

Bölüm 35

GEBELİK VE HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Bilal AYGÜN¹

GİRİŞ

Gebelikte fizyolojik olarak bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Gestasyonun 6-24. haftalarında plazma hacminde artış olur. Plazma hacminde artış ile birlikte fetüs ağırlığında %40-60 arasında artış olur. Eritrosit kitlesinde de %20-50 oranında artış ile beraber hematokrit düzeyi %30-32 civarında olur ⁽¹⁾. Tüm bu etkenler gebelikte ortaya çıkan dilüsyonel anemiyi açıklamaktadır. Bunun yanı sıra retikülositoz, eritropoetin düzeyinde 2-3 kat artış ve kemik iliğinde ılımlı eritroid hiperplazi gözlenebilir ⁽²⁾. Eritropoez, ilk trimesterde gebe olmayan kadınlardaki ile benzerdir. 2. ve 3. trimesterde ise eritropoez hızı artar ⁽³⁾. Normal vaginal doğum ile 500-600 ml, sezaryen doğum ile 1000 ml kadar kan kaybı olmaktadır ⁽⁴⁾. Gebelik ilerledikçe tromboza eğilim olur. Tromboza eğilimin doğum esnasında plasentanın ayrılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir ⁽⁵⁾.

Gebelik ve Anemi

Hemogloblin konsantrasyonundaki azalma ve plazma hacmi genişlemesi gebeliğe eşlik eden karakteristik bulgulardır. Dünya Sağlık Örgütüne göre (DSÖ) gebelikte anemi sıklığı gelişmekte olan ülkelerde %35-75 ve gelişmiş olan ülkelerde %18 civarındadır. Gebelerde hemogloblin düzeyi 1. ve 3. trimester'de 11,0 gr/dl'nin ve 2. trimesterde 10,5 gr/dl'nin altında ise anemi olarak tanımlanmaktadır. Aneminin hem anne hem de fetus üzerine etkileri hafif ile şiddetli düzeyler arasında

değişebilir. Ayrıca erken doğum ve düşük doğum ağırlığına eşlik edebilir ⁽⁶⁾.

Gebeliğin Dilüsyonel Anemisi

Gebeliğin 6'ncı haftasından sonra plazma hacmi artmaya başlar. Birinci ve ikinci trimesterde maternal plazma hacmi %50 artarken kırmızı hücre hacmi ise %20-30 düzeyinde artar ⁽⁷⁾. Böylece gebeliğin 16. haftasından sonra dilüsyonel anemi gelişir, ancak hgb düzeyi 10,5 g/dl'nin altına pek düşmez.

Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) gebelikte en sık görülen anemi tipidir. Anne ve fetusun ihtiyacının karşılanması için toplam 1000 mg demire ihtiyaç vardır ⁽⁸⁾. Gebelik sırasında demir eksikliğinin gelişmesine; gebelik sayısı, gebelikler sırasında demir profilaksisi yapıp yapılmaması, doğum sırasında kan kaybı, gıda ile oral demir alım miktarı, demir emilebilme kapasitesi, gebelikler arasında kan kayıpları (küretaj, abortus, hipermenore vb.) ve önceden var olan demir eksikliğinin yeterli doz ve sürede tedavi edilmemesi gibi faktörler neden olabilmektedir ⁽⁹⁾. Demir eksikliği anemisi tanısı periferik yayma (hipokromi, mikrositoz, anizositoz), serum demiri, demir yüzde satürasyonu ve ferritinde azalma ve demir bağlama kapasitesinde artma ile konur ⁽¹⁰⁾.

Kan hemogloblin konsantrasyonu ve serum demir düzeyi tanı için en iyi göstergeler değildir. Gebelikte demir eksikliği tanısı için en iyi gös-

¹ İç hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bilalaygun777@gmail.com

terde teratojenik etkisi azalır ve daunorubisin ile birlikte kullanılabilir ⁽⁵⁶⁾.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) eğer gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilirse gebeliğin sonlandırılması ve kemoterapi başlanması önerilmektedir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise 3. trimestere kadar metotreksat içermeyen tedavilerin başlanması önerilir. Gebeliğin 3. trimesterinde ise gebe olmayan hastalar gibi tedavinin verilmesi gerekir ⁽⁵⁶⁾.

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

Kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri kullanılır ve ilk sırada imatinib gelir. İmatinib dirençli hastalara ikinci sıra tedaviler; nilotinib veya dasatinib başlanır. Yakın zamanda bosutinib ve ponatinib gibi ajanlar da tedavi seçenekleri arasına girmiştir. KML tanısı ile takip edilen kadınlara en az 2 yıl boyunca majör moleküler yanıt elde edildikten sonra gebelik düşünülmesi önerilmelidir. Gebelikte tirozin kinaz inhibitörleri fetal teratojenite riski taşımaktadır. Gebelik sırasında yeni teşhis edilen KML'li gebelere interferon alfa (IFN- α) tedavisi verilmesi düşünülmelidir ⁽⁵⁸⁾. IFN- α gebelik süresince güvenilir bir şekilde kullanılabilir ⁽⁵⁹⁾. İmatinib ve nilotinib, dasatinibin aksine plasental geçişi sınırlı olduğu için plasenta oluşumundan sonra kullanılabileceği bildirilmiştir ⁽⁶⁰⁾.

Gebelikte Lenfomalar

Gebelikteki Non-Hodgkin lenfomada (NHL), gebelik sırasında artmış hormon reseptör ekspresyonu ve artmış kan akışı nedeniyle üreme organlarının tutulumu daha yüksek görülür ⁽⁶¹⁾. İndolent lenfomaların yavaş seyri nedeniyle tedavi doğuma kadar ertelenebilir. İkinci ve 3. trimesterde tedavi edilme gerekliliği varsa R-CVP kemoterapisi (rituksimab, siklofosamid, vinkristin ve prednizon) veya R-CHOP kemoterapisi (rituksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizon ve doksorubisin) ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılabilir ⁽⁶²⁾. Agresif NHL'de (diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, matür T hücreli lenfoma gibi) ilk trimesterde gebeliğin sonlandırılması ve erken kemoterapiye başlanması önerilmektedir. R-CHOP 2. ve 3. trimesterde güvenli bir şekilde kullanılabilir ⁽⁶³⁾. Metotreksatın 2. ve 3. trimester-

de kullanılması fetal myelosüpresyona yol açabilir ⁽⁶⁴⁾.

Hodgkin lenfoma (HL) tedavisinde en yaygın olarak ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) kemoterapisi başlanır. İlk trimesterde kullanılması önerilmez. İlk trimesterde ileri evre HL tanısı alan gebelerde doğumun sonlandırılması ve hemen kemoterapiye başlanması gerekmektedir. Erken evre HL tanısı alan gebelerde ise kemoterapi için 2. trimestere kadar beklenir ^(64,65).

Multiple Myelom

Tedavi ihtiyacı olan multiple myelom (MM) tanısı alan gebelere talidomid ve lenalidomid gibi teratojenitesi olan immunomodülatör ilaçlar verilmemelidir. Bortezomibin de gebelikte verilmesi önerilmez. Kortikosteroidler gebelik süresince güvenli bir şekilde kullanılabilir. Eğer ilk trimesterde yoğun tedavi başlanması gerekiyorsa gebeliğin sonlandırılması önerilir ⁽⁶⁶⁾. Pelvik bölgede kemik tutulumu varsa sezaryen ile doğum tercih edilir.

SONUÇ

Gebelikte hematolojik hastalıklar yönetimi çok zor olmayan hafif anemiden, anne ve fetüsün sağlığını ciddi tehlikeye sokabilen malign hastalıklara kadar karşımıza çıkabilir. Bu nedenle tedavi kararını verirken çok dikkatli olunması ve multisistemik yaklaşım yapılması gerekir. Özellikle gebelikte gelişen malign hastalıkların tanı güçlüğü erken tedaviyi geciktirmektedir ve hastaların prognozunu kötüleştirmektedir. Sonuç olarak hematolojik hastalıklar gebeliğin her döneminde ortaya çıkabilir ve en kısa sürede doğru tanı konularak uygun tedavisinin yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, hematoloji, anemi, trombositopeni, lösemi, lenfoma.

KAYNAKÇA

1. Bendell J, Benz EJ. Hematologic changes of pregnancy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P; eds. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone. 2005:2629-40
2. Widness JA, Clemons GK, Garcia JF, Schwartz R. Plasma immunoreactive erythropoietin in normal women studied sequentially during and after pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 646-650.
3. Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. Ann Hematol 2001; 80: 26-31.

4. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Maternal adaptations to pregnancy. In: F. Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom eds. Williams Obstetrics. 21st ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p.120-14.
5. Lookwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. Clin Obstet&Gynecol. 2006; 49: 4: 836-843.
6. D'Angelo D, Williams L, Morrow B, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. MMWR Surveill Summ 2007; 56: 1-35.
7. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98:393.
8. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. Pediatr Endocrinol Rev 2006; 1: 170-171.
9. Ali R. Gebelikte Hematolojik Komplikasyonlar ve Maliniteye Yaklaşım. 33.Ulusal Hematoloji Kongresi 6.Hematoloji İlk Basamak Kursu Kitapçığı. 2007: 46-61.
10. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18: CD003094.
11. Siegel RS, El-Shami R, Perez K. Hematological complications of pregnancy. In. Young NS, Gerson SL, High CA Eds. Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby 2006: 902-910.
12. Scott JM, et al. The role of nutrition in neural tube defects. Annu Rev Nutr 1990; 10:277.
13. Richard Lee G, et al. Wintrobe's Clinical Hematology; 10th Edition 1999. Williams and Wilkins. Baltimore.
14. Zamorano AF, Arnalich F, Sánchez Casas E, et al. Levels of iron, vitamin B12, folic acid and their binding proteins during pregnancy. Acta Haematol 1985; 74: 92-96
15. Katsuragi S, Sameshima H, Omine M, Ikenoue T. Pregnancy-induced hemolytic anemia with a possible immune-related mechanism. Obstet Gynecol 2008; 111: 528-529.
16. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, et al. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95: 115-120.
17. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1127-1130.
18. Kathryn Hassell. Pregnancy and Sickle Cell Disease. Hematol Oncol Clin N Am 2005; 19:903-916.
19. Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004; 31: 287-317.
20. Leung TN, Lau TK, Chung TK. Thalassaemia screening in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 129-134.
21. Leung KY, Liao C, Li QM. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous alpha(0)-thalassemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 173-177.
22. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. N Engl J Med 2018; 379:32.
23. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38.
24. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. BJOG 2018; 125:604.
25. 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; 166:929.
26. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Curr Opin Hematol 2007; 14: 574-580.
27. McCrae KR, et al. Pregnancy-associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. Blood 1992; 80:2697.
28. Baxter JK, Weinstein L. HELLP Syndrome. The state of the art. 2004; Obstet&Gynecol Survey. 2004; 59: 838-845.
29. Güçlü S, Saygılı U, Türe S, Demir N. Gebelik Ve Trombosit Hastalıkları. MN-Klinik Bilimler & Doktor 2002; 8: 405-410.
30. 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; 340:1723.
31. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol 2016; 111:176.
32. Yang W, et al. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis and management of 8 cases. Chin Med J 2000; 113:540.
33. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood 2001; 98:2730.
34. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood 2014; 124:211.
35. 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 2010; 21:859.
36. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 360:542.
37. Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? Biochem Society Transact 2005; 33: 428-432.
38. James AH, Tapson VE, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 193 (1):216-9.
39. Maryam M. Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnostic imaging and related consideration. J Res Med Sci . 2013; 18 (3):255-59.
40. Sheng- Cunningham FG, Williams JW, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
41. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996; 41:83.
42. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:1311-1315.

43. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007;334:1318-1321.
44. Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *ASH Education Book* 2007: 143-150.
45. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand Disease. *Annals of Medicine*. 2007; 39: 346-158.
46. James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res* 2007;120:17-120.
47. Kujovich JL. von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb&Haemostasis* 2005; 3: 246-253.
48. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, et al. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56-64.
49. Kulkarni AA; Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency Haemophilia 2006;12, 413-416.
50. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v266-v273.
51. Austin L.M., Frush D.P. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W737-W746.
52. Bulas D., Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2013;37(5):301-304.
53. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2014 May;10(3):255-66.
54. Chelghoum, Y, Vey, N, Raffoux, E Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 104(1), 110-117 (2005).
55. Caligiuri M.A., Mayer R.J. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol*. 1989;16:388-396.
56. Shapira, T, Pereg, D, Lishner, M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev*. 22(5), 247-259 (2008).
57. Germann N., Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:146-150.
58. Cardonick, E, Iacobucci, A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 5(5), 283-291 (2004).
59. Pons J.C., Lebon P, Frydman R., Delfraissy J.F. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal Diagn Ther*. 1995;10(1):7-10.
60. Webb M.J., Jafta D. Imatinib use in pregnancy. *Turk J Haematol*. 2012;29(4):405-408.
61. Evens A.M., Advani R., Press OW Lossos I.S., Vose J.M., Hernandez-Ilizaliturri F.J. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4132-4139.
62. Horowitz N.A., Benyamini N., Wohlfart K., Brenner B., Avivi I. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):e275-e282.
63. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2(3):173-177.
64. Koren G., Lishner M., Santiago S., editors. *The Motherisk guide to pregnancy and lactation*. 2nd ed. Motherisk Program Toronto; Canada: 2005.
65. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126-140.
66. Rizack T., Mega A., Legare R., Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *A J Hematol*. 2009;84(12):830-841.