

Doğu Karadeniz bölgesindeki miadında gebe kadınlarda anemi sıklığı ve bazı hematolojik parametrelerin analizi

Gülşah BALIK*, Şenol ŞENTÜRK*, Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN*, Mehmet KAĞITÇI*,
Figen KIR ŞAHİN*

ÖZET

Amaç: Gebelikte hematolojik sistemde fizyolojik olarak belirgin değişiklikler meydana gelir. Gebeler artan demir gereksiniminin karşılanamaması nedeniyle demir eksikliği anemisi açısından yüksek riskli popülasyon arasında yer almaktadır. Trombositopeni tüm gebelerin % 6-10'unu etkiler. Gebelerde beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar nedeniyle hematolojik parametrelerde bölgesel farklılıklar olabilmektedir. Bu çalışmada Doğu Karadeniz bölgesindeki gebelerde anemi, trombositopeni ve diğer bazı hematolojik parametrelerdeki değişikliklerin sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2011 ve 31 Aralık 2012 tarihleri arasında 38 hafta ve üstünde doğum yapmak üzere gebe polikliniğine başvuran 2584 gebe dâhil edildi. Gebelerin son trimesterindeki hemogloblin ve hematokrit düzeyleri, lökosit ve trombosit sayıları, ortalama eritrosit ve trombosit hacimleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Gebelerin yaş ortalaması 29.09 ± 5.81 (16-48) olarak tespit edildi. Gebelerin %50.3'ünde anemi ve %9.3'ünde trombositopeni bulundu. Gebelerin %10.9'unda lökositoz ve %1.1'inde lökopeni tespit edildi. Trombositopeni tespit edilen hastaların yaş ortalaması diğer gebelerden yüksek bulundu.

Sonuç: Gebelik döneminde demir preparatlarının rutin olarak kullanılmasına rağmen, Doğu Karadeniz bölgesinde yaşayan term gebelerde anemi hâlen yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Obstetrisyenlerin ileri yaştaki gebelerde trombositopeni açısından daha dikkatli olmaları gerekir.

Anahtar kelimeler: Anemi, gebelik, anemi sıklığı, trombositopeni

SUMMARY

The prevalence of anemia at term-pregnant women and the analysis of some hematological parameters in the East Black Sea Region

Objective: Pregnancy induces a variety of physiological changes in the hematological system. Pregnant women are in the high-risk population for iron deficiency anemia because of increased iron requirement. Thrombocytopenia affects 6-10 % of all pregnancies. In pregnant women, the hematological regional disparities may be related to the differences in feeding habits. In our study, we aimed to determine the frequency of anemia, thrombocytopenia and changes of some other hematological parameters in pregnant women in the East Black Sea Region.

Materials and Methods: A total of 2584 pregnant women over 38 gestational weeks, who were admitted to our obstetric clinic between 01.01.2011 and 31.12.2012 were included in this study. Hemoglobin, hematocrit, red blood cell, leucocyte and platelet levels, mean corpuscular volume, mean platelet volume measured in the third semester of pregnancy were all retrospectively investigated.

Results: The mean age of the pregnant women was 29.09 ± 5.81 (16-48 years). The prevalence rates of anemia and thrombocytopenia were 50.3 % and 9.3 % respectively. The prevalence rates of leucocytosis and leucopenia were 10.9 % and 1.1 % respectively. The mean ages of the patients with thrombocytopenia were found to be statistically significantly higher than those without thrombocytopenia.

Conclusion: During pregnancies, anemia is still a common and important public health problem for women living in the East Black Sea Region, despite routine use of iron medication. Also obstetricians should pay more attention to thrombocytopenia in pregnant women of advanced age.

Key words: Anemia, pregnancy, anemia frequency, thrombocytopenia

† Bu çalışma 2014 yılında, Erzurum'da yapılan, Palandöken Kadın Doğum Kongresi'nde basılı poster olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi: 06.05.2014

Kabul tarihi: 22.12.2014

* Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Şenol Şentürk, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İslampaşa Mah., No.74, 53000 Rize

e-mail: dr.senturk@hotmail.com

GİRİŞ

Vücudun gebeliğe adaptasyon sürecinde hematolojik sistemde pek çok değişiklik olur. Bu değişiklikler gebeliğin erken dönemlerinde henüz plasenta oluşmadan başlar. Bu değişim fetoplental üniteye yeterli kan desteğinin sağlanması ve kanama gibi komplikasyonlardan annenin korunması için gereklidir ⁽¹⁾. Hematolojik sistemdeki bu değişiklikler nedeniyle, gebe kadınlardaki hematolojik parametreler için gebe olmayanlardan daha farklı eşik değerler tanımlanmıştır. Bu parametrelerdeki değişimler maternal morbidite ve mortaliteyle ilişkili klinik durumlar için yol gösterici olabileceğinden tanımlanmaları ve takibi önemlidir.

Gebeliğin 4. haftasında plazma volümünde başlayan artış 24-32 gebelik haftasına kadar giderek artar ve bu dönemden sonra plato çizer ⁽²⁾. Kırmızı kan hücrelerinde (RBC) ise bu artış daha azdır. Bu nedenle total RBC kitlesinde artış olmasına rağmen, hemodilüsyona bağlı olarak gebelerde fizyolojik anemi gelişir ⁽³⁾. Bu nedenle, ABD Hastalık Kontrol ve Korunma merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) gebe kadınlarda anemi tanısı için hemoglobinin (Hgb) eşik değerini gebe olmayanlara göre daha düşük olarak tanımlamıştır ⁽⁴⁾.

Gebelikte trombositopeni, anemiden sonra ikinci sıklıkla görülen hematolojik bozukluktur. Trombosit (Plt) sayısı gebelerde gebe olmayanlara göre fazla değişiklik göstermese de gebelik boyunca hafif bir düşüş izlenir. Trombositopeni trombosit sayısının $145 \times 10^3/\text{mm}^3$ altında olmasıdır. Gestasyonel trombositopeni (GT) ise trombositopeni öyküsü olmayan bir gebede üçüncü trimesterde ortaya çıkan, herhangi bir maternal morbiditeye neden olmayan hafif trombositopeni olarak tanımlanır. Bu durum fizyolojik, göreceli bir trombosit düşüklüğüdür ve plazma volümünün artışına bağlıdır. Ancak trombositopeni, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği gibi idiopatik trombositopenik purpura gibi klinik durumların bir parçası da olabilir ⁽⁵⁾.

Gebelikte lökosit (WBC) sayısı artar. Bu artış primer olarak periferde dolaşan nötrofillerin artışına bağlıdır. Doğumdan sonraki ilk haftanın sonunda lökosit sayısı gebe olmayan kadınlardaki seviyesine döner ⁽⁶⁾. Gebelikte beklenen bu lökosit artışı fizyolojik olabileceği gibi lösemi gibi ciddi hastalıkların parçası da olabileceğinden gebelikte lökosit artışının tespiti ve değerlendirmesi önemlidir.

Bu çalışmada, Doğu Karadeniz bölgesinde referans hastane konumunda olan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Gebe Polikliniğine rutin muayene için başvuran term gebelerdeki anemi sıklığı ve bazı hematolojik parametrelerde görülen patolojilerin prevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak 2011 ve 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Gebe Polikliniğine başvuran 38. gestasyonel hafta ve üstünde olan 2484 gebe kadın dâhil edildi. Gebelerin Hgb, Hematokrit (Hct), Plt, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama trombosit hacmi (MPV), RBC ve WBC sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların yaşları doğum kayıtlarından tespit edildi. Lösemi tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda normal değerler için Milman ve ark.'nın ⁽⁷⁾ belirlediği referans değerler; Hb: 11 g/dL, Hct: % 33-49, MCV: % 80-90 fL, Plt: $145-429 \times 10^3/\text{mm}^3$, WBC: $5.9-16.9 \times 10^3/\text{mm}^3$, MPV: 8.2-10.4 fL ve RBC: $4.0-5.2 \times 10^6/\text{mm}^3$ kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin değerlendirmesinde SPSS 17.0 istatistik programı kullanıldı. İki gruba ait non parametrik değerlerin istatistiksel değerlendirmesinde Mann Whitney U, 2'den fazla grubun değerlerinin analizinde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin yaş ortalaması 29.09 ± 5.81 (16-48) idi. Hgb seviyesi gebelerin 1249 (% 50.3)'unda 11 gr/dL'nin altında; Hct seviyesi ise 1336 (% 53.8)'sında % 33'ün altında olduğu tespit edildi. Anemi belirlenen gebelerin yaş ortalaması 29.01 ± 6.03 iken, anemik olmayan gebelerin yaş ortalaması 29.18 ± 5.58 idi ($p=0.544$). Gebelerin 231 (% 9.3)'inde trombositopeni ve 12 (% 0.5)'sinde trombositoz tespit edildi. Trombositopenik, normal ve trombositozu olan gebelerin yaş ortalamaları sırasıyla 30.42 ± 5.38 , 28.96 ± 5.84 ve 27.25 ± 4.73 yaş idi. Trombositopeni belirlenen gebe grubunda yaş ortalaması normal ve trombositozu olan gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.01$).

Çalışmaya dâhil edilen 2484 hastanın hematolojik değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. MCV değerleri 425 (% 17.1) gebede <81 fL, 10 (% 0.4) gebede >99 fL olarak bulundu. MPV, gebe kadınların 300 (% 12.2)'ünde >10.4 fL olarak saptandı. RBC de-

ğerleri 48 (% 1.9) gebede $<2.71 \times 10^6/\text{mm}^3$, 132 (% 5.3) gebede $>4.43 \times 10^6/\text{mm}^3$ bulundu. WBC, 27 (% 1.1) gebede $<5.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ iken, 2187 (% 88) gebede normal sınırlarda ve 270 (% 10.9) gebede $>16.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulundu.

TARTIŞMA

Gebelik döneminde plasental dolaşımın taleplerini karşılamak için hemen hemen her organ sisteminde ciddi adaptif değişiklikler oluşur. Anemi gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur. Dünyada ve ülkemizde gebelikte en sık görülen anemi tipi demir eksikliği anemi (DEA)'dir^(8,9). Gebelik ve doğum için annenin fazladan 1130 mg demire gereksinimi vardır. Bu demirin: 270 mg'ı fetuse, 90 mg'ı plaseenta ve korda, 150 mg'ı travay sırasındaki normal fizyolojik kanamaya, 450 mg'ı artan eritrosit kitlesine gereklidir. Ortalama 280 gün olan gebelik süresinde 1130 mg olan total demir gereksiniminin karşılanabilmesi için günlük ortalama 30 mg demir alınmalıdır⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda bölgemizde yaşayan term gebelerde DEA prevalansının oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde daha önce gebelerde anemi prevalansı ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Karaoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ Malatya'da yaşayan gebelerde yaptıkları bir çalışmada, anemi prevalansını % 27.2 olarak bulmuşlardır. Beştepe ve ark.'nın⁽¹²⁾ Afyon ilinde yaptıkları çalışmada, anemi prevalansı % 29.4 olarak saptanmıştır. Elazığ ilinde yapılan bir çalışmada ise Pirinççi ve ark.⁽¹³⁾ gebelerde anemi prevalansını % 42.4 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda bölgemizde tespit edilen term gebelerdeki anemi prevalansı % 50.3 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç gebelerde aneminin, demir preparatlarının yaygın olarak kullanılmasına rağmen, hâlen bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda durduğunu göstermektedir. Çay ve kahvenin demir emilimini azaltarak demir eksikliği anemisine yol açabileceği bilinmektedir. Doğu Karadeniz bölgesinde çay üretimi yapıldığından tüketimi de yüksek orandadır. Çalışmaya alınan gebe grubunda nispeten yüksek oranda olan aneminin nedenlerinden biri de bölgedeki insanların çay içme alışkanlığı olabilir.

Tablo 1. Gebe kadınlardaki hematolojik değerlerin dağılımı.

Parametre	Referans aralık	n (%)
Hgb (g/dL)	<11	1249 (%50.3)*
	≥11	1235 (%49.7)
Hct (%)	<33	1336 (%53.8)
	≥33	1148 (%46.2)
Plt ($\times 10^9/\text{L}$)	<145	231 (%9.3)**
	145-429	2241 (%90.2)
	>429	12.0 (%0.5)***
MCV ($\times \text{mm}^3$)	<81	425 (%17.1)****
	81-99	2049 (%82.5)
	>99	10 (%0.4)
MPV (μm^3)	<8.2	1299 (%52.8)
	8.2-10.4	860 (%35)
	>10.4	300 (%12.2)*****
RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	<2.71	48 (%1.9)
	2.71-4.43	2304 (%92.8)
	>4.43	132 (%5.3)
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<5.9	27 (%1.1)
	5.9-16.9	2187 (%88)
	>16.9	270 (%10.9)*****

* anemik gebelerin oranı

** trombositopenik gebelerin oranı

*** trombositozlu gebelerin oranı

**** mikrositer gebelerin oranı

***** artmış MPV oranı tespit edilen gebe oranı

***** lökositoz tespit edilen gebe oranı

Anemili hastaya en doğru yaklaşım, kan sayımında ortalama eritrosit volümü değerlerine göre, aneminin mikrositer (MCV <80 fL, normositer (MCV: 80-100 fL) veya makrositer (MCV >100 fL) olduğunu tespit etmek olmalıdır. Makrositer anemilerin etiolojisinde folat eksikliği, B₁₂ vitamini eksikliği, aplastik anemi, gebelik ve karaciğer hastalığı bulunmaktadır. Mikrositer anemi nedenleri içinde sıklıkla demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, talasemi ve sideroblastik anemi bulunur. Gebelikte fizyolojik dilüsyona bağlı olarak en sık görülen anemi tipi normositer anemidir (14). Bu çalışmamızdaki hastaların MCV değeri %17.1 oranında normal sınırın altında ve %0.4 oranında normal sınırın üzerinde bulundu.

Gebelikte görülen en sık trombositopeni tipi gestasyonel trombositopeni (GT)'dir. GT tüm gebelerin % 5'ini etkilemektedir. Trombositopeni gebelikte rastlanılan en sık ikinci hematolojik sorundur. GT gebelikte ilişkili trombositopenilerin % 75'inden fazlasını oluşturur (15). Gebelikte gözlenen diğer önemli trombositopeni nedenleri: preeklampsi ve eklampsi, HELLP (Hemolysis, ELevated Liver Enzymes, Low Platelets) sendromu, idyopatik trombositopenik purpura (ITP) gibi otoimmün hastalıklara eşlik eden trombositopeniler, yaygın damar içi pıhtılaşma ve trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromdur. Gebelikte trombositopeni % 7-10 sıklıkla görülmektedir. Sainio ve ark.'nın (16) Finlandiya'da yaptığı bir çalışmada trombositopeni sıklığı % 7 olarak bulunmuştur. Shamoan ve ark.'nın (17) Erbil'de yaptığı bir çalışmada, trombositopeni sıklığını % 8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda term gebelerde trombositopeni prevalansını % 9.3 olarak tespit edilmiştir. Literatürde gebelerin yaşları ile trombositopeni görülme sıklığı arasında bir ilişki olmadığını gösteren bazı yayınlar olsa da (18). Bu çalışmamız ileri yaştaki gebelerde trombositopeni prevalansının daha fazla olabileceğine işaret etmektedir. Trombositopeni ve yaş arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeni çalışmalar bu konudaki bilgilerimize katkı sağlayacaktır.

Gebelik doğal bir kronik trombotik mikroanjiyopati nedenidir. Gebelikte trombosit agregasyonunda hafif bir artış izlenmektedir. Bu nedenle trombosit sentezi

artar ve sonuç olarak gebelikte MPV artmaktadır (19). Normal gebelikte trombositlerin fonksiyon göstergesi olarak MPV'nin trombosit sayısından daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir. MPV değerlerinde artışın preeklampsi gibi bazı klinik sorunlarda patolojik tablo oluşmadan birkaç hafta önce geliştiği bildirilmektedir (20). Bu çalışmamızda MPV değerleri term gebelerde % 35'inde normal sınırlarda, % 12.2'sinde artmış olarak saptanmıştır.

Gebelikte genellikle lökosit sayısı normal değerlerde iken, doğum ve puerperyumda belirgin lökositoz gelişir. Lökosit sayısı 25.000/mm³ seviyelerine kadar yükselebilir (21,22). Buna karşın lökositoz ve anemi, gebelikte sıklıkla karşılaşılan bulgular olduğu için gebelik sırasında ortaya çıkan lösemnin tanısı gecikmektedir. Gebelikte görülen anemi ve lökositoz lösemi tanısını maskeleyebileceğinden derin anemi ve lökositozu olan gebelerin kesinlikle periferik yaymaları incelenmelidir (23). Gebe popülasyonumuzun % 88'inde gebelerdeki referans aralığına göre lökosit sayısı normal sınırlarda iken, % 10.9'unda lökositoz bulundu. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. Lösemi tanısı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Sonuç olarak, gebelik döneminde demir preparatlarının rutin olarak kullanılmasına rağmen Doğu Karadeniz bölgesinde yaşayan term gebelerde anemi hâlen ciddi ve yaygın bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Anemi kadar yaygın olmasa da birçok klinik tabloya eşlik eden fizyolojik trombositopeniler de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Obstetrisyenler ileri yaştaki gebelerde anemi, lökositoz ve trombositopeni açısından daha dikkatli olmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54(6):2056-2063. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00217.x>
2. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. 1965;26:393-399. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-196507000-00004>
3. Metcalfe J, Ueland K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;16(4):363-374. [http://dx.doi.org/10.1016/0033-0620\(74\)90028-0](http://dx.doi.org/10.1016/0033-0620(74)90028-0)

4. Centers for Disease Control (CDC). CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38:400.
5. **Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, et al.** Pregnancy-associated thrombocytopenia: definition, incidence and natural history. *Acta Haematol* 1990;84(1):24-29. <http://dx.doi.org/10.1159/000205022>
6. **Vin SF, Brecher G.** Differential neutrophil counts in pregnancy. *N Engl J Med* 1962;26:877-878.
7. **Milman N, Bergholt T, Byg KE, et al.** Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79(1):39-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00873.x>
8. **Gookin K, Morrison JC.** Anemia Associated with pregnancy Gynecology and Obstetrics: Vol.3 Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1985;16:1-41.
9. **Tunç SY, Görük NV, Ceylan B, et al.** Kadın doğum polikliniğine başvuran kadınlarda gebelik ve demir eksikliği anemisi ilişkisi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2012;3(1):49-52. <http://dx.doi.org/10.5799/ahinj.01.2012.01.0110>
10. **Cogowell ME, Parvanta I, Ickes L, et al.** Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight; a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):773-781.
11. **Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, et al.** The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:329. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-329>
12. **Beştepe G, Bilgin N.** Afyon ili 2 ve 4 No'lu sağhk ocaklarındaki gebelerde anemi prevalansı ve anemiyi etkileyen bazı faktörlerin incelenmesi. *Sağlık ve Toplum* 2002;12(2):43-53.
13. **Pirinççi E, Açıık Y, Bostancı M, et al.** Elazığ il merkezinde yaşayan gebelerde anemi prevalansı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2001;15(3):449-454.
14. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information (WHO/MCH/MSM/92). 2nd ed. WHO, Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Division of Family Health, 1992.
15. **Karim R, Sacher RA.** Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr Hematol Rep* 2004;3(2):128-133.
16. **Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, et al.** Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:744-749. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0412.2000.079009744.x>
17. **Shamoon RP, Muhammed NS, Jaff MS.** Prevalence and etiological classification of thrombocytopenia among a group of pregnant women in Erbil City, Iraq *Turk J Hematol* 2009;26(3):123-128.
18. **Nisha S, Amita D, Uma S, et al.** Prevalence and characterization of thrombocytopenia in pregnancy in Indian women. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28(2):77-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-011-0107-x>
19. **Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, et al.** Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(2):263-265. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90803-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90803-3)
20. **Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, et al.** Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(4):883-887. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90476-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90476-X)
21. **Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H, et al.** Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2000;44:143-147. <http://dx.doi.org/10.1111/j.8755-8920.2000.440303.x>
22. **Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, et al.** Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:274-280. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(87\)80150-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(87)80150-3)
23. **Su WL, Liu JY, Kao WY.** Management of pregnancy-associated acute leukemia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:251-254.