

P R A C E O R Y G I N A L N E

położnictwo

Przydatność badania retykuloptytek w różnicowaniu małopłytkowości występującej u kobiet ciężarnych

Reticulated platelet count used for differentiation of the type of thrombocytopenia in pregnant women

Uhrynowska Małgorzata¹, Maślanka Krystyna¹, Kopec Izabela², Sakiewicz Joanna³, Łopacz Patrycja¹, Orzińska Agnieszka¹, Brojer Ewa¹

¹ Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT, Warszawa, Polska

² Poradnia Hematologiczna dla Kobiet w Cięży Przychodni Specjalistycznej IHiT, Warszawa, Polska

³ Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. Św. Rodziny, Warszawa, Polska

Streszczenie

Badanie retykuloptytek (RP), najwcześniejszej formy płytek krwi obecnej w krwiobiegu, znalazło zastosowanie w ocenie odpowiedzi trombopoetycznej u chorych z małopłytkowością wywołaną zwiększonym obwodowym immunologicznym niszczeniem płytek.

Cel pracy: W pracy oceniano przydatność badania retykuloptytek w różnicowaniu małopłytkowości ciążyowej (MC), immunologicznej (MI), rodzinnej (MR) u kobiet w ciąży z liczbą płytek krwi poniżej 100 G/L.

Materiał: 49 kobiet ciężarnych z małopłytkowością (21 z MC, 22 z MI, 6 z MR) i 22 zdrowe kobiety ciężarne (kontrola).

Metody: Odsetek RP we krwi obwodowej oznaczano techniką immunofluorescencyjną, z zastosowaniem podwójnego znakowania: anty-CD41 PE (Dako) i oranżem tiazolu (Beckton Dickinson). Badania wykonywano kilkakrotnie u kobiet w czasie ciąży (w drugim i trzecim trymestrze ciąży) i po porodzie. Przeciwciała przeciwplatekowe badano metodą immunofluorescencyjną i immunoenzymatyczną. Antygen HPA1a oznaczano metodą PCR SSP.

Wyniki: Średnia liczba płytek we wszystkich grupach kobiet z małopłytkowością była statystycznie istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. Średni odsetek RP w grupie kontrolnej (5,31%) mieścił się w zakresie wartości ustalonych norm hematologicznych (0,5-6%), a u kobiet z małopłytkowością wynosił MC – 9,19%, MI – 14,75% a MR – 14,94 i był statystycznie istotnie wyższy od odsetka RP w grupie zdrowych kobiet w ciąży. Wykazano, że w II trymestrze u kobiet w ciąży z MI odsetek retykuloptytek jest statystycznie wyższy w porównaniu do RP kobiet z małopłytkowością ciążyową. Na podstawie badań przeciwciał przeciwplatekowych i antygenu HPA1a wykluczono w badanym materiale wystąpienie alloimmunologicznej małopłytkowości płodowo/norodkowej.

Wnioski: Badanie retykuloptytek jest przydatne do wstępnego różnicowania MC i MI w drugim trymestrze ciąży. Podwyższony odsetek RP jest informacją dla lekarza opiekującego się ciężarną, że istnieje większe prawdopodobieństwo rozpoznania małopłytkowości immunologicznej i urodzenia dziecka z małopłytkowością.

Słowa kluczowe: retykulocyty / małopłytkowość kobiet ciężarnych /
/ pierwotna małopłytkowość immunologiczna / małopłytkowość ciążyowa /

Adres do korespondencji:

Małgorzata Uhrynowska

Pracownia Immunopatologii Cięży, Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Chocimska 5, 00-957 Warszawa, Polska

tel./fax. +48 22 3496611

e-mail: muhrynowska@ihit.waw.pl

Otrzymano: 14.11.2011

Zaakceptowano do druku: 20.03.2012

Summary

Background: Analysis of reticulated platelets (RP), the youngest form of platelets in peripheral blood, is useful for assessment of thrombopoietic response in thrombocytopenic conditions due to intense immunological platelet destruction.

Aim: The aim of the study was to assess the value of RP measurement for differentiation between pregnancy-related thrombocytopenia (PT), immunological thrombocytopenia (IM) and hereditary thrombocytopenia (HT) in pregnant women with platelet count below 100 G/L.

Material: The study included 49 pregnant thrombocytopenia women (21 with PT, 22 with IM, 6 with HT) as well as 22 healthy pregnant women (Control).

Methods: The percentage of RP in peripheral blood was measured using double staining with: PE-labeled anti CD41 (Dako) and thiazole orange (Beckton Dickinson). The measurements were performed several times during pregnancy (II and III trimester) and delivery. Anti-platelet antibodies were tested by immunofluorescence and immunoensimatic assays. HPA1a antigen was determined by PCR/SSP.

Results: The average platelet count in all groups of thrombocytopenia women was significantly lower than in control group. The mean RP percentage in the control group (5.31%) was within the range of the haematological normal value (0.5-6%), and for thrombocytopenia women it was: 9.19% for PT women, 14.75% for IM women and 14.94% for HT women and was significantly higher than that in the control group.

In the group of IM pregnant women the RP percentage was significantly higher in the II trimester than in the PT women. Anti-platelet antibody and HPA1a antigen testing excluded alloimmunological/fetus/neonatal thrombocytopenia in the study material.

Conclusion: RP analysis has been proved useful for preliminary differentiation of PT and IM in the II trimester of pregnancy. Higher RP percentage informs the physician of the likelihood of immunological thrombocytopenia in the pregnant woman as well as of the delivery of a thrombocytopenia child.

Key words: **reticulated platelets / pregnancy thrombocytopenia / idiopathic thrombocytopenia / thrombocytopenic purpura / gestational thrombocytopenia /**

Młode postaci płytek obecne w krwi obwodowej – retikulopłytki (RP) – są większe niż dojrzałe płytki, nie posiadają jądra, ale zawierają szczątkowe ilości mRNA. Użycie oranżu tiazolu, barwnika wiążącego kwasy nukleinowe, umożliwia identyfikację retikulopłytek metodą cytometrii przepływowej.

Po raz pierwszy doniesienie o diagnostycznym znaczeniu badania RP opublikowali Kienast i Schmitz w 1990 roku [1]. Badanie RP znalazło między innymi zastosowanie w ocenie: odpowiedzi trombopoetycznej u chorych z małopłytkowością wywołaną zwiększonym obwodowym immunologicznym niszczeniem płytek oraz odnowy szpiku u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego [2-7]. Wzrost odsetka retikulopłytek obserwowano u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których liczba megakariocytów w szpiku jest prawidłowa lub podwyższona [6, 7]. U chorych po przeszczepieniu wzrost liczby młodych płytek poprzedza o 2-3 dni zwiększenie liczby płytek dojrzałych [2, 5].

Małopłytkowość w ciąży stanowi poważny problem kliniczny dla kobiety i jej dziecka. Stwierdzana jest u 6–10% kobiet ciężarnych. Jej ciężka postać (płytki <50G/L) występuje z częstością <0,1% [8]. Najczęściej, bo w 75% rozpoznawana jest małopłytkowość ciążowa (MC) [9, 10].

Małopłytkowość ciążowa i małopłytkowość immunologiczna (MI) rozpoznawane są po wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości, które mogły ją spowodować. Małopłytkowość ciążowa jest łagodną małopłytkowością (liczba płytek rzadko jest niższa niż 80G/L) bez konsekwencji krwotocznych u matki i dziecka [11]. Kryterium występowania małopłytkowości jedynie w czasie ciąży i trwała normalizacja liczby płytek w cią-

gu dwóch do dwunastu tygodni po porodzie, różnicuje MC od MI. Małopłytkowość ciążowa może nawrócić w kolejnej ciąży. U chorych z MI, u których stwierdzono remisję choroby, ciąża może spowodować jej nawrót. Małopłytkowość immunologiczna może się też ujawnić dopiero w czasie ciąży. Rozpoznanie MI jest ustalane przez wykluczenie wtórnej przyczyny małopłytkowości (i gdy nie ustąpi po porodzie) [12].

W MI stwierdzane są przeciwciała przeciw płytkowej klasy IgG skierowane do glikoprotein (GP) błony komórkowej krwinek płytkowych, które są nośnikami swoistych antygenów płytkowych HPA. Po przejściu przez łożysko, mogą one spowodować małopłytkowość i/lub krwawienia narządowe u płodu albo noworodka. Niewykrycie przeciwciał nie wyklucza immunologicznego tła małopłytkowości, ponieważ patogenezą MI jest związana nie tylko z odpowiedzią typu humoralnego, ale także komórkowego [13].

W pojedynczych przypadkach małopłytkowości ciężarnych i u osób zdrowych stwierdza się obecność przeciwciał [9]. Badanie obecności przeciwciał nie jest badaniem różnicującym MI od MC [12].

W czasie ciąży mogą też zostać rozpoznane łagodnie przebiegające postaci małopłytkowości wrodzonych, dlatego ta grupa pacjentek została włączona do badań [14].

Cel pracy

W pracy oceniano przydatność badania odsetka retikulopłytek w różnicowaniu małopłytkowości ciążowej (MC), immunologicznej (MI), rodzinnej (MR) u kobiet w ciąży z liczbą płytek krwi poniżej 100G/L.

Przydatność badania retikulopłytek w różnicowaniu małopłytkowości występującej u kobiet ciężarnych.

Materiał

Badaniami objęto 49 kobiet ciężarnych z małopłytkowością < 100 G/L, które leczyły się w latach 2007-2010 w Poradni Hematologicznej dla Kobiet w Cięży Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

U 21 kobiet stwierdzono małopłytkowość ciążową, u 22 kobiet - małopłytkowość immunologiczną i u 6 kobiet małopłytkowość wrodzoną. Grupę kontrolną stanowiły 22 zdrowe kobiety ciężarne, będące pod opieką Poradni Specjalistycznej Szpitala Ginekologiczno-Położniczego im. Św. Rodziny w Warszawie. W tabeli I przedstawiono medianę i zakres wieku w poszczególnych badanych grupach.

Metody

Izolację i oznaczenie RP wykonano zgodnie z procedurą podaną przez Kienast i Schmitz [1], w modyfikacji Michur i wsp. [2]. W skrócie: odsetek RP we krwi obwodowej oznaczano techniką immunofluorescencyjną z 2,7 ml krwi pobranej na antykoagulant EDTA. Do wyizolowanych płytek krwi dodawano przeciwciało monoklonalne anti-CD41, PE (Dako), które swoiście wiąże się z GPIIb/IIIa płytek krwi i oranż tiazolu (Beckton Dickinson) łączący się z mRNA. Badanie podwójnie znakowanych RP odczytywano w cytometrze przepływowym FACS Canto II i analizowano w programie FACS Diva [15]. W Pracowni Immunologii Leukocytów i Płytek Krwi IHiT dla opracowanej metody oznaczania retikulopłytek ustalono normy hematologiczne: wartości średnie $1,3 \pm 0,8\%$, zakres 0,5–6%; w wartościach bezwzględnych $3,29 \pm 2,02 \times 10^3/\mu\text{L}$ RP, co odpowiada zakresowi $1,26\text{--}15,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ [15].

Badania u kobiet ciężarnych wykonywano dwukrotnie w czasie ciąży (w drugim i trzecim trymestrze) i około 6 tygodnia po porodzie, gdy kobieta zgłaszała się do kontroli lekarskiej.

Dodatkowo badano:

- 1) przeciwciała związane z krwinkami płytkowymi w bezpośrednim teście immunofluorescencyjnym z użyciem surowicy antyglobulinowej znakowanej fluoresceiną [16];
- 2) przeciwciała w surowicy metodą immunoenzymatyczną w teście MAIPA (Monoclonal Immobilization of Platelet Antigens) z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych do GP IIb/IIIa, Ib, Ia/IIa [17];
- 3) oznaczano antygen HPA1a metodą PCR SSP [18].

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta przy użyciu aplikacji statystycznej Statistica 7.1. Za istotny statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$.

Wyniki

W tabeli II przedstawiono odsetek retikulopłytek i liczbę płytek w grupie kontrolnej i grupach kobiet z małopłytkowością. W tabeli III – odsetek retikulopłytek i liczbę płytek w grupie kontrolnej i grupach kobiet z małopłytkowością z uwzględnieniem czasu trwania ciąży: między 14-28 tygodniem ciąży, po 29 tygodniu ciąży – do porodu i około 6 tygodnia po porodzie.

Średnia liczba płytek we wszystkich grupach kobiet z małopłytkowością była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Średni odsetek RP w grupie kontrolnej (5,31%) mieścił się w zakresie wartości ustalonych norm hematologicznych (0,5–6%), a u kobiet z małopłytkowością wynosił w MC – 9,19%, MI – 14,75% a MR – 14,94 i był istotnie statystycznie wyższy

od odsetka RP w grupie zdrowych kobiet w ciąży. Wykazano, że w II trymestrze u kobiet w ciąży z MI odsetek retikulopłytek jest statystycznie wyższy w porównaniu do odsetka RP stwierdzanego u kobiet z małopłytkowością ciążową.

Przeciwciała klasy IgG związane z krwinkami płytkowymi stwierdzono u 4 kobiet ciężarnych: dwóch z grupy z MC i dwóch z grupy MI. Jedna matka z grupy MI miała oprócz immunoglobulin związanych z krwinkami płytkowymi również przeciwciała klasy IgG krążące w surowicy, skierowane do GP IIb/IIIa.

Spośród wszystkich 49 badanych kobiet, jedna z grupy kontrolnej nie miała antygeny HPA1a na płytkach. Nie wytworzyła ona jednak przeciwciał anti-HPA1a, które mogłyby być przyczyną alloimmunologicznej małopłytkowości płodowo/novorodkowej.

Żadna kobieta z MC nie urodziła dziecka z małopłytkowością.

Sześć (27%) spośród 22 matek z MI urodziło dzieci z małopłytkowością. Jedno dziecko miało ciężką małopłytkowość z liczbą płytek $10 \times 10^9/\text{L}$. U matki tego dziecka nie wykryto żadnych przeciwciał. Natomiast matka, u której w surowicy wykryto przeciwciała skierowane do GPIIb/IIIa, urodziła dziecko z małopłytkowością niewielkiego stopnia – liczba płytek ok. $100 \times 10^9/\text{L}$.

U jednego dziecka urodzonego przez matkę z małopłytkowością wrodzoną stwierdzono małopłytkowość.

Dyskusja

Badanie retikulopłytek jest bardzo prostym testem pozwalającym ocenić aktywność trombopoetyczną megakariocytów kobiety ciężarnej z małopłytkowością. Jest to badanie z niewielkiej objętości krwi (2,7ml), dokładniejsze niż ocena ilości megapłytek na podstawie histogramu ich wielkości z wydruku badania morfologicznego krwi [19]. Zwiększony odsetek RP u kobiet w ciąży z małopłytkowością immunologiczną w porównaniu do odsetka RP u kobiet z MC pozwala na wstępne różnicowanie tych jednostek chorobowych w drugim trymestrze ciąży. Informuje lekarza opiekującego się ciężarną, że u kobiety z podwyższonym odsetkiem RP jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia małopłytkowości immunologicznej.

Dzieci z małopłytkowością najczęściej są rodzone przez kobiety, u których rozpoznawana jest małopłytkowość immunologiczna. Zabezpieczenie porodu i opieki nad noworodkiem u kobiety z MI jest więc bardzo istotne. Dlatego postawienie rozpoznania MI, a przynajmniej jej przybliżenie w czasie ciąży, ułatwi postępowanie lekarskie hematologowi, położnikowi i neonatologowi.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup.

Kobiety ciężarne	Kontrola	MC	MI	MW
Ilość	22	21	22	6
Wiek mediana	30	28	29	28
Wiek Zakres	21-39	18-36	23-40	22-34

Tabela II. Procent retikulopłytek i liczba płytek w grupie kontrolnej i grupach kobiet z małopłytkowością.

Kobiety ciężarne	Kontrola	Małopłytkowość		
		ciężarnych	immunologiczna	wrodzona
% RP	5,31	9,19 ¹⁾	14,75 ¹⁾²⁾	14,94
SD	5,70	10,36	9,19	16,4
Liczba płytek x 10 ⁹ /L	205,26	90,95 ¹⁾	54,6 ¹⁾²⁾	62,88
SD	42,8	21,33	39,75	23,44

¹⁾ różnica statystycznie istotna w porównaniu z kontrolą. ²⁾ różnica statystycznie istotna w porównaniu z grupą kobiet z małopłytkowością ciężarnych MC

Tabela III. Procent retikulopłytek i liczba płytek w grupie kontrolnej i grupach kobiet z małopłytkowością w drugim trymestrze – IIT (14-28 tydzień ciąży), w trzecim trymestrze – IIIT (29 tydzień ciąży – do porodu) i po porodzie.

	Kontrola			MC			MI			MW		
	II T	III T	Po	II T	III T	Po	II T	III T	Po	IIT	III	Po
%RP	4,33	6,74	5,71	6,92	12,96	9,61	12,31 ¹⁾	19,26	5,00	15,10	14,67	
SD	4,73	7,30	4,83	6,93	13,87	7,48	8,29	9,42	6,85	21,63	2,31	
Liczba Płytek	202,26	203,19	217,17	93,92 ¹⁾	84,69 ¹⁾	139,47 ¹⁾	45,87 ¹⁾²⁾	50,44 ¹⁾²⁾	80,84 ¹⁾²⁾	57,60	71,67	71,60
SD	48,54	51,68	31,10	20,75	22,57	55,88	26,11	16,99	56,27	26,11	19,35	12,46

¹⁾ różnica statystycznie istotna w porównaniu z kontrolą. ²⁾ różnica statystycznie istotna w porównaniu z grupą kobiet z małopłytkowością ciężarnych MC

Rinder i wsp. podobnie jak autorzy pracy, zaobserwowali, że w ciąży przebiegającej bez małopłytkowości nie obserwuje się wzrostu odsetka RP [20]. Średnie odsetki RP u kobiet ciężarnych w obu pracach były porównywalne, 5,8%±2,2 versus 5,31%±5,70. Rinder i wsp. stwierdzili wzrost liczby retikulopłytek u kobiet w ciąży z nadciśnieniem i w stanie przedrzucawkowym, co wskazywało wg autorów na wzmożenie aktywności trombopoetycznej szpiku kostnego w tych stanach.

Liczba płytek krwi jest obniżona u wszystkich kobiet z małopłytkowością. Ocena odsetka RP pozwala wnioskować, czy małopłytkowość rozwinęła się u kobiety ciężarnej w wyniku zaburzonego wytwarzania megakariocytów w szpiku kostnym czy zwiększonego niszczenia płytek krwi we krwi obwodowej. Z kolei wiadomo, że przeciwciała przeciwplateletowe w małopłytkowości immunologicznej stwierdza się u około 30% chorych. [21]. W związku z tym obecność przeciwciał przeciwplateletowych nie różnicuje rodzaju małopłytkowości u kobiety ciężarnej.

Dwie kobiety z rozpoznaną MC miały związane immunoglobuliny na krwinkach płytkowych. Małopłytkowość występowała tylko u noworodków matek z MI niezależnie od tego czy stwierdzane były w ich krwi przeciwciała przeciwplateletowe. Matka noworodka z ciężką małopłytkowością, z liczbą płytek około 10G/L, nie miała wykrywanych przeciwciał przeciwplateletowych, a na jej płytkach stwierdzono antygen HPA 1a, co wyklucza najczęstszą przyczynę alloimmunologicznej małopłytkowości płodowo/novorodkowej (AIMP/N) spowodowaną niezgodnością matczyno-płodową w zakresie tego swoistego antygeny płytkowego.

Przypadek AIMN u dziecka urodzonego przez matkę z małopłytkowością opisał Burrows i wsp. [22]. Wskazuje on na konieczność przeprowadzania badań w kierunku alloimmunologicznej małopłytkowości płodowej u kobiet w ciąży z małopłytkowością, gdyż choroba ta może bardzo nasilić małopłytkowość u noworodka. W naszym materiale nie wystąpiła AIMP/N.

Wnioski

Badanie przeciwciał przeciwplateletowych i oznaczanie swoistych antygenów płytkowych jest wskazane u kobiet ciężarnych z małopłytkowością, ponieważ obok autoimmunizacji może wystąpić alloimmunizacja komplikująca przebieg ciąży i okres okołoporodowy u matki i dziecka.

Piśmiennictwo

- Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood*. 1990, 75, 116-121.
- Michur H, Maślanka K, Szczepiński A, Mariańska B. Reticulated platelets as a marker of platelet recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2008, 30, 519-525.
- Briggs C, Kunka S, Hart D, [et al.]. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2004, 126, 93-99.
- Yamaoka G, Kubota Y, Nomura T, [et al.]. The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2010, 32, 108-216.

Przydatność badania retikulopłytek w różnicowaniu małopłytkowości występującej u kobiet ciężarnych.

KOMUNIKAT

5. Wang C, Smith B, Ault K, Rinder H. Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy. *Transfusion*. 2002, 42, 368-374.
6. Monteagudo M, Amengual M, Munoz L, [et al.]. Reticulated platelets as a screening test to identify thrombocytopenia aetiology. *QJM*. 2008, 101, 549-555.
7. Maślanka K, Sikorska A, Misiak A, [i wsp.]. Ocena przydatności diagnostycznej badania retikulopłytek u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. *J Transfus Med*. 2011, 4, 159-165.
8. Karim R, Sacher R. Trombocytopenia In Pregnancy. *Curr Hematol Rep*. 2004, 3, 128-133.
9. Uhrynowska M. Małopłytkowość u kobiet ciężarnych i ich dzieci – spojrzenie immunohematologa. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008, t XXI, 12, 823 – 827.
10. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, [et al.]. Predictors for neonatal thrombocytopenia in infants of thrombocytopenic mothers during pregnancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, 55, 145-148.
11. Levy J, Murphy L. Thrombocytopenia in pregnancy. *J A Board Fam Pract*. 2002, 15, 290-297.
12. Neunert C, Lim W, Crowther M, [et al.]. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011, 117, 4190-4207.
13. Semple J, Provan D, Garvey M, Freedmann J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2010, 17, 590-595.
14. Drachman J. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. 2004, 103, 390-398.
15. Karandys J, Siwik D, Maślanka K. Badanie retikulopłytek – normy hematologiczne oraz wahania liczby retikulopłytek w czasie. *J Transfus Med*. 2011, 4, 123-128.
16. von dem Borne A, Verheugt F, Oosterhof F, [et al.]. A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *Brit J Haematol*. 1976, 39, 195-207.
17. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, [et al.]. Monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen (MAIPA): a new tool for the identification of platelet antibodies. *Blood*. 1987, 70, 1723-1726.
18. Skogen B, Bellissimo D, Hessner M, [et al.]. Rapid determination of platelet alloantigen genotypes by polymerase chain reaction using allele-specific primers. *Transfusion*. 1994, 34, 955-960.
19. Watanabe K, Takeuchi K, Kawai Y, [et al.]. Automated measurement of reticulated platelets in estimating thrombopoiesis. *Eur J Haematol*. 1995, 54, 163-171.
20. Rinder H, Bonan J, Anandan S, [et al.]. Noninvasive measurement of platelet kinetics in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1994, 170, 117-122.
21. Sikorska A, Konopka L, Maślanka K. The effect of platelet autoantibodies on the course of the disease and clinical response of patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Lab Hematol*. 2008, 30, 58-64.
22. Burrows R, Kelton J. Alloimmune neonatal thrombocytopenia associated with incidental maternal thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 1990, 35, 43-44.



IV KONFERENCJA KONTROWERSJE W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII



**26-27 MAJA 2012,
WISŁA,
HOTEL STOK**

JEDNOSTKI ORGANIZACYJNE:

Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Wydawnictwo Forum Sp. z o.o.

PATRONAT MEDIALNY:

© Forum
Położnictwa
i Ginekologii

ULTRASONOGRAFIA
W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII
- UCZESTNIKOM KURSU PRZYSŁUGUJE
20 PUNKTÓW DO CERTYFIKATU
UMIEJĘTNOŚCI SEKCJI USG POLSKIEGO
TOWARZYSTWA GINEKOLOGICZNEGO.
LICZBA OSÓB OGRANICZONA!

www.gp.konferencje-medyczne.pl