

T.C
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

GEBELİK TROMBOSİTOPENİSİNDE
RETİKÜLE TROMBOSİT ORANININ TANISAL DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Hasan Sami Göksoy

İstanbul-2011

TEŞEKKÜR

Hem hocca hem arkadaş Sabilen sayın tez hocam Prof. Dr. Mustafa Yenerel`e; sevgisi ve ilgisi ile beni her zaman enurlandıran sayın hocam Prof. Dr. Meliha Nalçacı`ya; öğretmek, destek vermek için her an hazır olan sayın hocam Prof. Dr. Melih Aktan`a; ender rastlanan hastalıkları danıştığım ama her şeyden de konuşabilirdiğim sayın hocam Prof. Dr. Akif Selim Yavuz`a; bilgileri ve ilgilerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Fatma Deniz Sargın ve Prof. Dr. Sevgi Beşişik`a; yanslarında çalışma enuruna sahip olduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Yüksel Pekçelen, Prof. Dr. Tanju Attamer ve Prof. Dr. Reyhan Küçükaya`ya; tezindeki hasta gruplarını kontrol hastası olarak kullandığım, benle hasta bilgilerini paylaşan Uzm. Dr. Ayşe Serra Uçar`a; birlikte iyi bir işbirliği içinde çalıştığımız doktor arkadaşlarım Hasan Ağbi, Emre, İpek, Ayşe Nilgün, Halime ve Esra`ya; tezin ana konusu olan retiküle trombosit sayımlarını yapan laboratuvar sorumluları Esra ve Gülsüm`e; hastaların kanlarını alan ve takip eden laboratuvar sorumlusu Melek`e; laboratuvar işlerinde her kolaylığı ve yardımı sunan başta genel laboratuvar sorumlusu İdil Abila İsmak üzere tüm laboratuvar ekibine; birlikte keyifle çalıştığım sorarak öğreten tüm asistan doktor arkadaşlarıma; servislerde ve polikliniklerde birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ama özellikle en çok kahrımı çeken Devinç Abila`ya; sekreterlikte hayatımızı kolaylaştıran sekreter arkadaşlarıma, her türlü işimize koşturan Yasin Ağbi`ye, uzman doktorların tüm dertleri ile ilgilenen sevgili arkadaşım Doktor Fatih Tufan`a; anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler şahsında tüm anabilim dalı hocalarıma ve çalışanlarıma; son olarak her türlü sıkıntıma ortak olan sevgili eşim Emine Göksoy`a teşekkür ederim.

Dr. Hasan Sami Göksoy

1 İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
1 İÇİNDEKİLER.....	2
2 ÖZET.....	3
3 ABSTRACT.....	4
4 GİRİŞ.....	5
5 GENEL BİLGİLER	6
5.1 Gebelikte Trombositopeni Nedenleri	7
5.1.1 Gebelik trombositopenisi	7
5.1.2 İmmun trombositopeni	8
5.1.3 Preeklampsi ve HELLP Sendromu.....	12
5.1.4 Trombotik trombositopenik purpura ve HÜS	14
5.1.5 Diğer trombositopeni sebepleri	16
5.2 Trombositopeni Ayırıcı Tanısında Retiküle Trombosit Oranı ve Otomatik Kan Sayma Cihazı Trombosit Belirteçleri	17
6 YÖNTEM VE GEREÇLER	20
6.1.1 Akım Sitometrik Analiz	20
6.1.2 İstatistiksel Analiz	21
7 BULGULAR.....	22
8 TARTIŞMA	29
9 SONUÇ	32
10 KAYNAKLAR	33

2 ÖZET

Gebelik Trombositopenisinde Retiküle Trombosit Oranının Tanısal Değerinin Araştırılması

Giriş: Gebelik döneminde trombositopeninin görülme sıklığı % 10 dolayındadır. Olguların büyük çoğunluğunu zararsız bir durum olduğu düşünülen gebelik trombositopenisi olguları oluşturur. Gebelik trombositopenisinde trombositopeninin ortaya çıkış mekanizmaları aydınlatılmamıştır. Klinik önemi immun trombositopeniden ayırt edimesindeki güçlükten kaynaklanır. Dolaşıma yeni katılmış trombositleri temsil eden retiküle trombosit sayımı trombosit tüketiminin göstergesi olarak giderek değer kazanan bir ölçümdür. Bu çalışmada trombositopenik gebelerde retiküle trombosit oranını ölçerek gebelik trombositopenisinin gelişim mekanizmaları hakkında ipucu elde etmek ve immun trombositopeniden ayrılmasında yararlılığı araştırılmak istenmiştir.

Yöntem ve bulgular: Trombositopeni saptanmış 89 gebede aynı kan örneğinden kan sayımı ve retiküle trombosit oranı ölçümleri yapıldı. Trombositopenik gebelerin retiküle trombosit oranları daha önce yapılmış bir çalışmadan verileri alınan İTP (idiyopatik trombositopenik purpura) olguları ve gebe olmayan sağlıklı olgular ile karşılaştırıldı. Retiküle trombosit oranları sırasıyla ortalama $11,07 \pm 7$; $27,7 \pm 16,03$ ve $2,76 \pm 0,85$ olarak bulundu. Trombositopenik gebelerin retiküle trombosit oranları kontrol İTP olgularından anlamlı düzeyde düşük iken sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Trombositopenik gebeler kendi aralarında belirli özelliklere göre değerlendirildiğinde çoğu İTP olgusu olan ikincil trombositopeni olgularının ve trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ten düşük olan olguların retiküle trombosit oranı anlamlı yüksek bulunurken ölçümlerin yapıldığı gebelik haftasına göre belirgin fark bulunmadı. Çalışmanın dikkate değer bir sonucu düşük özgeçmiş olan olgularda retiküle trombosit oranının anlamlı yüksek oluşu idi ($p < 0,017$).

Sonuç: Trombositopenik gebelerdeki trombosit oranı tüketim trombositopenisini destekler düzeyde yüksek bulundu. Her ne kadar retiküle trombosit oranı ortalaması immun trombositopeniden anlamlı düzeyde düşükse de dağılımın genişliği göz önünde bulundurulduğunda İTP`yi gebelik trombositopenisinden ayırmakta yarar sağlayacak bir eşik değer saptamak olanaklı olmayabilir. Buna karşın retiküle trombosit oranının düşük özgeçmiş olan gebelerde yüksek bulunması gebelik trombositopenisi ile düşük riski arasındaki ilişki açısından düşündürücüdür.

3 ABSTRACT

The Diagnostic Value Of Reticulated Thrombocyte Ratio For The Diagnosis Of Gestational Thrombocytopenia

Introduction: The incidence of thrombocytopenia during pregnancy is about 10 percent. Most of the cases are associated with gestational thrombocytopenia which is thought to be harmless. In gestational thrombocytopenia the mechanism of thrombocytopenia is unknown. The clinical importance of the situation arises from difficulty of differential diagnosis with immune thrombocytopenia. Reticulated (young) thrombocyte count is proposed to be a valuable test to discriminate increased thrombocyte turnover. In this study by measuring reticulated thrombocyte ratio at thrombocytopenic pregnant women we aimed to find some clues about the mechanism of thrombocytopenia at gestational thrombocytopenia and test its value on differential diagnosis.

Method and results: We measured reticulated thrombocyte ratio and whole blood parameters from the same blood specimen of 89 pregnant women known to be thrombocytopenic. The reticulated thrombocyte ratio of these subjects compared with non-pregnant healthy subjects and non-pregnant subjects who has diagnosed as ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura). The median reticulated thrombocyte ratio as follows was $11,07 \pm 7$; $2,76 \pm 0,85$ and $27,7 \pm 16$. While the reticulated thrombocyte ratio of pregnant women was significantly higher than non-pregnant healthy subjects ($p < 0,001$) it was significantly lower than non-pregnant ITP subjects ($p < 0,001$). As we compared pregnant subjects according to characteristics the reticulated thrombocyte ratio was significantly higher at subjects with thrombocyte count lower than $50.000/\text{mm}^3$ and secondary thrombocytopenia causes. The gestational week of cases was not significantly associated with reticulated thrombocyte ratio. Interestingly the reticulated thrombocyte ratio was significantly higher at subjects with previous spontaneous abortion.

Conclusion: The high reticulated thrombocyte count at thrombocytopenic pregnant women was suggesting increased thrombocyte turnover at gestation thrombocytopenia. The ratio of reticulated thrombocyte was significantly higher at ITP comparing with pregnant subject however as we consider the distribution of reticulated thrombocyte rates in both groups to set a safe reference value for differential diagnosis may not be possible. But an important result of this study was the high reticulated thrombocyte ratio of pregnant women with previous spontaneous abortion which may suggest the association of gestational thrombocytopenia and pregnancy loss.

4 GİRİŞ

Trombosit sayısının $150.000/mm^3$ den düşük düzeyleri trombositopeni olarak kabul edilir. Trombositopeni üç ana patofizyolojik mekanizma ile gelişir: azalmış üretim, hızlanmış yıkım ve artmış dağılım. Trombositopeninin etiyolojisinde mekanizmalardan biri bazen de birkaçı etkin olabilir. Trombositopeni gebelikte anemiden sonra en sık karşılaşılan hematolojik bozukluk olup görülme sıklığı % 10'a ulaşmaktadır. Gebelik dönemi trombositopenilerinin büyük kısmı fizyolojik olduğu kabul gören gebelik trombositopenisine bağlanmaktadır. Ancak gebelik trombositopenisinin patogenezi henüz anlaşılammıştır ve kendinden sınırlı masum bir durum olarak düşünülse de diğer trombositopenilerle özellikle de immün trombositopeniyle ayırımı her zaman kolaylıkla yapılamaz.

Günümüzde, dolaşıma yeni çıkan genç trombositlerin (retiküle trombosit) içlerindeki RNA artıklarının özel boyalarla boyanması sonrası akım sitometri veya otomatik kan sayımı cihazları ile saptanmasında dayanan retiküle trombosit oranı ölçümü giderek ilgi çekmektedir. Bu ölçüm henüz klinik kullanımda yer bulamamış olmak ile birlikte çalışmaların sonuçları tüketim trombositopenisi ve yapım eksikliği trombositopenisini ayırımında oldukça yararlı olabileceği yönündedir.

Bu çalışmada trombositopenik gebelerde retiküle trombosit oranı ölçülerek gebelik trombositopenisinin gelişiminde rol alan mekanizmalar hakkında fikir edinmek ve diğer sebeplere bağlı trombositopenilerden gebelik trombositopenisinin ayırımında bu ölçümün faydalı olup olmayacağını değerlendirmek amaçlanmıştır.

5 GENEL BİLGİLER

Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'den düşük düzeyleri trombositopeni olarak kabul edilir. Gebe kadınların yaklaşık % 10`unda belli bir düzeye kadar trombositopeni görülmektedir. Gebelik trombositopenisi olarak adlandırılan bu durum nedeniyle trombositopeni hamilelik sırasında anemiden sonra en sık rastlanan hematolojik bozukluk olarak kabul edilmektedir (01). Hamilelik sırasında en sık görülen trombositopeni nedeni aşağıda daha ayrıntılı olarak bahsedilecek olan gebelik trombositopenisidir. Ancak gebelik sırasında gebeliğe özgü olan ya da olmayan başka durumlarda trombositopeniye yol açabilmektedir. Gebelik sırasında karşılaşılabilen trombositopeni nedenleri tablo1`de özetlenmiştir.

Tablo1. Gebelik dönemi trombositopeninin ayırıcı tanısı

Gebeliğe özgün	Gebeliğe özgün olmayan
Gebelik trombositopenisi	Birincil immün trombositopeni (İTP)
Preeklampsi/Eklempsi	İkincil immün trombositopeni
HELLP sendromu	Viral enfeksiyonlar (HIV, HCV, CMV, EBV gibi)
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Otoimmün hastalıklar (SLE gibi)
	Antifosfolipid sendromu
	Trombotik mikroanjiopatiler
	Trombotik trombositopenik purpura*
	Hemolitik üremik sendrom*
	Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK)
	Kemik iliği yetmezlikleri
	Miyelofibroz
	Aplastik anemi
	Amegakaryositik trombositopeni
	Miyelodisplastik sendromlar
	Besinsel eksiklikler (B1, B 12 vitaminleri gibi)
	İlaçlar
	Tip IIb von Willebrand Hastalığı (vWH)*
	Kalıtsal trombositopeni (May-Hegglin gibi)
	Hipersplenizim

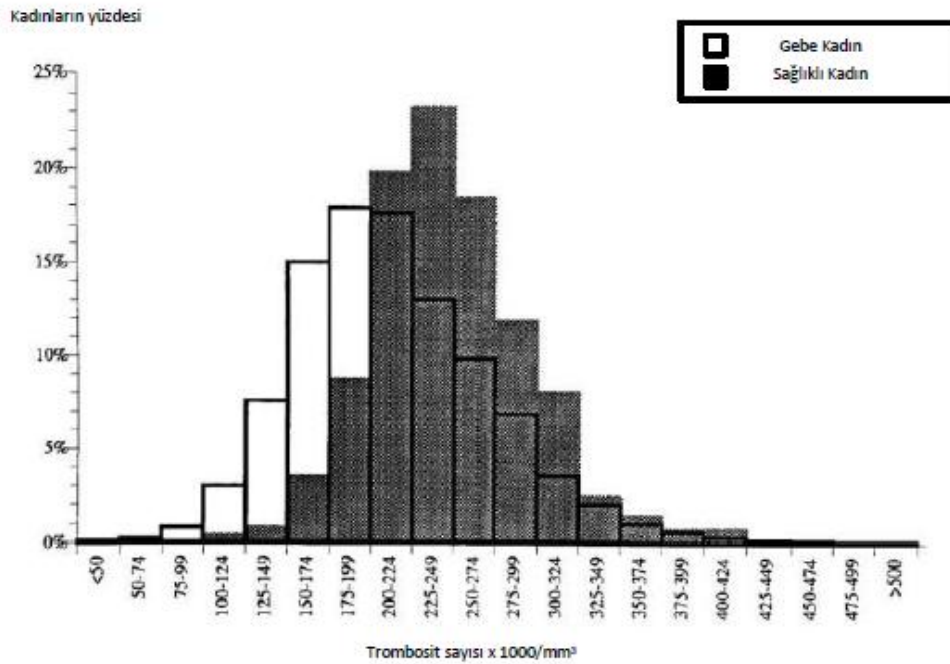
HELLP Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelets(hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı); İTP idiyopatik trmbositopenik purpura; HIV human immunodeficiency virüsü; HCV hepatit C virüsü; CMV cytomegalovirus; EBV Epstein-Barr virüsü; SLE sistemik lupus eritematoz; DİK disemine intravasküler koagülasyon

* ile işaretli maddeler gebeliğe özgü olmayan ancak gebelik döneminde artış gösteren durumlardır

5.1 Gebelikte Trombositopeni Nedenleri

5.1.1 Gebelik trombositopenisi

Sağlıklı bir gebelikte trombosit sayısı yaklaşık % 10 oranında azalır(şekil1) (02). Trombosit sayısındaki bu düşüş genellikle ikinci üç ayın ortasından başlayarak kendini gösterir.Gebeliğin rastlantısal trombositopenisi olarak da isimlendirilen bu durum gebelikte görülen tüm trombositopenilerin yaklaşık % 75`ini oluşturur (03) (04). Bu azalmanın sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak başta artmış plazma hacmine bağlı dağılımla ilişkilendirilen bu tabloda trombosit tüketiminde artış veya yapımında azalma gibi etkenler de sorumlu tutulmaktadır. Çoğunlukla trombosit sayısı normal aralıkta kalsa da bazı gebelerde trombositopeni gelişebilmektedir. Her ne kadar gebelik trombositopenisi için bir alt sınır ortaya konmamışsa da çoğu uzmanın görüşü gebelik trombositopenisinde trombosit sayısının $70.000/mm^3$ altına düşmeyeceği yönündedir (05). Bu düzeye kadar olan trombosit değerlerinde genellikle diğer trombositopeni nedenleri akla gelmemektedir.



Şekil 1. Gebe (boş sütunlar) ve gebe olmayan (dolu sütunlar) kadınların trombosit sayısı histogramı (02);

Gebelik trombositopenisinin herhangi bir özgün tanı testi olmadığı için tanısı diğer olasılıkların dışlanması ile konur (04). Öz geçmişinde immün trombositopeni (İTP) tanısı , gebelik öncesi saptanmış trombositopeni veya trombositopeniye yolaçmış olabilecek bir

bozukluk tespit edilen hastalarda genellikle gebelik trombositopenisi düşünülmez. İmmun trombositopeninin tanısı için de diğer nedenlerin dışlanması gerektiği için orta düzeyde trombositopenisi olan bir gebede İTP ile gebelik trombositopenisinin ayırımı tam olarak yapılamayabilir.

Gebelik trombositopenisi ne anne ne de fetus için bir sorun oluşturmaz ve masum bir durum olarak kabul edilir (06). Bu nedenle gebelik trombositopenisi varlığında fetal veya neonatal trombositopeni gelişimi de beklenmez. Böyle bir durum varlığında gebelik trombositopenisi dışındaki nedenler araştırılmalıdır. Trombositopeninin derecesi genellikle doğum sırasında kanama riskini arttıracak düzeyde değildir ancak epidural anestezi için sakınca yaratabilir. Bu olgularda İTP ile ayırımıdaki güçlük gözönünde bulundurularak kısa süreli bir steroid veya intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi denenebilir. Eğer beklenen yükselme sağlanamaz ise trombosit transfüzyonu ile trombosit sayısı epidural kateterin yerleştirilebileceği güvenli sınırlara yükseltilebilir (07). Gebelik trombositopenisi kendinden sınırlı bir durumdur ve gebeliğin bitimiyle birlikte birkaç ay içerisinde kendiliğinden düzelir.

5.1.2 İmmun trombositopeni

İmmun trombositopeni gebelik dönemindeki trombositopenilerin % 5`inin sebebidir. Gebelerde görülme sıklığı % 0,1-0,2 oranında bildirilmektedir (08) (09). Gebelik trombositopenisine göre oldukça nadir görülmesine rağmen İTP gebeliğin ilk üç ayında ve e ikinci üç ayın başlangıç döneminde en sık trombositopeni sebebidir (09) (10) (11). İTP`nin patofizyolojisinde IgG tabiatındaki anti-trombosit otoantikorları ile kaplanmış trombositlerin makrofajlarca dolaşımdan ayıklanmasının yattığı düşünülmektedir. Oluşan otoantikorlar trombositlerin üzerindeki glikoproteinlere, sıklıkla glikoprotein IIb/IIIa ve daha seyrek glikoprotein Ib/IX veya Ia/IIa`ya özgüdür (07). Bu antikorlarla kaplı trombositler başta dalakta olmak üzere makrofajlarca Fcγ reseptörleri aracılığıyla tanınır ve yok edilir. Bazı trombosit antikorları doğrudan kompleman sistemini de etkinleştirebilirler. Ancak son zamanlarda İTP olgularında sanılanın aksine trombosit oluşumunda azalmalar olduğu da bildirilmektedir (12) (13). Bu durumdan otoantikorların megakaryositlere çarpaz bağlanması ve düzenleyici T lenfositlerin kaybı sorumlu tutulmaktadır (13) (14).

İTP`nin oluşumu ve saptanması gebelikte de farklı değildir ve genellikle rastlantısal olarak tespit edilir. Seyrek olarak hasta purpura ve kanamalar ile başvurabilir. İTP`li bir

hastanın hastalığı gebelik döneminde ağırlaşabilir ya da suskun kalabilir (15) (16). Toplam 92 kadın ve 112 gebeliğin izlendiği bir çalışmada gebelik sırasında İTP tanısı alan hastalarda gebelik döneminde tedavi gereksiniminin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (17).

İTP tanısı da gebelik trombositopenisinde olduğu gibi ayırıcı tanıda diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Trombosit sayısı düştükçe İTP olasılığı güçlense de gebelik trombositopenisini dışlatacak bir trombosit değeri yoktur. Trombosit antikor testleri İTP tanısı için duyarlı ve özgün değildir (18) (19). Gebelik öncesi bilinen trombositopeni, otoimmün hastalık varlığı veya derin trombositopeni ($<50.000/mm^3$) İTP olasılığını artırır. İlk üç ayda ortaya çıkan belirgin trombositopeni, gebelik ilerledikçe trombosit sayısının düşmesi İTP açısından anlamlıdır. Buna karşılık ek sorun olmadan ikinci üç ay son döneminde veya üçüncü üç ayda ortaya çıkan derin olmayan bir trombositopeni sözkonusu olduğunda en olası tanı gebelik trombositopenisidir (10).

Trombositopenik bir gebede yapılması gereken laboratuvar testleri diğer olasılıkları dışlamaya dönük olmalıdır. Çevre kanı yaymasının değerlendirmesi hem yalancı trombositopeninin hem de daha önemlisi trombotik mikroanjiopatilerin dışlanması için gereklidir.

İTP tanılı bir gebenin doğum yaklaştıkça takibi sıklaştırılmalıdır. Buna karşın gebelerde trombosit sayısının daha yüksek tutulması yönünde bilimsel kanıt yoktur (20). İkinci ve son üç ay içinde trombosit sayısı $30.000/mm^3$ veya ilk üç ayda $10.000/mm^3$ altına düşmedikçe veya kanama bulgusu yok ise tedavi önerilmez (21) (22) (23). İlk üç ayda tam bir fikirbirliği bulunmamasına karşın tedavi için daha düşük bir eşiğin önerilmesinde kortikosteroid maruziyetinden kaçınma kaygısı yatmaktadır. Etkinliği ve ucuzluğu sebebiyle başlangıç tedavisinde sıklıkla kortikosteroidler seçilir. Kortikosteroid makrofajların opsonize olmuş trombositleri yakalamasını engellemenin yanısıra antikor oluşumunu da azaltır (10). Prednizonun başlangıç dozu klasik olarak $1mg/kg/gün$ (gebelik öncesi kiloya göre) dür ve yanıt elde edildikten sonra en düşük doza inilir. Ancak kortikosteroid kullanımı gebelik döneminde gebelik diabeti, osteoporoz, hipertansiyon gelişimini kolaylaştırıp, hastalık kontrolünü zorlaştırabilir ve plasenta ayrışması ve erken doğum riskini arttırabilir (24) (25). Üstelik bazı çalışmalarda ilk üç ayda kortikosteroid kullanımı yarı damak gibi kalıtsal şekil bozukluklarına yol açabileceği de bildirilmiştir (26) (27). Kortikosteroidlerin bu etkileri gözönünde bulundurulduğunda tedaviye düşük bir doz ile başlamak düşünülebilir. Diğer bir seçenek ilk basamak tedavisinde intravenöz immunglobulin (İVİG) kullanımınıdır.

Kortikosteroid ile karşılaştırıldığında daha az yan etki yaratır (17) (20). Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) ağır trombositopeni veya kanama durumunda İVİG kullanımını son üç ayda ilk seçenek olarak önermektedir (28). Ancak İVİG, etkisi kısa süreli olması nedeniyle sık sık tekrarı gerekebileceği için maliyeti yüksek bir tedavidir. Standart dozlarda kortikosteroid veya İVİG` e yanıt vermeyen hastalar bu iki tedavinin yüksek dozda bir arada kullanımına yanıt verebilirler (11). Yeterli yanıt alınamayan hastalarda bir başka seçenek splenektomidir. Splenektomi yaklaşık olarak hastaların % 75`inde başlangıçta iyileşme sağlar (29). Eğer gerekli ise splenektomi için en uygun dönem ikinci üç aydır çünkü ilk üç ayda cerrahi girişim düşük riskini arttırırken son üç ayda işlem teknik olarak güçtür (01) (11). Laparoskopik splenektomi gebelerde başarı ile uygulanabilmektedir (30). İVİG ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ve splenektomi için uygun olmayan hastalarda intravenöz anti RH antikoru yararlı olabilir. Bir bildiriye göre uygulanan 8 kadından 6`sında kısmi yanıt alınmış ve anne veya bebek ile ilişkili önemli bir yan etki doğmamıştır (28). Ancak anti RH kullanımı ile ilişkili deneyim oldukça sınırlıdır. İTP`de kullanılan diğer sitotoksik, immunsupresiv ajanlar genellikle teratojeniktir ve gebelerde önerilmez. Gebe renal transplantlılarda güvenle kullanılmış olan azatiyopürin bu kuralın dışında kalabilir (31) (32). Ancak azatiyopürin kullanımı ile ilişkili neonatal hematolojik ve immünolojik bozukluklar da bildirilmiştir ve bu nedenle gebelikte kullanım sınıflamasında D grubunda yer alır. Rituksimab lenfomalı gebelerde kullanılmış ve belirgin bir fetal malformasyona sebep olmamıştır. Ancak rituksimaba maruz kalan bebeklerde hayatlarının ilk yılında B lenfosit gelişimi bozulabilir. Buna karşın var olan birkaç olgu bildirisine göre artmış enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmemiştir. (33; 34; 35). Birikmiş bilginin yetersizliği sebebiyle bu ilaçlardan olabildiğince kaçınılması ve kullanımlarının yarar ve zararı gözeterek bireyselleştirilmesi önerilmektedir (11).

ASH`nin tedavi rehberleri gerek normal doğum gerekse sezaryen için $50.000/mm^3$ sayısını yeterli bulmaktadır (22). Buna karşılık İngiliz tedavi rehberinde (BCSH) sezaryen için güvenilir sınır $80.000/mm^3$ olarak belirlemiştir (23). BCSH, trombosit sayısı $69.000/mm^3$ ile $98.000/mm^3$ arasında değişen trombositopenili 30 gebenin incelendiği bir çalışmayı temel alarak epidural anestezi için de trombosit sayısının en az $80.000/mm^3$ olmasını önermektedir (36). BCSH ve ASH tedavi rehberlerinin gebelik dönemi ve doğum ile ilişkili tedavi önerileri tablo 2`de özetlenmiştir.

Tablo2. Tedavi rehberlerine göre gebelik döneminde İTP'ye yaklaşım

	ASH	BCSH
Tedavi endikasyonları	Trombosit <10.000 / mm ³	Trombosit <20.000 / mm ³
	İkinci ve üçüncü üç ay trombosit <30.000 / mm ³	
İViG	İlk seçenek :son üç ayda<10.000 / mm ³	Ağızdan steroid ve İViG benzer etkinliktedir
	İlk seçenek: trombosit <30.000 / mm ³ ve kanama var	
	Steroide yanıt yok ise	
Splenektomi	2. üç ayda: Trombosit <10.000 / mm ³ ve kanama var ise	Gerekli ise 2. Üç ayda Laparoskopi tercih edilmeli
Doğum için güvenli trombosit sayısı	50.000/ mm ³	Vajinal doğum: 50.000/ mm ³ Sezaryen: 80.000 / mm ³
Epidural anestezi		80.000 / mm ³

ASH American Society of Hematology, BCSH British Committee for Standards in Hematology, İViG intravenöz immunglobulin

İTP'li gebelerde bir diğer sorun IgG tabiatındaki immunglobulinlerin plasental geçişine bağlı ortaya çıkabilecek neonatal trombositopeni ve buna bağlı komplikasyonlardır. Anneye ait IgG tabiatındaki antikorlar sinsityotrofoblastların Fcγ reseptörlerine bağlanarak aktif olarak fetal dolaşıma geçirilirler (37). Geniş bir metaanalizde 10 ve daha fazla hasta içeren seriler gözden geçirilmiş ve toplam 288 yeni doğanın % 10.1` inde trombosit sayısı 50.000/mm³ altında ve % 4.2` sinde 20.000/mm³ altında bulunmuştur (38). Neonatal trombositopeninin en korkulan komplikasyonu çok seyrek görülmekle birlikte kafa içi kanamadır. Yukarıda değinilen metaanalizde yenidoğanların hiçbirinde kafa içi kanama gelişmemiştir. Bir başka metaanalizde 286 yenidoğanda trombositopeni (trombosit <100.000/mm³) sıklığı % 22.6 olarak bildirilmiş ve bu olguların yine hiçbirinde kafa içi kanama not edilmemiştir (25).

Annenin trombosit sayısı ile neonatal trombositopeninin derecesi arasında yapılan çalışmaların çoğunda belirgin bir ilişki gözlenmemişse de (17; 25; 39; 40) ilişki gösteren az sayıda çalışma da vardır (39) (41) (42). Annedeki trombositopeninin derecesinin yanısıra dolaşımdaki trombosit antikorlarının düzeyi ve diğer anne ile ilişkin değişkenlerle de neonatal trombositopeni arasında belirgin ilişki ortaya konabilmiş değildir. Ortaya dökülmüş verilere göre neonatal trombositopeni için en güvenilir gösterge daha önceki gebeliklerin sonrasında neonatal trombositopeninin izlenmiş olmasıdır (43).

Neonatal trombositopeninin anne özelliklerine göre kestirilememesi perkutan umbilikal kan örnekleme (PUKÖ) ile erken tanı sağlanabileceği düşünülmüştür. Bu yöntem ile genellikle trombosit sayısının güvenilir ölçümünü sağlamakta ise de % 2`ye ulaşan oranda komplikasyon bildirilmekte ve bu komplikasyonların yaklaşık yarısı acil doğumu gerektirmekte veya gebelik kaybına sebep olmaktadır (44) (45) (46). PUKÖ`ye bağlı komplikasyon riskinin en az doğuma bağlı kafa içi kanama riski kadar yüksek olması bu işlemi gözden düşürmüştür (20) (23) (45). Üstelik düşünülenin aksine yayınlanmış çalışmaların bulgularına göre neonatal trombositopeni varlığında kafa içi kanama sıklığı açısından doğum şeklinin belirgin bir fark yaratmamaktadır (11) (17) (44) (45) (47). Bu veriler ışığında kafa içi kanamanın oldukça nadir olduğu da gözönünde bulundurularak sezaryen, obstetrik gereklilikler dışında önerilmemektedir (11) (23) (44) (48).

5.1.3 Preeklampsi ve HELLP Sendromu

Preeklampsi ve HELLP sendromu klinik ortak patofizyolojik özellikler taşıyan iki klinik tablodur.

Preeklampsi, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafınca belirlenmiş tanı kriterleri kullanıldığından gebeliklerde yaklaşık % 6 oranında saptandığı bildirilen bir komplikasyondur ve tüm dünyada gebelik ile ilişkili mortalitenin en önemli sebebidir (49). Preeklampsi tanısı için hipertansiyon ve proteinüri gereklidir. Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90mmHg ve daha yüksek olması ya da önceki değerlere göre sistolik basınçta 30 mmHg, diyastolik basınçta ise 15 mmHg'lık artış hipertansiyon açısından tanı koydurucudur. Proteinüri tanısı ise, 6 saat arayla alınmış en az iki spot idrar örneğinde veya 24 saat toplanmış idrar örneğinde 300mg/dl ve daha fazla protein saptanmasını gerektirir. Preeklampsi başta böbrekler olmak üzere pek çok organı etkileyen yaygın endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen sistemik bir tablodur (50). Gebenin yaşı (<20 veya >30), obezite, kronik hipertansiyon, insülin direnci, nuliparite ve preeklampsi öyküsü bilinen başlıca risk faktörleridir. Maternal veya paternal kökenli fetal etkenlerin de gelişime katkısı vardır (51) (52). Multipar bir gebede ilk kez preeklampsinin ortaya çıkışı babanın değişmesine veya gebelik yaşları arasındaki farka bağlı olabilir (53).

Trombositopeni preeklampsi ile birlikte % 50 oranında görülür genellikle tablonun ağırlığı ile orantılı olarak gelişir (05). Trombositopeni nadiren preeklampsinin diğer bulgularından

önce ortaya çıkabilir. Bu nedenle trombositopeninin ayırıcı tanısında unutulmaması gereken bir tablodur.

Preeklampsinin patofizyolojisi son yıllarda yapılan çalışmalarla kısmen aydınlatılabilmektedir. Her ne kadar preeklampsinin belirtileri gebeliğin son dönemlerine kadar ortaya çıkmasa da temeldeki patolojik gelişim gebeliğin erken döneminde plasentasyon bozukluğu ile başlar. Plasentasyon fetal trofoblastların maternal desiduanın içine sokulması ve maternal üterin spiral arterleri yeniden şekillendirmesi işlemidir. Preeklampside gerek trofoblastların desiduada yeterince derine ulaşamaması sonucu üterin arterlerin yeniden şekillenmesi eksik kalır (54) (55). Bu kusura sebep olan oldukça karmaşık olan mekanizmalar henüz tam aydınlatılamamışsa da yetersiz plasentasyonun sonucu fetoplazental ünitenin ilerleyici iskemisi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu iskeminin nasıl olup ta annede preeklampsinin sistemik bulgularına yol açtığı yeni yeni ortaya çıkarılmaktadır. Yakın zamanlı çalışmalarda plazma çözünür entotel hücre büyüme faktörleri (VEGF) reseptörü tip 1 (sFlt1) ve tümör büyüme faktörü- β (TGF- β) reseptör ailesinin bir üyesi olan entotel hücresi kaynaklı endoglin seviyelerinin preeklampsi gelişmesi beklenen gebelerde erken dönemden başlayarak artış gösterdiği saptanmıştır (56) (57). Preeklempitik plasentada sFlt1 ve endoglin mRNA artmış miktarlarda bulunması plasentanın bu proteinlerin kaynağı olabileceği iddiasını desteklemektedir (56) (58). Endoglin TGF- β 'nin endotele bağlanmasına engel olurken sFlt1, VEGF ve bir başka VEGF ailesi üyesi olan plasental büyüme faktörüne (PLGF)'ye bağlanarak etkilerini bastırır. Sonuç olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) sentetaz ekspresyonu azalır. Azalan NO üretimine koşut olarak preeklampsinin hipertansif bulguları artış gösterir. VEGF/ PLGF işlevsel yetmezlikleri endotel işlev bozukluğuna yol açarak karakteristik endotelial şişmeye ve glomerüler enotelyoza sebep olur (59).

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelets) tüm gebelikler içinde görülme sıklığı % 0.5-0.9 iken preklemsi olan gebelerin % 10` unda görülür (60). Her ne kadar HELLP patofizyolojisi preeklampsi kadar aydınlatılamamışsa da ortak klinik özellikler patofizyolojinin de benzer olduğunu düşündürmektedir (61). HELLP sendromu için çoğunluk tarafından kabul edilmiş tanı kriterleri belirlenmemiş olmasa da genel olarak tanısı mikroanjyopatik hemolitik anemi, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri (LDH>600 U/ml), yüksek aspartat aminotransferaz (AST >40 veya >70 U/ml) plazma düzeyi ve trombositopeni (<100.000/mm³ veya <150.000//mm³)varlığına dayanır (62). Preeklampsiden farklı olarak HELLP sıklıkla multipar gebelerde görülür. Olguların % 70` i gebeliğin sonuna doğru geri

kalan olguların büyük kısmı ise doğumdan sonra ki 48 saat içinde ortaya çıkar (60). Proteinüri olguların 75` i hipertansiyon olguların yarısında görülür. Hastalar sıklıkla halsizlik ve hepatik sinüzoidlere kan akışının kesilmesine bağlı şiddetli sağ üst kadran ağrısı ile başvururlar (62). Karaciğer biyopsisinde hepatosit nekrozu ve periportal sinüzoidlerde fibrin birikimi görülür (63). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HELLP hastalarının bir kısmında alternatif kompleman yolunun etkinliğini düzenleyen genlerde mutasyonlar gösterilmiştir (64). Bu bulgular atipik hemolitik üremik sendromda (HÜS) olduğu gibi HELLP patofizyolojisinde de artmış kompleman etkinliğinin yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Gerek preeklampsi gerekse HELLP sendromunda eğer gebelik 34 haftayı aşmışsa temel tedavi hızla bebeğin doğurtulmasıdır. Gebeliğin daha erken safhalarında duruma göre betametazon uygulanarak bebeğin akciğer gelişimine fırsat vermek için doğum geciktirilebilir. Her iki durumda genellikle doğumdan sonra birkaç gün içerisinde kendiliğinden yatıştır ancak özellikle HELLP sendromunda trombositopeni ve LDH yüksekliğinin düzelmesi birkaç haftayı alabilir (63). HELLP ve preeklampsi seyrek olarak postpartum dönemde de ortaya çıkar. Küçük olgu serilerlerinde plazma değişimi ve kortikosteroid uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda diğer mikroanjiyopatileri dışlamanın güçlüğü de akılda bulundurulmalıdır (05).

5.1.4 Trombotik trombositopenik purpura ve HÜS

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve HÜS mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni ile kendini gösteren, gebelik döneminde daha sık görülmekle birlikte gebeliğe özgü olmayan trombotik mikroanjiopatilerdir. Olguların neredeyse % 20`lik kısmı gebelik döneminde veya hemen doğumun sonrası dönemde ortaya çıkar (65). TTP ve HÜS pek çok klinik özelliği paylaşırlar bu nedenle ayırım her zaman kolay değildir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi gebeliğe özgü durumlarda da ortaya çıkar ve bu durum gebelik dönemindeki ayırıcı tanıyı daha da güçleştirir (66).

TTP klasik olarak MAHA, trombositopeni, nörolojik bulgular, ateş ve böbrek bozukluğundan oluşan bir pentad ile tanımlanır. Buna karşılık tedaviye erken başlanmasının önemi nedeniyle MAHA ve trombositopeni olan bir olguda trombositopeni başka bir durum ile açıklanamıyorsa aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli ve tedavi buna göre yapılmalıdır. Tüm diğer mikroanjiopatiler arasında nörolojik bulgular en sık TTP` de görülür (67). Pankreas, kalp gibi diğer organlara ait tutulumlar da gelişebilir ve bu durum bazen

pankreatit, miyokard enfaktüsü ve kalp aritmileri gibi klinik durumlarla kenini gösterir. TTP, von Willebrand faktör (vWf) multimerlerini parçalayan bir metaloproteaz olan ADAMTS-13 eksikliği ile ilişkilidir. ADAMTS-13 esikliği genellikle bağlayıcı otoantikörlara bağlı olarak edinsel olarak gelişir (68). Bu enzimin eksikliği kanda vWf multimerlerinin parçalanamayıp çok büyük multimerler halinde dolaşmasına yol açar. Bu şekildeki büyük multimerlerin trombositleri aktive edici özelliği vardır ve nedensiz olarak küçük damarlarda trombotik tıkaçların oluşmasına ve sonuçta çoğul organ yetersizliğine sebep olurlar. Olguların küçük bir kısmından da kalıtsal ADAMTS-13 eksikliği (Upshaw-Schulman sendromu) sorumludur (69).

Gebelik döneminde neden TTP`nin daha sık görüldüğü konusu henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte gebelik döneminde vWf seviyesindeki fizyolojik artışa karşıt olarak ADAMTS-13 seviyesindeki düşme TTP açısından kolaylaştırıcı olabilir (70). Bazı çalışmalardaki bulgular TTP`nin gebelik döneminde en sık görüldüğü dönem olarak ikinci üç ayının son yarısını işaret ederken çoğu üçüncü üç ayı işaret etmektedir (05) (71). Gebelik döneminde TTP gelişen olgularda sonraki gebeliklerde de TTP gelişme olasılığı yüksektir.

Gebelik döneminde TTP`nin tedavisi gebe olmayan hastalarınkinden farklı değildir. Plazma değişimi ile % 80 oranında remisyon sağlanır. Kortikosteroidin etkinliği ile ilişkili güçlü veriler olmasa da TTP`nin immun kökeni sebebi ile sıklıkla kullanılır. TTP ile ilişkili önemli bir nokta da preeklampsi ve HELLP`den farklı olarak doğum ile remisyon sağlanamamasıdır (72). Kalıtsal TTP yüksek fetal mortalite ile ilişkilidir. Aralıklı plazma transfüzyonu yararlı görünse de plazma transfüzyon sıklığı ve miktarı ile ilişkili özgün bir protokol yoktur.

HÜS için de TTP için sözü edilen aynı pentad geçerlidir. Yalnız HÜS` de TTP`den farklı olarak nörolojik bulgular değil böbrek bozukluğu ön plandadır. Gebelikte HÜS`ün, daha sık atipik HÜS olarak adlandırılan ishal ile ilişkisiz bir çeşiti görülür. HÜS`de ADAMTS-13 genellikle düşük bulunmaz ancak bu durum klinik olarak klasik TTP`ye benzeyen bazı olgular için de geçerlidir. Bu sebeple iki hastalığı klinik ve laboratuvar ile birbirinden ayırmak her zaman olanaklı değildir (64) (65). HÜS`ün ayırımında yararlı olabilecek bir özelliği genellikle doğumdan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıkmasıdır (73).

Atipik HÜS genellikle komplemanın alternatif yolununun düzenlenmesindeki bozukluk ile ilişkilidir. Bu ilişki kompleman düzenleyici faktörlerde etkinliği azaltan ve bazı kompleman faktörlerinde etkinliği arttıran mutasyonların bulunması ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca otoantikörlara bağlı edinsel faktör H eksikliği de bildirilmiştir (74). Retrospektif bir çalışmada 100 atipik HÜS olgusunun diğer çalışmalardaki verilerle uyumlu olarak % 21`i

gebelikle ilişkili HÜS olarak değerlendirilmiş ve gebelik ilişkili olguların da % 76'sının postpartum ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmada gebelik ilişkili 21 HÜS olgusunun 18'inde kompleman bozuklukları saptanmıştır. Gebelik ilişkili olgular ile diğerleri arasında hastalık seyri açısından belirgin fark görülmemiş ve tüm hastaların % 76'sında son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir (73).

HÜS genellikle plazma değişimine yanıt vermez ve hastaların büyük çoğunluğunda kalıcı böbrek bozuklukları gelişir. Ancak yine de özellikle TTP`den ayırımdaki güçlük de dikkate alındığında bu olgularda da plazma değişiminin denenmesi düşünülmelidir. Anti-koagulan ve anti-agregan ilaçları da içeren diğer tedavi yaklaşımların yararlılığı gösterilememiştir.

5.1.5 Diğer trombositopeni sebepleri

Gebe olsun veya olmasın tüm trombositopeni olgularında çevre kanı yayması ile etilendiamintetraasetik asite (EDTA) bağlı trombosit kümelenmesi varlığı araştırılmalıdır. EDTA ya bağlı psödotalrombositopeni olarak da adlandırılan bu durum kan sayımı raporlarında görülen trombositopeninin önemli bir nedenidir.

Yaygın damar içi pıhtılaşma (disemine intravasküler koagülasyon (DİK)) gebelik döneminde gebelik ile ilişkili çeşitli sebeplerden kaynaklanabilir. Bu sebeplerden başlıcaları arasında plasental ayrışma, amniyotik sıvı embolisi, uterus yırtılması sayılabilir. Her üç durumda da doku faktöründen zengin içeriğin dolaşıma karışması ile koagülasyon kaskadı güçlü bir şekilde tetiklenir ve tüm koagülasyon faktörlerinin tüketimine ciddi hipofibrinojenemiye sebep olur. Doğum sonrası fetal kalıntılara bağlı olarak dengeli ve yavaş seyirli bir DİK tablosu gelişebilir ve trombositopeni çoğunlukla tek uyarıcı bulgudur. Şüpheli durumunda yüksek D-dimer seviyesi tanısız açıdan yararlı olabilir (05).

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) bulantı, kusma, halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı ve kolestatik karaciğer bozukluğu ile genellikle üçüncü üç ayda ortaya çıkan ender ama ölümcül bir durumdur. Hastaların çoğunda edinsel antitrombin III eksikliğine bağlı olarak DİK ve eşlik eden trombositopeni görülür. Trombositopenini genellikle çok ağır olmamasına rağmen koagülasyon faktörlerinin eksiklikleri ile birarada oluşu sonucu kanamalar sıklıkla gözlenir. GAYK`ın fetüste uzun zincir 3-hidroksiasilkoenzim A dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavisi için gebeliğin sonlandırılmasını gerekir (75).

Tip IIb von Willebrand hastalığı, mutant vWf molekülünün trombositlerdeki asıl reseptörü olan glikoprotein Ib`ye artmış afinite ile bağlanması sonucunda kümeleşen trombositlerin ve vWf`ün dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına bağlı ortaya çıkan hafif trombositopeni ve vWf eksikliği ile kendini gösterir. Gebelik sırasında vWf seviyesindeki artışa koşut olarak trombositopeni belirginleşir. Bazı olgularda trombosit sayısının 20-30.000/mm³ lere kadar düştüğü bildirilmiştir buna karşın genellikle tedavi gerektirmez (05).

İmmun trombositopeni sekonder sebeplere bağlı olarak da gelişebilir. Sekonder sebepler arasında enfeksiyonlar (HIV, hepatit C, sitomegalovirüs, EBV vb.), otoimmün (en başta sistemik lupus eritematoz ve antifosfolipid sendromu) hastalıklar ve ilaçlar (metildopa, vankomisin, piperasilin, rifampisin vb.) sayılabilir (76). Antifosfolipid sendromunda trombositopeni salt antikor bağlanmış olan trombositlerin dolaşımdan ayıklanması ile ilişkili değildir. Antikorların bağlanması ile trombositlerin etkinleşerek kümeleşmesi sonucunda trombotik mikroanjyopati gelişir (77).

Nadir olarak kemik iliği yetmezliğine sebep olan hastalıklar gebelik döneminde ortaya çıkabilir. Ancak steroide yanıtız ciddi trombositopeni varlığında kemik iliği değerlendirmesi ile sorgulanmalıdır.

Son olarak May-Hegglin anomalisi ve diğer kalıtsal makrotrombositopeniler ilk kez gebelik sırasında farkedilebilir. Ayırıcı tanıya çevre kanı yaymasındaki bulgular ve yakın aile üyelerinin kan sayımlarının ve yaymalarının değerlendirilmesi yardımcı olabilir (05).

5.2 Trombositopeni Ayırıcı Tanısında Retiküle Trombosit Oranı ve Otomatik Kan Sayma Cihazı Trombosit Belirteçleri

Trombositopeni üç temel nedene dayanır: yapım eksikliği, yıkım veya tüketim artışı ve dağılım artışı. Dağılım artışının başlıca sebebi hipersplenizim olup splenomegali varlığında akla getirilmelidir. Yapım eksikliği birincil veya ikincil sebeplere bağlı kemik iliği yetmezliği ile ilişkilidir. Trombositopenilerin büyük çoğunluğu ise başta İTP olmak üzere tüketim artışına bağlıdır. Bunların yanısıra sepsis gibi hem yapım hem tüketim artışı ile seyreden durumlar da vardır.

Trombositopeni nedeninin araştırmasında tüketim artışı ile yapım eksikliğini ayırımını sağlayacak basit tanısal testler yoktur. Yapım eksikliğini dışlanması kemik iliği değerlendirmesinde megakaryositlerin artmış ya da normal sayıda bulunmasını gerektirir ki

bu da megakaryositlerin genellikle normal ya da artmış sayıda bulunduğu miyelodisplastik sendromlar gibi kan hücrelerinde olgunlaşma kusuru ile seyreden hastalıkların ayırımında yarar sağlamaz.

İlk olarak 1969 yılında Ingram ve Coopersmith tarafından akut kan kaybına uğratılan bir köpeğin kan yaymasında içinde supravital bir boya olan metilen mavisi ile boyanan noktalı kaba iplikli yapılar (retikülüm) bulunan dolaşıma yeni dökülmüş trombositler gözlenmiştir (78). Olgun trombositlerden daha büyük olan, artmış miktarda kalıntı sitoplazmik mRNA içeren ve trombopoezi yansıtan, eritrositlerdeki retikülositin trombositlerdeki karşılığı oldukları düşünülen bu trombositlere, retiküle trombosit denmiştir. Retiküle trombositler dolaşımdaki trombositlerin en gençleridir ve içlerinde mRNA kalıntıları bulunur. Hayvan modellerinde mRNA'nın durağan olmadığı ve 24 saat içinde indirgenmediği ve buna koşut olarak da yaşlanan trombositlerde ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (79). Thiazol Orange (TO) florans ile tespit edilebilen bir RNA boyasıdır (80). Kienast ve Schmitz 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada ilk kez bu boya yardımıyla akım sitometri ile retiküle trombositleri göstermişlerdir. (81). Ancak bu yöntem trombosit zengin plazma hazırlanmasını gerektirmekteydi. Bu gelişmelerden sonra çok sayıda makalede açık bir şekilde trombositlerdeki RNA içeriğinin megakaryosit etkinliği ile koşut olarak arttığı gösterildi (82) (83) (84). 1996 yılında Chavda ve arkadaşları yöntemde küçük bir değişiklik yaparak TO'nun yanına trombosit antijenlerine özgü monoklonal bir antikor eklediler. Böylece iki renkli akım sitometri ile hızlı ve kolay bir şekilde tam kandan retiküle trombosit tayini yapmak olanaklı oldu (85). Bu yöntem kullanılarak 107 trombositopenik hastanın kendi içinde ve normallerle karşılaştırması ile yapılan çalışmada retiküle trombositlerin tüketim trombositopenilerinin tanısında oldukça duyarlı ve özgün olduğu sonucuna varılmıştır (86). Ancak aynı sitometrik yöntemler kullanılarak yapılmış çalışmalarda bile retiküle trombosit oranı için verilen referans aralıklarında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (87) (88). Son yıllarda açılış empedansı, optik saçılım ve florasan ışımalarını kullanarak retiküle trombosit tayini yapabilen ticari otoanalizörler geliştirilmiştir (89) (90). Bu cihazlarla yapılan ölçümlerde retiküle trombosit yerine olgunlaşmamış trombosit deyişi kullanılmaktadır.

Gerek akım sitometrisi gerekse otoanalizörler kullanılarak yapılmış pek çok çalışmada retiküle trombosit oranının başta İTP olmak üzere tüketim artışı ile seyreden trombositopenilerde arttığı gösterilmiştir. Kliniğimizde akım sitometrisi yöntemi kullanılarak yapılmış olan iki tez çalışmasının sonuçları da bu ilişkiyi desteklemektedir (91; 92).

Trombosit belirteçleri MPV (ortalama trombosit hacmi/mean platelet volume) ve PDW (trombosit boyutu sapma aralığı/platelet size deviation width) otomatik kan sayımı cihazlarınca ölçülen ve tüketim tromositopenisinin ayırımında yardımcı olabilecek trombosit belirteçleridir. Birkaç çalışmada bu belirteçlerin İTP` yi aplastik anemi veya kemoterapiye bağlı geçici kemik iliği yetmezliğine bağlı trombositopeniden ayırmakta faydalı olabileğİ yönünde bulgular elde edilmiştir (93). Ancak bu belirteçlerin İTP` nin çevre kan bulgularında çeşitli displazi bulguları gösteren myelodisplastik sendromlardan ayırımında da yararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

6 YÖNTEM VE GEREÇLER

Kontrol ve hasta grupları: Çalışmada iki ayrı kontrol grubu kullanıldı. Kontrol gruplarının verileri daha önce İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi olarak yapılmış “ İmmun (İdiyopatik) Trombositopenik Purpuralı Hastalarda Retiküle trombosit Sayısının Cevabı İle İlişkisi” adlı çalışmadan alındı. Birinci kontrol grubunda yaşları 23 ile 66 arasında değişen hematolojik açıdan normal ve gebe olmayan 19 kişi yer aldı. Bunların 4`ü erkek ve 15`i kadındı. İkinci kontrol grubu gebe olmayan İTP tanısı yeni konmuş 12 hastadan ve bir süredir hematoloji polikliniğinde takip edilmekte olan İTP tanılı ve biri dışında trombositopenik 14 hastadan oluşmaktaydı. İTP tanılı hastaların seçiminde aktif hastalık durumunun varlığı temel alınmıştı.

Çalışma grubu Kasım 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında trombositopeni nedeniyle hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş 89 gebe den oluşmaktadır. Bu kişilerden başvuru sırasında EDTA (etilendiamin tetraasetat)`lı tüpe alınan kandan ve parmaktan alınan kandan periferik yayma yapılarak olguların trombositopenilerinin gerçek olduğu kanıtlandı. Hastalardan gereğinde kliniklerine göre antifosfolipid antikor paneli, sistemik lupus eritematoz antikor paneli, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri istendi.

Trombosit sayısı, hacim (MPV) ve büyüklük dağılımı (PDW) EDTA`lı venöz kan örnekleri kullanılarak ABX pentra 120 kan sayım aleti ile ölçüldü.

6.1.1 Akım Sitometrik Analiz

Kan örnekleri: Analiz için EDTA`lı tüpe 2 ml kan örneği alındı ve aynı gün, bekletilmeden çalışıldı.

Thiazol Orange (TO) ile boyama: Bu amaçla Becton Dickonson tarafından pazarlanan TO`nun (ReticCOUNT™) metanolde hazırlanmış stok solüsyonu (1mg/ml) hazırlandı. Kontrol için 1 ml PBS (phasphate buffered saline) solüsyonu kullanıldı.

Monoklonal antikor ile işaretleme: İnceleme sırasında trombositleri belirlemek amacıyla trombositlere yüzey belirteçlerinden olan ve CD 61 olarak bilinen Glikoprotein IIIa`ya özgü monoklonal antikorlar kullanıldı. Florasan özelliği TO ile çakışmaması için RPE (R-phycoerytrin) ile konjuge olan anti CD61 (Becton Dickison) seçildi. İnceleme için 1mlPBS ve

20uL CD61 MoAb ile hazırlanan kontrol ve 1ml TO ve 20uL CD61 MoAb ile hazırlanan test tüplerine EDTA`lı kan örneklerinden 5µl eklenerek 30 dakika süreyle karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında akım sitometri ile retiküle trombosit ölçümü yapıldı. Verilerin sağlanması ve değerlendirmesinde CellQuest programı kullanılarak ileri (forward scatter) ve etrafa (side scatter) ışık saçılımının ölçüldüğü nokta grafikleri üstünde CD61 pozitif trombositler çerçeve içersine alınarak 50.000 sinyal sayıldı. Analiz sırasında önce PBS ile hazırlanmış kontrol tüpünün verileri kullanılarak trombositlerin otofloresansı belirlendi. Ardından boyalı tüpün verileri ile elde edilen histogram grafiği üzerinde aynı alan işaretlenerek alınan floresans yoğunluğu retiküle trombosit oranı olarak kaydedildi.

6.1.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken IBM SPSS programı kullanıldı. Sayısal parametrelerin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi ve anlamlı çıkan sonuçların ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sayısal parametrelerin birbirleri ile ilişkisinin saptanmasından Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırması Spearman korelasyon testi ile yapıldı.

Öncesi ve sonrası karşılaştırmaları için Paired T testi kullanıldı.

MPV ve PDW`nin retiküle trombosit oranı ile ilişkisi değerlendirilirken farklı eşik değerler sınıandı.

Gebelik haftasının anlamlılığı değerlendirilirken 24 hafta ve sonrası olmak üzere iki grupta inceleme yapıldı.

Trombositopeninin ağırlığının retiküle trombosit oranı ile ilişkisi değerlendirilirken çalışma grubu trombosit sayısı < 50, 5-80, >80.000/mm³ olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı.

7 BULGULAR

Çalışmada 89 gebe yer aldı. Olguların yaşları 19 ile 40 arasında değişmekteydi (ortalama 29, ortanca 29). İlk başvuruları sırasındaki gebelik yaşları 6 ile 41 hafta arasındaydı (ortalama 30, ortanca 32). İlk değerlendirme sırasındaki trombosit sayısı 13 ile 131.000/mm³ arasında değişmekteydi (ortalama 80,9 ± 28,45). Çalışmaya katılan gebelerden 21'inin trombositopenisi gebelik dışı ikincil bir sebe ile ilişkilendirildi. Bu olgulardaki ikincil trombositopeni sebepleri 8'i yeni 8'i eski tanılı olmak üzere 16'sı İTP, biri TTP, biri antifosfolipid sendromu ve biri akut trombotik olay idi.

Sağlıklı kontrol grubunda 19 kişi yer aldı. Olguların 15'i kadın ve 4'ü erkekti. Trombosit aralığı 184-305.000/mm³ (ortalama 284.000/mm³) idi.

İTP hastası kontrol grubunda 26 hasta yer almaktaydı. Bu hastalardan 12'si yeni tanılı diğer 14'ü ise poliklinikte bir süredir takipli tedavilere dirençli veya steroide bağımlı hastalardan oluşmaktaydı. Biri dışında tüm hastalar trombositopenikti. Trombosit sayıları 1.000/mm³ ile 263.000/mm³ arasında değişmekteydi (ortalama 43,5±53,39).

Gruplara göre retiküle trombosit oranları sağlıklı grup için 1,7 ile 4,6 arasında (ortalama 2,76±0,85); İTP grubu için 9,9 ile 60 (ortalama 27,7±16,03) ve gebe grup için 3,2 ile 39,3(ortalama 11,07±7,3) arasında değişmekteydi (tablo3).

Tablo3. Retiküle trombosit oranının gruplara göre dağılımı

Grup	N	En düşük	En yüksek	Ortalama	Standart Sapma
Sağlıklı kontrol	19	1,7	4,6	2,760	0,8541
İTP kontrol	26	9,9	60,0	28,596	15,6997
Trombositopenik Gebe	89	3,2	39,3	11,078	7,3041

N hasta sayısı

Gruplar arasında retiküle trombosit oranı açısından anlamlı bir farklılık saptandı. Bu anlamlılığın hangi gruplar arasında belirgin olduğunu saptamak üzere ikili karşılaştırmalar yapıldı. Çalışma grubu ile sağlıklı kontrol ve İTP hastaları arasında anlamlı farklılık saptandı (p değeri sırasıyla 0,001 ve 0,001) (tablo4).

İTP`li hasta grubu ile çalışma grubu olgularının MPV , PDW, trombosit sayısı değerleri nin karşılaştırmasında trombosit sayısında anlamlı farklılık varken MPV ve PDW için belirgin farklılık saptanmadı (sırasıyla p 0,001; 0,327; 0,056).

Tablo4. Çalışma grubu retiküle trombosit oranlarının kontrol grupları ile karşılaştırması

% RT	Karşılaştırılan değişkenler				p * değeri
		N		N	
	Sağlıklı kon.	19	Trombositopenik gebe	89	0,001
	İTP kon.	26	Trombositopenik gebe	89	0,001

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı

Çalışma grubu içinde çeşitli değişkenlerin retiküle trombosit oranına etkisi karşılaştırıldı. Trombositopeninin derinliği ile ilişkili olarak oluşturulan 3 grubun (1,2,3: sırasıyla trombosit sayısı < 50.000, 50.000-80.000, >80.000 /mm³) değerlendirmesinde trombositopeni derecesi ile retiküle trombosit oranı açısından belirgin ilişki gözlenirken gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda trombosit sayısı 50.000 /mm³ den düşük olan grup ile 50-80.000 /mm³ aralığında olan grup arasında ki fark oldukça anlamlı iken trombosit sayısı 50-80.000 /mm³ aralığında olan grup ile 80.000 /mm³ üstünde olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göremedik (tablo5).

Tablo5. Çalışma grubunda trombositopeni derecesi ile retiküle trombosit oranı ilişkisinin karşılaştırması

% RT	Karşılaştırılan değişkenler				p * değeri
		N		N	
	1.grup	14	2.grup	26	0,001
	1.grup	14	3.grup	14	0,001
	2.grup	26	3.grup	49	0,073

1.Grup trombosit sayısı < 50.000/mm³ , 2. Grup trombosit sayısı 50-80.000/mm³ , 3. Grup trombosit sayısı > 80.000/mm³ ,
* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı, N hasta sayısı

Ayrıca trombosit sayısı 80.000 /mm³ değerinin üstünde olan trombositopenik gebe grubu ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında retiküle trombosit oranı çalışma olgularında belirgin yüksek bulundu (p 0,001).

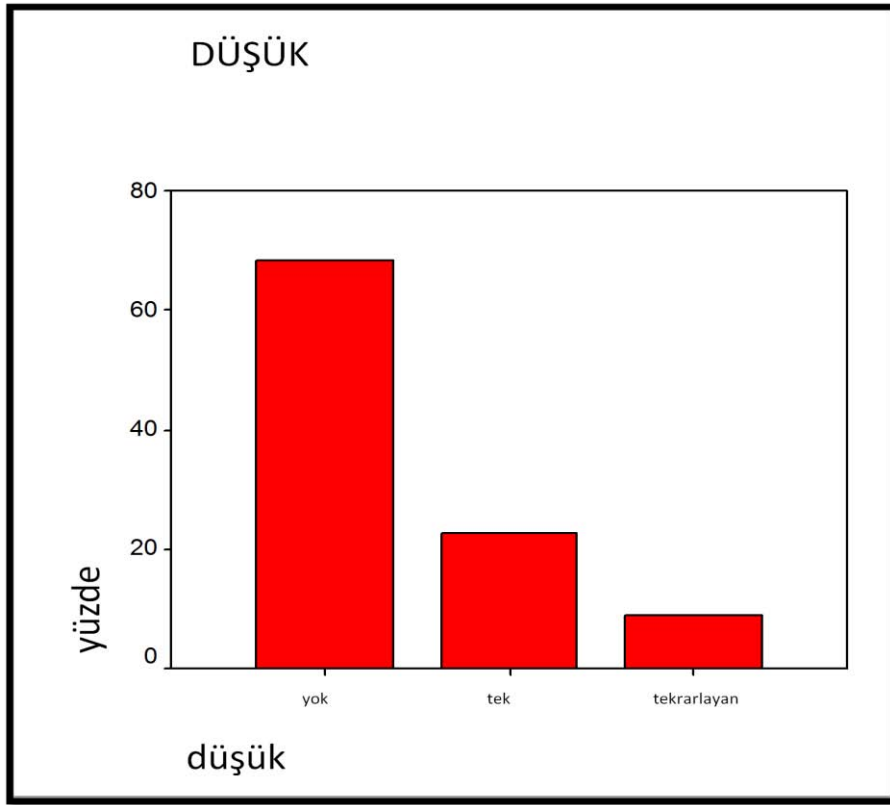
Tablo6. Trombositopenik gebe gruplarının sağlıklı ve İTP kontrol grupları ile ayrı ayrı retiküle trombosit oranlarının karşılaştırılması

% RT	Karşılaştırılan değişkenler		N	N	p* değeri
		N			
	Sağlıklı kon.	19	Trombositopenik gebe 3. grup	49	0,001
	İTP kon.	26	Trombositopenik gebe 1. grup	14	0,039

1.Grup trombosit sayısı < 50.000/mm³ 3. Grup trombosit sayısı > 80.000/mm³,

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı, N hasta sayısı

Gebelerde özgeçmişinde düşük olanların retiküle trombosit oranları arasında bir ilişki olup olmadığı ayrıca incelendi. Bu amaçla gebeler düşüğü olmayan (1. grup), bir düşüğü olan (2. grup) ve birden fazla düşüğü olan (3. Grup) olgular olarak gruplandı. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p 0,053). Düşüğü olan olgu sayısı az olduğu (şekil 2) için 2. ve 3. gruplar birleştirilerek yapılan karşılaştırma düşük öyküsü olan gebelerin retiküle trombosit oranlarının olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösterdi (p 0,017).



Şekil2. Trombositopenik gebelerde düşük sıklığı

MPV ve PDW`nin retiküle trombosit oranı ile karşılaştırmasından farklı eşik değerler kullanıldı. PDW için 18 fl ve altı değerlerde anlamlılık ortaya çıktı (19 fl→ p 0,056; 18 fl→p 0,017; 17 fl→p 0,003). MPV için değerlendirilen eşik değerlerin karşılaştırmasında anlamlılık düzeyinde fark ortaya çıkmadı. Daha düşük eşik değerler hasta sayısındaki azalma nedeniyle değerlendirilemedi (10 fl→p 0,455; 9 fl→p 0,097)(tablo7,8) .

Tablo7. PDW retiküle trombosit oranı ilişkisi

	PDW (fl)		p* değeri
	N	N	
% RT	≤17	>17	0,003
	≤18	>18	0,017
	≤19	>19	0,056

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı, N hasta sayısı

Tablo8. MPV retiküle trombosit oranı ilişkisi

% RT	MPV (fl)		N	N	p* değeri
	≤10	>10			
	≤10	38	>10	51	0,455
	≤9	13	>10	76	0,097

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı, N hasta sayısı

Otoantikor pozitif hastalar (antifosfolipid, ANA, anti dsDNA, anti troid antikorlardan herhangi biri) in otoantikoru negatif hastalarla karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (p 0,404). Trombositopenisi ikincil patolojilerle ilişkilendirilen olguların diğerleri ile karşılaştırmasında retiküle trombosit oranları arasında belirgin farklılık vardı (p 0,001). Olguların doğumdan 2 ay ve sonrasında yapılan kontrollerinde trombositopenisi düzelmemiş hastalar ile düzelmiş olanların karşılaştırmasında retiküle trombosit oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı (p 0,164)(tablo9).

Tablo9. Otoantikor ve ikincil trombositopeni sebebi varlığının retiküle trombosit oranı ile ilişkisi

% RT	Antikor			N	p* değeri
	var	N	yok		
	14,41±3,65	11	10,3±0,74	65	0,404

% RT	İkincil trombositopeni sebebi			N	p* değeri
	var	N	yok		
	16,27±1,87	22	9,37±0,71	67	0,001

% RT	Doğumdan 2 ay sonra trombositopeni			N	p* değeri
	var	N	yok		
	12,37±1,36	28	10,39±1,07	35	0,164

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oran, N hasta sayısı

Gebelik haftasına göre yapılan değerlendirmede 24 hafta ve daha küçük gebe olgularla (N 23) 24 haftadan büyük (N 60) gebe olgular arasında retiküle trombosit oranı açısından fark saptanmadı (p 0,014).

Yenidoğan trombosit düşüklüğünün (trombosit sayısı $<150.000/mm^3$) olguların retiküle trombosit oranı ile ilişkisi de karşılaştırıldı ancak trombosit sayısı düşük yenidoğan sayısı sağlıklı bir istatistik verisi elde edilemeyecek kadar azdı (tablo10).

Tablo10. Yenidoğan trombosit düşüklüğü varlığı ile retiküle trombosit oranı ilişkisi

% RT	Yenidoğan trombosit düşüklüğü			p* değeri	
	var	N	yok		
	19,42±4,38	8	10,63±0,90	49	0,067

* Mann-Whitney U testi, % RT retiküle trombosit oranı,N hasta sayısı

Olguların doğumdan sonraki kontrollerindeki MPV ve PDW değerleri karşılaştırıldığında PDW`deki değişim anlamlılık düzeyindeyken MPV`de değildi (sırasıyla p 0,001 ve 0.076) (tablo11).

Tablo11. Gebelerde doğum sonrası MPV ve PDW değişimi

Doğum öncesi	Doğum sonrası	N	P*
MPV (fl)	MPV(fl)	39	0,076
10,34±1,08	9,85±1,53		
PDW(fl)	PDW(fl)	39	0,001
21,69±3,72	19,12±3,00		

* Paired T testi, N hasta sayısı

Ayrıca retiküle trombosit oranı ile diğer değişkenlerin ilişkileri korelasyon testleri ile değerlendirildi. Trombosit sayısı ve ikincil trombositopeni sebebi varlığı ile orta derecede negatif korelasyon ve düşük varlığı ile zayıf bir pozitif korelasyon saptandı (tablo12).

Tablo12. Retiküle trombosit oranı ile diğer değişkenlerin korelasyonu

		Trombosit sayısı ^P	MPV ^P	PDW ^P
% RT	Korelasyon	-,535(**)	,042	,176
	Sig. (2-tailed)	,000	,695	,100
	N	89	89	89

		Antikor varlığı ^S	Düşük öyküsü varlığı ^S	Doğum sonrası trombositopeni varlığı ^S	İkincil trombositopeni varlığı ^S
% RT	Korelasyon	,096	,266(*)	,177	,404(**)
	p	,408	,018	,166	,000
	N	76	79	63	89

P pearson korelasyon testi, S spearman korelasyon testi, % RT retiküle trombosit oranı, N hasta sayısı

8 TARTIŞMA

Gebelik trombositopenisinin hangi mekanizmalarla geliştiği bilinmemektedir (05). Gebelik sırasında trombosit sayısının düşüşüne bağlı olarak gelişen bu durumun nedenine ilişkin trombosit yapımında azalma, trombosit sayısının seyrelme veya trombosit tüketiminde artma olduğu yönündeki görüşler hipotezden ileri gitmemektedir. Trombositopenin mekanizmalarındaki bu belirsizlik zararsız olduğu düşünülen gebelik trombositopenisine araştırmacıların ilgisiz kalmasına bağlıdır. Bu duruma koşut olarak oldukça sık görülmesine karşın hakkında çok az bilinen gebelik trombositopenisinin gebelik dönemindeki diğer trombositopenilerden ayırımı için gerekli özgün tanı testleri ve tanı ölçütleri yoktur. Tanı trombositopeninin başlangıç dönemi ve ağırlığına göre ve diğer trombositopeni sebeplerine eşlik eden kliniklerin yokluğunda bile varsayımsaldır. Tanıda en büyük güçlük gebelerdeki trombositopeninin ikinci sık sebebi olan İTP ile ayırımında yaşanır. Bunun sebepleri İTP`de de trombositopeninin sıklıkla tek klinik bulgu olmasına, hafiften ağıra çeşitli derecelerde olabilmesine, sinsi bir seyir izleyebilmesine ve gebelik trombositopenisinde olduğu gibi özgün bir tanı testi olmamasıdır. Bizim çalışmamızda da üzerinde durduğumuz retiküle trombosit sayımı ile antitrombosit antikorları, serum trombopoetin düzeyi vb. testlerin İTP tanısında yararlılıkları tartışmalıdır ya da gösterilmemiştir (07).

Retiküle trombositler ilk kez 1969 yılında Ingram ve Coopersmith tarafından gösterilmiş (78) olmasına karşın son on-onbeş yıla kadar pek ilgi görmemiş ve çalışma konusu olmamıştır. Retiküle trombositlerin sayısının saptanmasında kolay ve güvenilir bir yöntemin bulunmaması bu durumun başlıca sebeplerindendir. Kienast ve Schmitz 1990 yılında retiküle trombosit sayımında akım sitometrisini ilk kez kullanarak (81) pratik ölçüm yöntemlerinin önünü açmış ve çalışmalardan çıkan önemli sonuçlar retiküle trombosit sayımı yapan otomatik cihazların gelişimi ile sonuçlanmıştır (89).

Günümüzde retiküle trombositler trombopoezin dolaylı bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Bu düşünce trombopoezin artması veya azalması beklenen çeşitli durumlar için sınınmıştır (esansiyel trombositoz (95), akut lösemi ve aplastik anemi (96), vb). Trombositopenilerin ayırımında trombopoez durumunun bilinmesi önem taşır. Her ne kadar iki durum bir arada da olabilirse de trombositopenileri temelde yapım eksikliği ve tüketim artışı ile ilişkili durumlar olmak üzere iki gruba ayırmak uygun olur. Yetişkin dönemi trombositopenilerinin büyük kısmını İTP oluşturur. Buna karşın İTP`nin tanınması her zaman kolay değildir ve zaman zaman trombopoezi göstermek üzere kemik iliği değerlendirmesini gerektirir ki kemik iliğinde megakaryositlerin görülmesi de trombopoezin gerçek bir kanıtı değildir. Özellikle MDS`deki gibi gibi etkisiz hematopoeze bağlı trombositopenilerin ilerleyen yaşta artması, bu durumların kısmen steroide de yanıt vermesi tanıyı güçleştirmektedir. Bütün bu sebeplerle retiküle trombosit ölçümü en çok trombositopeninin etiyolojik ayırımı ile ilişkili çalışmalarda kendine yer bulmuş ve başta İTP olmak üzere trombositopenilerin

ayırıcı tanısında yararlılığı gösterilmiştir (90) (96) (97) (98) (99). Kliniğimizde Hanefioğlu ve Uçar tarafından yapılmış tez çalışmaları da benzer sonuçlar vermiştir (91) (92).

Çalışmamızda trombositopenik gebelerde retiküle trombosit oranlarının tüm trombositopeni derecelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunması (p 0,001) trombositopeninin nedenine ilişkin bilgi sağlamamakla birlikte trombositopeninin gelişiminde tüketimin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Trombositopeni derinleştikçe retiküle trombosit oranı artmaktadır ancak trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altında olan olgularla $50-80.000/\text{mm}^3$ arasında ve $80.000/\text{mm}^3$ üstünde olan olgular arasında belirgin farklılık saptanmışken (p 0,001) trombosit sayısı $50-80.000/\text{mm}^3$ arasında olan olgularla $80.000/\text{mm}^3$ üstünde olan olgular arasındaki fark belirgin değildir. Bu durum trombosit sayısı belirli bir düzeyin altına düştüğünde farklı etiyojilerin de sıklığının artması ile ilişkili olabilir. Ancak trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altında olan olgu grubu ile İTP`li kontrol grubu ile karşılaştırıldığında retiküle trombosit oranları arasındaki belirgin farklılığın devam ettiği gözlenmiştir (p 0,039). Bu durum trombositopenik gebelerden oluşan hasta grubumuzun heterojen bir grup olduğunu veya kısmen trombositopeninin gelişiminde yapım eksikliğinin de rol oynadığını düşündürülebilir.

Doğumdan sonra en az iki ay geçmesine karşın trombositopenisi düzelmeyen olgularla düzelenler karşılaştırıldığında ise retiküle trombosit oranında belirgin fark saptanmadı. Gebelik trombositopenisinin gebeliğin sonlanmasının ardından düzelmesi beklenir ancak bu düzelmeyen ne kadar süreceği ile ilişkili sağlıklı veri yoktur. Çalışma bulguları düzelmeyen birkaç ay gibi kısa sürede olmayabileceği yönünde veriler sunmuştur. Bu da gebelikte trombositopeninin patofizyolojisinin çok yalın olmayabileceğini akla getirmektedir. Ancak çalışmaya katılan hastaların önemli bir kısmının takipsizlik nedeniyle doğum sonrası trombosit değerleri bakılamamıştır. Özellikle trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altında olan hasta grubunun yarısının bu verilerinin elde olmayışı sonuç üzerinde etkili olmuştur. Dikkat çeken başka bir husus olguların önemli bir kısmında trombosit sayılarının trombositopeni sınırları içerisinde kalmakla birlikte belirgin artış göstermesidir. İTP`de doğumla birlikte trombositopeninin düzelmeyeceği varsayılsa da İTP`nin gebelik sırasında şiddetini arttırabildiği (17) bilinmekte ancak doğumdan sonraki seyir ile ilişkili de literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Retiküle trombosit oranındaki artışa koşut olarak tüketim ilişkili trombositopenilerde MPV ve PDW değerlerinin de arttığı yönünde bulgular mevcuttur (94). Çalışmamızda çalışma olguları ile İTP kontrol olgularının MPV ve PDW değerleri karşılaştırıldığında belirgin fark saptanmamıştır. Buna karşılık gebelik dönemi ile doğumdan sonraki değerler karşılaştırıldığında MPV ve PDW değerlerinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular gebelikte trombosit hacim ve dağılımının arttığını göstermektedir.

Gebelik döneminde hemostatik dengede fizyolojik olarak koagülasyon yönünde bir artış meydana gelmektedir (100) (101) (102) (103). Yine gebelik döneminde az önce sözü edilen durum ile ilişkisi açıklığa kavuşmamış olmak ile birlikte D-Dimer seviyesi artmakta ve

bu artış gebelik sonuna kadar devam etmektedir (103). Küçük ölçekli bir çalışmada gebelerde koagulasyon faktörleri ve D-Dimer seviyesi ile düşük riski arasında ilişki bulunmuştur (104). Çalışmamızda düşük öyküsü olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında geçmişinde düşüğü olan gebelerin retiküle trombosit oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p 0,017) ve korelasyon analizinde düşük ile retiküle trombosit oranı arasında zayıf da olsa bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu trombositlerin de içinde yer aldığı trombotik aktivite ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda koagulasyon faktörlerine ve D-Dimer düzeyine bakılmamış olması sebebiyle bu değerler ile retiküle trombosit oranı arasında herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır. Yine de eldeki bu veri gebelik trombositopenisinin altındaki patofizyolojinin çok da selim olmayabileceği yönünde bir şüphe uyandırabilir. Üstelik retiküle trombosit oranının trombotik durumlarda arttığı veya tromboz riski ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular da vardır (105) (106).

9 SONUÇ

Gebelik trombositopenisi patofizyolojisi bilinmeyen bir durumdur. Bu durum gebeye ya da fetüseye bir zararı olmadığı düşünöldüğü için araştırmacıların pek ilgisini çekmemektedir. Ancak trombositopenisi başta İTP olmak üzere trombositopeninin diğer sebeplerinden her zaman kolaylıkla ayıramamaktadır. Son zamanlarda çalışmalardan retiköle trombosit oranının trombositopeni olgularında yapım eksikliğine bağlı nedenlerin dışlanmasında oldukça yararlı olduğu yönünde bulgular ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda gebelik trombositopenisi olduğu düşünölen olgularda da retiköle trombosit oranı yüksek saptanmıştır. Her ne kadar İTP olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuşsa da kesin referans aralıklarının saptanmasındaki güçlük klinik kullanılabilirliğini zayıflatmaktadır. Ancak belirli bir düzeyin altı diğer trombositopenileri dışlamak ağıısından anlamlı olabilir. Çalışmamızda çalışma olgularında retiköle trombosit oranının yanı sıra MPV ve PDW değerleri de yüksek bulunmuştur. Bu durum da aynı patofizyolojinin yansıması olabilir. Çalışmadan çıkan ilginç bir sonuç retiköle trombosit oranı yüksek olguların özgeçmişinde anlamlı düzeyde daha çok gebelik kaybı olmasıdır. Bilindiği gibi tekrarlayan düşükleri olan olgularda antikoagulan tedaviler uygulanabilmekte ve bazı olgular bu yaklaşımdan fayda görmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan bulgu patogenezyde trombotik durumların yerine işaret etmekte ve bazı olgular için antikoagulan tedavi yaklaşımının uygun olabileceğini ve hasta seçiminde retiköle trombosit oranı ölçümünün faydalı olabileceğini göstermektedir. Yeni yeni bazı çalışmalarda trombosit döngüsündeki artış ile trombotik olay ve pretrombotik durumlarda artmış tromboz riski ile ilişki kurulmaktadır. Retiköle trombosit oranı trombosit döngüsünün önemli, ölçülebilir bir göstergesidir. Bu nedenle retiköle trombosit oranı trombotik aktivitenin değerlendirmesinde önemli bir araç olarak umut vermektedir. Bu ölçüm ileride D-Dimer ve başka trombotik belirteçlerle birlikte trombotik olaylar ağıısından önemli bir belirteç olabilir.

10 KAYNAKLAR

1. McCrae KR. *Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management.* *Blood Rev.* 2003 Mar;17(1):7-14. blood reviews.
2. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. *Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold.* *Obstet Gynecol.* 2000 Jan;95(1):29-33.
3. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. *Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management.* *Blood.* 1992 Dec 1;80(11):2697-714.
4. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. *Gestational thrombocytopenia.* *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Jun;42(2):327-34.
5. McCrae KR. *Thrombocytopenia in pregnancy.* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:397-402.
6. Burrows RF, Kelton JG. *Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants.* *N Engl J Med.* 1988 Jul 21;319(3):142-5.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.* *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):168-86.
8. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity.* *Blood.* 2009 Jun 25;113(26):6511-21.
9. Provan D, Newland A. *Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults.* *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S34-8.
10. Gill KK, Kelton JG. *Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy.* *Semin Hematol.* 2000 Jul;37(3):275-89.
11. Stavrou E, McCrae KR. *Immune thrombocytopenia in pregnancy.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1299-316.
12. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR et al. *Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro.* *Blood.* 2003 Aug 1;102(3):887-95. .
13. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP.* *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1364-9.
14. McMillan R. *The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura.* *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4 Suppl 5):S3-S11.

15. Devendra K, Koh LP. *Pregnancy in women with idiopathic thrombocytopaenic purpura*. *Ann Acad Med Singapore*. 2002 May;31(3):276-80.
16. Won YW, Moon W, Yun YS, Oh HS et al. *Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*. *Korean J Intern Med*. 2005 Jun;20(2):129-34.
17. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. *A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4306-11.
18. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. *Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia*. *Obstet Gynecol*. 1999 Feb;93(2):169-73.
19. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mennuti MT, Gabbe SG, Cines DB. *Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates*. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Jul;157(1):109-13.
20. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. *Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases*. *Blood*. 1998 Dec 15;92(12):4573-80.
21. Cines DB, McMillan R. *Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Annu Rev Med*. 2005;56:425-42.
22. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
23. *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*. *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):574-96.
24. Kelton JG. *Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy*. *Blood Rev*. 2002 Mar;16(1):43-6.
25. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A et al. *Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates*. *Int J Hematol*. 2002 May;75(4):426-33.
26. Källén B. *Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids*. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003 Nov;40(6):624-8.
27. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A et al. *First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Dec;67(12):968-70.

28. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
29. Bussel JB. Splenectomy-sparing strategies for the treatment and long-term maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000 Jan;37(1 Suppl 1):1-4.
30. Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, Tataryn I, Turner AR. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005 Aug;27(8):771-4.
31. Marushak A, Weber T, Bock J, Birkeland SA et al. Pregnancy following kidney transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(6):557-9.
32. Bar J, Stahl B, Hod M, Wittenberg C, Pardo J, Merlob P. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am J Med Genet A*. 2003 Jan 1;116A(1):31-6.
33. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:271363.
34. Ojeda-Uribe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol*. 2006 Apr;26(4):252-5.
35. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol*. 2004 Apr;72(4):292-5.
36. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm³. *Anesth Analg*. 1997 Aug;85(2):385-8.
37. Stuart SG, Simister NE, Clarkson SB, Kacinski BM, Shapiro M, Mellman I. Human IgG Fc receptor (hFcRII; CD32) exists as multiple isoforms in macrophages, lymphocytes and IgG-transporting placental epithelium. *EMBO J*. 1989 Dec 1;8(12):3657-66.
38. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 1993 Dec;48(12):781-8.
39. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):397-401.
40. Yamada H, Kato EH, Kishida T, Negishi H, Makinoda S, Fujimoto S. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 1998 May;76(5):211-4.

41. 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 Nov;11(6):423-6.
42. Mortensen TB, Jønsson V, Wiik A, Bock JE. [Forty four pregnancies with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Ugeskr Laeger.* 2002 Aug 19;164(34):3968-72.
43. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol.* 1997 Oct;90(4 Pt 1):546-52.
44. 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 Jul;177(1):149-55.
45. Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Crowley JM, D'Alton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 1995 May;15(5):439-45.
46. Christiaens GC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 Jun;11(2):373-80.
47. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991 Oct;78(4):578-83.
48. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2007 Sep;14(5):574-80.
49. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr;77(1):67-75.
50. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):173-8.
51. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Oct;29(7):576-82.
52. de Groot CJ, van der Mast BJ, Visser W. Preeclampsia is associated with increased cytotoxic T-cell capacity to paternal antigens. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):496.e1-6. .
53. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2002 Jan 3;346(1):33-8.

54. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Oct;93(10):1049-59.
55. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Feb 22;187(1-2):233-8.
56. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res*. 2005 May;57(5 Pt 2):1R-7R.
57. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9.
58. Kita N, Mitsushita J. A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Curr Med Chem*. 2008;15(7):711-5.
59. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009 Mar;7(3):375-84.
60. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.
61. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173-92.
62. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004 Dec;31(4):807-33.
63. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol*. 1997 Apr;34(2):148-58.
64. Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood*. 2008 Dec 1;112(12):4542-5.
65. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int Suppl*. 2009 Feb;(112):S8-S10.
66. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Dec;3(12):679-87.
67. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010 Jan;91(1):1-19.

68. Tsai HM, Rice L, Sarode R et al. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2000 16;132(10):794-9.
69. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010 Jan;31(1):11-9.
70. Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, Kadir RA. Hormonal influences on hemostasis in women. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Feb;37(1):77-86.
71. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):98-104.
72. Kremer Hovinga JA, Meyer SC. Current management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2008 Sep;15(5):445-50.
73. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010 May;21(5):859-67.
74. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med.* 2008;59:293-309.
75. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Mar;35(3):182-93.
76. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:153-8.
77. Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. *J Rheumatol.* 2007 Sep;34(9):1793-5.
78. Ingram M, Coopersmith A. Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol.* 1969 Sep;17(3):225-9.
79. Ault KA, Knowles C. In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation. *Exp Hematol.* 1995 Aug;23(9):996-1001.
80. Lee LG, Chen CH, Chiu LA. Thiazole orange: a new dye for reticulocyte analysis. *Cytometry.* 1986 Nov;7(6):508-17.

81. Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):116-21.
82. Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, Carmody MB, Vary CP, Hillman RS. The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol*. 1992 Dec;98(6):637-46.
83. Ault KA, Knowles C. In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation. *Exp Hematol*. 1995 Aug;23(9):996-1001.
84. Rinder HM, Munz UJ, Ault KA, Bonan JL, Smith BR. Reticulated platelets in the evaluation of thrombopoietic disorders. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Jun;117(6):606-10.
85. Chavda N, Mackie IJ, Porter JB, Harrison P, Patterson K, Machin SJ. Rapid flow cytometric quantitation of reticulated platelets in whole blood. *Platelets*. 1996;7(4):189-94.
86. Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycoconjugates, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2001 May;115(5):656-64.
87. Harrison P. Variables affecting flow cytometric analysis of platelets. *Laboratory Hematology*,3,167.
88. Robinson MS, Mackie IJ, Khair K, Liesner R, Goodall AH, et al. Flow cytometric analysis of reticulated platelets: evidence for a large proportion of non-specific labelling of dense granules by fluorescent dyes. *Br J Haematol*. 1998 Feb;100(2):351-7.
89. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb. Res*. 2006 118,463-469.
90. Briggs C, Kunka , Hart D, Oguni ,. Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2004 Jul;126(1):93-9.
91. Hacıhanefioğlu A, Tangün Y. Trombositopenili hastalarda trombopoiesi değerlendirilmede flow-sitometrik yöntemle TO(+) trombosit (retikülotrombosit) sayımlarının yeri. *Yan Dal Uzmanlık Tezi İstanbul Tıp Fakültesi* 1999.
92. Uçar AS, Nalçacıoğlu M. İmmün(idiyopatik) trombositopenik purpuralı hastalarda retikülotrombosit sayısının tedavi cevabı ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi İstanbul Tıp Fakültesi* 2010.
93. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2005 Mar;128(5):698-702.

94. Ntaios G, Papadopoulos A, Chatzinikolaou A et al. Increased Values of Mean Platelet Volume and Platelet Size Deviation Width May Provide a Safe Positive Diagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Haematol* 2008;119:173–177.
95. Ryningen A, Apelseh T, Hausken T, Bruserud Ø. Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy. *Platelets*. 2006 Aug;17(5):296-302.
96. Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S, Lim-Yin J, Poon AO. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Jan-Feb;20(1):44-8.
97. Rajantie J, Javela K, Joutsu-Korhonen L, Kekomäki R. Chronic thrombocytopenia of childhood: use of non-invasive methods in clinical evaluation. *Eur J Haematol*. 2004 Apr;72(4):268-72.
98. Sakakura M, Wada H, Abe Y, Nishioka J et al. Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy. *Platelets*. 2006 Aug;17(5):296-302.
99. Pons I, Monteagudo M, Lucchetti G, Muñoz L et al. Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010 Aug;85(2):158-63.
100. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153–168.
101. Dahlman T, Hellgren M, Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 20: 37–44.
102. Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in hemostatic system. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;49(4):836-43.
103. Hansen AT, Andreassen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Apr;71(2):173-6. Epub 2010 Dec 30.
104. Maiello M, Torella M, Caserta L, Caserta R et al. Hypercoagulability during pregnancy: evidences for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol*. 2006 Oct;58(5):417-22.
105. Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, et al. Flow cytometric analysis of reticulated platelets in patients with ischemic stroke. *Thromb Res*. 2002 May 15;106(4-5):171-7.

106. Cesari F, Marcucci R, Caporale R et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost.* 2008 May;99(5):930-5.