ise bebekte trombositopeni yapan konjenital anomali bulunmasıydı. Trombositopenik annelerden doğan bebeklerden göbek kordonundan, üç ve beşinci günlerde trombositopeni değerlendirilmesi için rutin tam kan sayımı yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda gebeler arasında trombositopeni görülme sıklığı %4,31'di. Gebelerin

en düşük trombosit ortalaması 94.537,21 ± 30.464,2 idi. Bu gebelerden 29'unda (%67,44) gestasyonel trombositopeni saptanırken 14'ünde (%32,56) İTP tanısı mevcuttu. Doğum öncesinde İTP'li sekiz gebeye trombositopeni nedeniyle tedavi verildi. Hiçbir annede kanama veya doğumla ilgili komplikasyon yaşanmadı. Çalışmada trombositopenili 43 anneden doğan toplam 44 bebeğin gebelik haftası ortalama 37,71 ± 1,42 idi. Preterm doğum 18 bebekte görüldü. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3.113,2 ± 514,27 gramdı. Çalışmamızda gebelikte trombositopeni saptanan annelerin bebeklerinde en düşük trombosit değeri göz önüne alındığında trombositopeni görülme sıkılığı %27,27 idi. Tüm bebeklerde alınan örneklerin günleri bakımından ortalama trombosit sayıları karşılaştırıldığında sadece kord kanı ve beşinci gün trombosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Diğer günler arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gestasyonel trombositopenili gebelerin bebeklerinde trombositopeni görülme oranı %17,24 (n=5) ve İTP'li gebelerin bebeklerinde ise bu oran %50 (n=7) idi. İTP'li gebelerin bebeklerinde trombositopeni görülme sıklığı GT'li gebelerin bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Ağır trombositopeni ($<50.000/mm^3$) sadece İTP'li anneden doğan iki bebekte görüldü, gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde ağır trombositopeni görülmedi. Sadece bu iki bebeğe İVİG ve trombosit transfüzyonu tedavisi verildi ve ek tedavi ihtiyacı olmadı.

Sonuç: Sonuç olarak trombositopeni gebelik döneminde sık görülen bir durumdur ve bu gebelerin bebeklerinde de trombositopeni oluşması ihtimali vardır. Bu nedenle hem anne hem de bebekte yakın değerlendirme ve takip yapılmalıdır. Komplikasyon riski göreceli olarak daha fazla olan İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni riski nedeniyle kord kanı trombosit sayılarının bakılması ve ilk üç-beş gün yakın takibi gerekir. Tedavi ağır trombositopeni varlığı ve/veya klinik bulguların varlığında verilmelidir. Özellikle İTP'li anne bebeklerinin uzamış trombositopeni açısından takibinin yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal, gebelik, kanama, trombositopeni

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of the frequency and clinical course of thrombocytopenia in neonates of mothers with thrombocytopenia during pregnancy. Dr. Ebru Şakalar, Uzmanlık Tezi, Kocaeli 2023.

Aim: In this prospective study, we aimed to determine the frequency of thrombocytopenia among pregnant women and the rate and clinical course of thrombocytopenia in babies born to these pregnant women.

Materials and Methods: This study was conducted in 997 pregnant women. 43 pregnant women with thrombocytopenia and 44 babies born to these pregnant women were included in the study. Thrombocytopenia was defined as a platelet count of <150.000/mm^3 in the mother and/or infant. The exclusion criterion was congenital anomaly causing thrombocytopenia in the baby. Routine complete blood count was performed from the umbilical cord of babies born to thrombocytopenic mothers to evaluate thrombocytopenia on the third and fifth days.

Results: In our study, the incidence of thrombocytopenia among pregnant women was %4,31 The lowest mean platelet count of the pregnant women was 94.537,21 ± 30.464,2. Gestational thrombocytopenia was found in 29 (%67,44) of these pregnant women, while 14 (%32,56) had a diagnosis of ITP. Eight pregnant women with ITP were treated for thrombocytopenia before delivery. None of the mothers experienced bleeding or delivery-related complications. In the study, the mean gestational week of 44 babies born to 43 mothers with thrombocytopenia was 37,71 ± 1,42. Preterm birth was seen in 18 babies. The mean birth weight of the babies was 3.113,2 ± 514,27 grams. In our study, the incidence of thrombocytopenia was %27,27, considering the lowest thrombocyte value in the babies of mothers who were found to have thrombocytopenia during pregnancy. When the mean platelet counts were compared in terms of

the days of the samples taken in all babies, a significant difference was found only between the cord blood and the fifth day platelet counts ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in the comparison between the other days ($p>0.05$). The rate of thrombocytopenia in babies of pregnant women with gestational thrombocytopenia was %17,24 (n=5) and this rate was %50 (n=7) in babies of pregnant women with ITP. The incidence of thrombocytopenia in the babies of pregnant women with ITP was statistically significantly higher than the babies of pregnant women with GT ($p<0.05$). Severe thrombocytopenia (<50.000/mm^3) was seen only in two infants born to mothers with ITP, but severe thrombocytopenia was not observed in infants of mothers with gestational thrombocytopenia. Only these two babies were given IVIG and platelet transfusion treatment and did not need additional treatment.

Conclusion: In conclusion, thrombocytopenia is a common condition during pregnancy and there is a possibility that thrombocytopenia may occur in the babies of these pregnant women. Therefore, close evaluation and follow-up should be done in both mother and baby. Because of the risk of thrombocytopenia in infants of mothers with ITP who have a relatively higher risk of complications, cord blood platelet counts should be checked and followed closely for the first three to five days. Treatment should be given in the presence of severe thrombocytopenia and/or clinical findings. Especially babies of mothers with ITP should be followed up for prolonged thrombocytopenia.

Key words: Neonatal, pregnancy, bleeding, thrombocytopenia

Kaynakça:

1. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol*. 1996;93(2):460-463. doi:10.1046/j.1365-2141.1996.5101050.x

2. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management. *Hamostaseologie*. 2006;26(1):72-74; quiz 75-78.

3. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(2):327-334. doi:10.1097/00003081-199906000-00017

4. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158(1):3-15. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x

5. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100 × 109/L. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:75-79. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.026

6. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326(14):927-932. doi:10.1056/NEJM199204023261405

7. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:397-402. doi:10.1182/asheducation-2010.1.397

8. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1987;70(3 Pt 1):334-338.

9. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565

10. Konkle B. Disorders of platelets and vessel wall. *Harrisons Princ Intern Med*. Published online 2012:965-973.

11. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ. Primary role of the liver in thrombopoietin production shown by tissue-specific knockout. *Blood*. 1998;92(6):2189-2191.

12. Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood*. 2004;104(6):1606-1615. doi:10.1182/blood-2004-04-1257

13. Coller BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIbbeta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood*. 2008;112(8):3011-3025. doi:10.1182/blood-2008-06-077891

14. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007;109(12):5087-5095. doi:10.1182/blood-2006-12-027698

15. Samuelsson B, Goldyne M, Granström E, Hamberg M, Hammarström S, Malmsten C. Prostaglandins and Thromboxanes. *Annu Rev Biochem*. 1978;47(1):997-1029. doi:10.1146/annurev.bi.47.070178.005025

16. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med*.

2018;379(1):32-43. doi:10.1056/NEJMoa1802897

17. Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(3):e202-e214. doi:10.5546/aap.2021.eng.e202

18. Noris P, Klersy C, Zecca M, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost JTH*. 2009;7(12):2131-2136. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03614.x

19. Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, Smith NA. Pregnancy-associated thrombocytopenia: definition, incidence and natural history. *Acta Haematol*. 1990;84(1):24-29. doi:10.1159/000205022

20. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):744-749.

21. Verdy E, Bessous V, Dreyfus M, Kaplan C, Tchernia G, Uzan S. Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1997;77(4):806-807.

22. Özsürmeli M, Sucu M, Çetin C, Khatib G, Demir C. Gebelikte Trombositopeni. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2016;25(3):420-432. doi:10.17827/aktd.248424

23. Reese JA, Deschamps DR, McIntosh JJ, et al. Platelet Counts throughout Uncomplicated Pregnancies. *Blood*. 2015;126(23):2256. doi:10.1182/blood.V126.23.2256.2256

24. Danaee A, Robinson S, Okoli S, Kyle P, Vieira MC, Pasupathy D. Incidence and Aetiology of Thrombocytopenia in Twin Pregnancies in a Tertiary Referral Centre. *Blood*. 2014;124(21):4188. doi:10.1182/blood.V124.21.4188.4188

25. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):731-734. doi:10.1016/0002-9378(90)90996-K

26. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, De Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):29-33. doi:10.1016/S0029-7844(99)00537-2

27. Jensen JD, Wiedmeier SE, Henry E, Silver RM, Christensen RD. Linking Maternal Platelet Counts with Neonatal Platelet Counts and Outcomes Using the Data Repositories of a Multihospital Health Care System. *Am J Perinatol*. 2011;28(8):597-604. doi:10.1055/s-0031-1276733

28. Gebelikte Maternal Trombositopeni - ClinicalKey. Accessed November 23, 2022. https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0272271213000085?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272271213000085%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F

29. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, et al. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):163-168. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.12.031

30. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e181-e193. doi:10.1097/AOG.0000000000003100

31. Zainal A, Salama A, Alweis R. Immune thrombocytopenic purpura. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(1):59-61. doi:10.1080/20009666.2019.1565884

32. Myers B. Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2009;11(3):177-183.

33. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47. doi:10.1182/blood-2012-08-448944

34. Aster RH. "Gestational" thrombocytopenia: a plea for conservative management. *N Engl J Med*. 1990;323(4):264-266. doi:10.1056/NEJM199007263230409

35. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996;95(1):21-26.

36. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev*. 2003;17(1):7-14. doi:10.1016/s0268-960x(02)00056-5

37. Minakami H, Yamada H, Suzuki S. Gestational thrombocytopenia and pregnancy-induced antithrombin deficiency: progenitors to the development of the HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):515-518. doi:10.1055/s-2002-36693

38. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;130(21):2271-2277. doi:10.1182/blood-2017-05-781971

39. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100 × 109/L. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:75-79. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.026

40. Onyangunga OA, Moodley J. Managing pregnancy with HIV, HELLP syndrome and low platelets. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):133-147. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.10.012

41. Ruggeri M, Schiavotto C, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Gestational thrombocytopenia: a prospective study. *Haematologica*. 1997;82(3):341-342.

42. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev*. 2018;32(4):225-229. doi:10.1016/j.tmrv.2018.08.004

43. Melekoğlu NA, Bay A, Aktekin EH, Yilmaz M, Sivasli E. Neonatal Outcomes of Pregnancy with Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. 2017;33(2):211-215. doi:10.1007/s12288-016-0708-5

44. Stavrou E, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematol Clin*. 2009;23(6):1299-1316. doi:10.1016/j.hoc.2009.08.005

45. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2012;87(1):15-21.

46. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37(3):275-289. doi:10.1016/s0037-1963(00)90106-9

47. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol*. 2002;75(4):426-433. doi:10.1007/BF02982137

48. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, 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):929-935. doi:10.1111/bjh.12976

49. Şahin Ş, Bingöl U, Özsoy AZ, Taşliyurt T. Gebelikte Trombositopeni. *Abant Tıp Derg*. 2014;3(1):99-104. doi:10.5505/abantmedj.2014.44265

50. Özşener S, Karadadaş N, Çirpan T, Ulukuş M, Özkinay E. İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) ve Gebelik. *J Clin Obstet Gynecol*. 1998;8(3):135-139. Accessed December 8, 2022. https://www.jcog.com.tr/article/en-idiopathic-trombocytopenic-purpura-itp-and-pregnancy-32849.html

51. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2010;30(1):38-44. doi:10.1038/jp.2009.134

52. Martin JN, Morrison JC, Files JC. Autoimmune thrombocytopenic purpura: current concepts and recommended practices. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(1):86-96. doi:10.1016/s0002-9378(84)80115-5

53. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):149-155. doi:10.1016/s0002-9378(97)70454-x

54. Hess AS, Ramamoorthy J, Hess JR. Perioperative Platelet Transfusions. *Anesthesiology*. 2021;134(3):471-479. doi:10.1097/ALN.0000000000003670

55. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891

56. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):449-462. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.02.003

57. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of Anticardiolipin Antibodies With Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1433. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fe02ec

58. Preeklampside Terminal Tamamlayıcı Aktivasyonu: Kadın Hastalıkları ve Doğum. Accessed December 21, 2022. https://journals.lww.com/greenjournal/FullText/2018/12000/Terminal_Complement_Activation_in_Preeclampsia.22.aspx

59. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0

60. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753

61. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019

62. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):628-635. doi:10.1097/AOG.0000000000000696

63. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):117-128. doi:10.1159/000359969

64. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med*. 2011;40(4):380-384. doi:10.1016/j.jemermed.2008.02.056

65. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1464-1466. doi:10.1016/j.ajog.2004.02.037

66. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1102-1107. doi:10.1097/AOG.0b013e318231934c

67. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010

68. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2000;96(6):950-955.

69. Stone JH. HELLP Syndrome: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets. *JAMA*. 1998;280(6):559-562. doi:10.1001/jama.280.6.559

70. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):501-509. doi:10.1016/0002-9378(86)90266-8

71. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1991;36(2):95-102. doi:10.1016/0020-7292(91)90762-t

72. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):311-316. doi:10.1016/0002-9378(90)90376-i

73. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2001;9(10):758-764. doi:10.1038/sj.ejhg.5200706

74. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(2):117-123. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.09.026

75. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):460-464. doi:10.1016/s0002-9378(96)70162-x

76. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, et al. Biochemistry of HELLP syndrome. *Adv Clin Chem*. 2011;53:85-104. doi:10.1016/b978-0-12-385855-9.00004-7

77. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1960-1969. doi:10.1016/j.bbadis.2012.08.004

78. Güzoğlu N, Kara NA, Aliefendioğlu D. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizdeki Erken ve Geç Trombositopeni Nedenlerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab*. 2015;6(4):121-125. doi:10.18663/tjcl.30147

79. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J*

Haematol. 2012;158(1):3-15. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x

80. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis*. 2001;16(4):202-209. doi:10.1002/jca.10005

81. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion (Paris)*. 2004;44(8):1149-1158. doi:10.1111/j.1537-2995.2004.03422.x

82. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11-18. doi:10.1182/blood-2008-02-078170

83. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2006;17(6):459-463. doi:10.1097/01.mbc.0000240918.65306.20

84. Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(2):146-152. doi:10.1016/s0301-2115(03)00199-4

85. Sánchez-Luceros A, Farías CE, Amaral MM, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1320-1326. doi:10.1160/TH03-11-0683

86. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-335.

87. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-666. doi:10.1056/NEJMra1312353

88. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10095):681-696. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4

89. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007;18(8):2392-2400. doi:10.1681/ASN.2006080811

90. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010;5(10):1844-1859. doi:10.2215/CJN.02210310

91. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):774-779. doi:10.1055/s-0036-1587683

92. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010;21(5):859-867. doi:10.1681/ASN.2009070706

93. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2016;54(2):199-202. doi:10.1016/j.transci.2016.04.009

94. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic

uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013;8(4):554-562. doi:10.2215/CJN.04760512

95. Stühlinger W, Kourilsky O, Kanfer A, Sraer JD. Letter: Haemolytic-uraemic syndrome: evidence for intravascular C3 activation. *Lancet Lond Engl*. 1974;2(7883):788-789. doi:10.1016/s0140-6736(74)90991-x

96. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60(3):831-846. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.x

97. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis*. 1987;7(1):47-54. doi:10.1055/s-2008-1040563

98. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999;340(22):1723-1731. doi:10.1056/NEJM199906033402204

99. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):115-120. doi:10.1097/01.AOG.0000191297.47183.bd

100. Wong M, Hills F, Vogler K, Zardawi I, Nandi N. Acute Fatty Liver of Pregnancy From 18 Weeks' Gestation. *Hepatol Baltim Md*. 2020;71(6):2167-2169. doi:10.1002/hep.31090

101. Creasy RK. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Saunders Philadelphia; 2009.

102. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand*. 1975;197(3):153-159. doi:10.1111/j.0954-6820.1975.tb04897.x

103. Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood*. 2010;116(16):3058-3063. doi:10.1182/blood-2010-05-283507

104. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;31(6):406-417. doi:10.1016/j.blre.2017.07.006

105. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus*. 2003;12(7):535-538. doi:10.1191/0961203303lu397oa

106. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(11):4120-4124.

107. McCrae KR, DeMichele AM, Pandhi P, et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood*. 1993;82(9):2730-2741.

108. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(2):345-372, vi-vii. doi:10.1016/j.ogc.2004.03.007

109. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1994;120(6):470-475. doi:10.7326/0003-

4819-120-6-199403150-00004

110. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8):2710-2715. doi:10.1182/blood-2005-04-1546

111. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost JTH*. 2009;7(6):911-918. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x

112. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1995;89(3):431-439. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb08346.x

113. Güçlü S, Saygılı U, Türe S, Demir N. Gebelik Ve Trombosit Hastalıkları. *MN-Klin Bilim Dr*. 2002;8:405-410.

114. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):899-907.

115. Pregnancy Outcome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: A Brazilian Multicenter Cohort Study | The Journal of Rheumatology. Accessed December 24, 2022. https://www.jrheum.org/content/35/7/1414.short

116. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(2):227-235, v. doi:10.1016/j.rdc.2007.01.003

117. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1897-1904. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.063

118. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):784-791. doi:10.1016/j.autrev.2013.02.001

119. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med*. 1977;86(2):220-229. doi:10.7326/0003-4819-86-2-220

120. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139-160. doi:10.1016/j.jaut.2016.07.001

121. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0085

122. Kurosaki KI, Miyazaki A, Watanabe K, Echigo S. Long-term outcome of isolated congenital complete atrioventricular block pacing since neonatal period: experience at a single Japanese institution. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2008;72(1):81-87. doi:10.1253/circj.72.81

123. Buyon JP, Nugent D, Mellins E, Sandborg C. Maternal Immunologic Diseases and Neonatal Disorders. *NeoReviews*. 2002;3(1):e3-e10. doi:10.1542/neo.3-1-e3

124. Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22(2):125-128. doi:10.1016/j.clindermatol.2003.12.019

125. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(1):107-110. doi:10.1007/s00403-008-0896-4

126. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1463-1466. doi:10.1056/NEJM199311113292005

127. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2009;29(2):130-136. doi:10.1038/jp.2008.141

128. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood Rev*. 2008;22(4):173-186. doi:10.1016/j.blre.2008.03.004

129. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally Detected Thrombocytopenia in Healthy Mothers and Their Infants. *N Engl J Med*. 1988;319(3):142-145. doi:10.1056/NEJM198807213190304

130. Sainio S, Järvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomäki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):441-446. doi:10.1016/S0029-7844(99)00543-8

131. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev*. 2008;84(8):499-506. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.06.004

132. Ulusoy E, Tüfekçi O, Duman N, Kumral A, Irken G, Oren H. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol*. 2013;92(7):961-967. doi:10.1007/s00277-013-1726-0

133. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood*. 1997;89(12):4402-4406.

134. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol*. 1993;84(3):457-463. doi:10.1111/j.1365-2141.1993.tb03101.x

135. Fernández KS, de Alarcón P. Neonatal Thrombocytopenia. *NeoReviews*. 2013;14(2):e74-e82. doi:10.1542/neo.14-2-e74

136. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2013;105(3):236-243. doi:10.1111/vox.12036

137. Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1998;103(2):397-401. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.01006.x

138. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000;27(3):655-679. doi:10.1016/s0095-5108(05)70044-0

139. Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U, et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. *Blood*. 2015;126(5):661-664. doi:10.1182/blood-2014-12-614446

140. Hegde UM. Immune thrombocytopenia in pregnancy and the newborn. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(7):657-659. doi:10.1111/j.1471-0528.1985.tb01443.x

141. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.

142. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Ann Intern Med*. 1997;126(4):319-326. doi:10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00010

143. Ovali F, Samanci N, Ermiş B, Akdoğan Z, Dağoğlu T. Alternative therapies for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang*. 1998;74(3):198-200. doi:10.1046/j.1423-0410.1998.7430198.x

144. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1997;337(1):22-26. doi:10.1056/NEJM199707033370104

145. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, 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):2280-2287.

146. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet Lond Engl*. 1989;1(8634):363-366. doi:10.1016/s0140-6736(89)91733-9

147. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):176-183. doi:10.1002/pbc.20282

148. George D, Bussel JB. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(3):276-293. doi:10.1055/s-2007-1000649

149. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1996;40(1):112-119. doi:10.1203/00006450-199607000-00020

150. Sola MC, Calhoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol*. 1999;104(1):90-92. doi:10.1046/j.1365-2141.1999.01154.x

151. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2191-2195. doi:10.1097/01.ccm.0000281468.94108.4b

152. Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. *Semin Perinatol*. 1997;21(1):70-85. doi:10.1016/s0146-0005(97)80022-5

153. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlösser R, Volk WR, Ettingshausen CE. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(6):531-535. doi:10.1055/s-2007-994961

154. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70(1):165-172.

155. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):419-428. doi:10.1055/s-0030-1254050

156. Lin YH, Lo LM, Hsieh CC, Chiu TH, Hsieh TT, Hung TH. Perinatal outcome in normal pregnant women with incidental thrombocytopenia at delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(3):347-350. doi:10.1016/j.tjog.2013.01.025

157. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Kalish RB, Chervenak FA. Causes of thrombocytopenia in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):177-180. doi:10.1067/mob.2003.360

158. Wang X, Xu Y, Luo W, et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7561. doi:10.1097/MD.0000000000007561

159. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(13):4306-4311. doi:10.1182/blood-2002-10-3317

160. al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, al Herbish AS, al-Mobaireek K. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol*. 1994;11(6):423-426. doi:10.1055/s-2007-994611

161. Moutet A, Fromont P, Farcet JP, et al. Pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 1990;150(10):2141-2145.

162. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):893-898. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb02443.x

163. Karakurt N, Uslu İ, Albayrak C, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2018;29(6):546-550. doi:10.1097/MBC.0000000000000758

164. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):e43-53. doi:10.1097/AOG.0000000000001641

165. Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol*. 1997;37(1):35-61. doi:10.1016/s0165-0378(97)00072-7