

İmmun Trombositopenik Purpura ve Gebelik

IMMUN THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND PREGNANCY

Fatih ŞENDAĞ*, Mert KAZANDI*, Mustafa Coşan TEREK**

* Yrd.Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

İmmun trombositopenik purpura gebelikte sık görülen immün bozukluklardan biridir. Bu bozukluk trombositlerin antikorlar tarafından yıkılması ve dalakta sekestrasyonu ile oluşur. Tanı hastada diğer trombositopeni yapan hematolojik bozuklukların olmaması ve sebat eden trombositopeninin (<100.000/mL) saptanması ile konulmaktadır. Tedavinin primer amacı trombosit sayısını 100.000/mL üzerine çıkarmaktan çok hastaları hematolojik olarak asemptomatik tutmaktır. Tedavi seçenekleri glukokortikoid, intravenöz immunoglobulin ve splenektomidir.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopenik purpura, Gebelik

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:415-418

Summary

Immune thrombocytopenic purpura is one of the most common immune disorders occurring in pregnancy. This disorder is caused by destruction of platelets by antibodies and sequestration by the spleen. The diagnosis can be made when a patient has a persistently low platelet count (<100.000/mL) and the absence of other hematological disorders. The primary goal of therapy for patients with immune thrombocytopenic purpura is to keep patients hematologically asymptomatic rather than to keep platelet counts at more than 100.000/mL. Treatment choices include glucocorticoids, intravenous immunoglobulin and splenectomy.

Key Words: Immune thrombocytopenic purpura, Pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:415-418

İmmun trombositopenik purpura trombositlere karşı gelişen antikorlar sonucu trombosit yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. İmmun trombositopenik purpura gebe kadınların %0.14'ünde ortaya çıkmaktadır ve doğum sırasındaki trombositopenilerin %3'ünü oluşturmaktadır. Maternal antitrombosit antikorlar fetal dolaşıma girerek doğumda fetal trombositopeni ve buna bağlı yenidoğanda intrakranial kanama oluşturabilmektedir (1). Kronik immün trombositopenik purpurada anti-GPIIb-IIIa otoantikorlarının bağlandığı epitoplara tam lokalizasyonu bilinmemektedir. İmmun trombositopenik purpurada anti-GPIIb-IIIa otoantikorlarının, GPIIb'nin ligand bağlayıcı bölgesinin yakınına bağlandığı gösterilmiştir (2).

İmmun trombositopenik purpura tanısının gebelikte konulması güçtür; çünkü hastalık gestasyonel trombositopeniye benzemektedir. Gestasyonel trombositopeni gebelikte en sık görülen trombositopeni nedenidir ve termdeki gebe kadınların %5'inde görülür; ayrıca, termdeki gebe kadınlarda görülen trombositopenilerin %75'ini oluşturur (3). Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve HELLP sendromu (hemoliz, artmış karaciğer fonksiyon testleri ve düşük trombosit sayısı) sonucu oluşan trombositopeni de geri kalan %25 olguyu oluşturur (3). Preeklampsi 20.

gestasyonel haftanın üzerindeki gebeliklerin %10'nunda ortaya çıkmakta ve bu hastaların %25'inde trombositopeni izlenmektedir (4).

Gestasyonel trombositopeninin özellikleri:

1. Asemptomatik, hafif trombositopeni vardır.
2. Hastanın özgeçmişinde trombositopeni öyküsü yoktur (önceki gebelikte görülen trombositopeni öyküsü dışında).
3. Gestasyonun geç dönemlerinde oluşur.
4. Fetal trombositopeni görülmez.
5. Doğumdan sonra maternal trombosit sayısı düzelir.
6. Trombosit sayısı 70.000/mL üzerindedir ve hastaların 2/3'ünde 130.000/mL ile 150.000/mL arasındadır (3,4).

İmmun trombositopenik purpura ile gestasyonel trombositopeninin ayrımı oldukça güçtür. İmmun trombositopenik purpura olan gebelerde genelde trombosit sayısı 70.000/mL altındadır ve trombositopeni gebeliğin daha erken haftalarında ortaya çıkar. Gestasyonel trombositopeni doğumdan sonra düzelir; ancak ciddi immün trombositopenik purpuralarda refrakter trombositopeni bildirilmiştir (5).

Trombositopeni hafifse immün trombositopenik purpura ve gestasyonel trombositopeninin ayırıcı tanısının klinik değeri düşüktür. Hafif trombositopeni varlığı vajinal doğumda rejyonel anestezi kullanımına kontrendikasyon oluşturmaktadır; ancak doğumda trombositopenik olan hastalarda spinal ya da epidural hematoma bildirilmemiştir (6). İmmün trombositopenik purpura ile gestasyonel trombositopeninin ayırımı trombositopeni hafif de olsa fetus açısından önemlidir; çünkü immün trombositopenik purpura varsa fetusta sorun oluşturabilmektedir.

İmmün trombositopenik purpuranın gebelikteki tanısı için özel laboratuvar testlerine gereksinim yoktur. Preeklampsinin dışlanması için kan basıncının ölçümü yapılmalıdır. Karaciğer enzimlerinin serum düzeylerine bakılmalıdır. İnsan immün yetmezlik virusu için riskli hastalarda antikor bakılmalıdır. Gebelikte trombosit antikorları, serum fibrin D-dimer düzeyi, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları ve ürik asit düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur (7).

Antepartum dönemde immün trombositopenik purpura tanısı konan gebeye yaklaşım, kullanılan ilaçların teratojenitesi, doğum zamanı ve doğum sırasında hemostazın sağlanması ve yenidoğandaki riskinden dolayı önemlidir. İmmün trombositopenik purpuralı anne yenidoğanları anti-trombosit antikorların plasental transferi sonucu intrakranial hemoraji açısından artmış risk taşımaktadır. Yenidoğanda alloimmün trombositopeni oluşmasına karşın klinik olarak önemli fetal intrakranial kanama bildirilmemiştir (3,4). İmmün trombositopenik purpuralı annelerin yenidoğanlarının %10'unda 50.000/mL altında ve %4'de 20.000/mL altında trombosit sayısı bulunmuştur. Aynı çalışmada yenidoğanlardaki intrakranial kanama sıklığı %1.3 olarak verilmiştir (8).

Maternal ya da neonatal trombosit düzeyleri yenidoğandaki intrakranial kanama riski ya da sezaryen ile doğum konusunda prediktif bilgi sağlamamaktadır. Sezaryen ile doğum yenidoğan için daha az travmatik olduğundan önerilmektedir; ancak bu öneri için elde direkt kanıt bulunmamaktadır (9,10). Çünkü, maternal trombosit sayısı ile fetal trombosit sayısı arasında korelasyon bulunmamaktadır (11). Fetal kan örneği perkutan umbilikal kan örnekleme ile intrapartum dönemde yapılabilmektedir. Ancak, perkutan umbilikal kan örnekleme ile doğumdan önceki beş gün içinde elde edilen trombosit sayısı ile doğumdaki trombosit sayısının korelasyon gösterdiği bulunmuştur (11,12). Perkutan umbilikal kan örnekleme fetal distres, kanama ve fetal ölüm oluşturabilmektedir; ayrıca fetusların %2-14'ünde bradikardi izlenmektedir (13). Fetal kafa derisinden örnekleme ancak servikal dilatasyon başladıktan sonra alınabilmektedir ve yetersiz örnek ile trombosit kümeleşmesinden dolayı trombosit sayısı ancak %50-66 olguda saptanabilmektedir (15). Fetal kafa derisinden

alınan kandan yayma yapıp incelenmesi durumunda ise fetal trombosit sayısı daha kesin olarak saptanabilmektedir (16).

İmmün trombositopenik purpuranın gebelikteki tedavisinde gebe olmayan erişkinlerdeki tedavisinden farklı olarak tedavinin gebelik ve fetal gelişim üzerine olan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün trombositopenik purpurası olan kadınlar splenektomi ve diğer tedaviler sonrası 10.000/mL altında trombosit sayısına sahiptirler; ve bu kadınlara gebe kalmamaları önerilmelidir (7).

Amerikan Hematoloji Cemiyeti'nin konsensüse varılmış son kararına göre (7) immün trombositopenik purpuralı gebelerde tedavi şu şekilde planlanmaktadır:

1. İzlem: Trombosit sayısı 350.000/mL olan ve birinci ile ikinci trimesterde trombosit sayısı 30.000-50.000/mL olan gebeye özel bir tedavi verilmemelidir .

2. Glukortikoid kullanımı: Trombosit sayısı 350.000/mL olan yada birinci ve ikinci trimesterde trombosit sayısı 30.000-50.000/mL olan gebelere glukokortikoid tedavisi verilmemelidir. Glukokortikoid kullanımı teratojenite açısından güvenlidir fakat gebede gestasyonel diabetes mellitus ve postpartum psikiyatrik bozukluk riskini artırır .

3. İntravenöz immunglobulin: Üçüncü trimesterde trombosit sayısı 10.000/mL altında olan gebelere ve trombosit sayısı 10.000-30.000/mL arasında olup kanaması olan gebelerde ilk tedavi seçeneğidir. Glukokortikoid tedavisine yanıt alınamazsa, her trimesterde trombosit sayısı 10.000/mL altında olduğunda, trombosit sayısı 10.000-30.000/mL olup kanama varlığında ve asemptomatik 10.000-30.000/mL arasında trombosit değerleri olan üçüncü trimesterdeki gebelere intravenöz immün globulin uygulanmalıdır. Trombosit sayısı 50.000/mL üzerinde ise ya da birinci ve ikinci trimesterde 30.000-50.000/mL arasında trombosit değerleri mevcutsa intravenöz immunglobulin tedavisi gereksizdir.

4. Splenektomi: İkinci trimesterde olup glukokortikoid ve intravenöz immunglobulin tedavisine yanıt vermeyen, kanama olan ve trombosit sayısı 10.000/mL altında olan gebelere uygulanmalıdır .

5. Profilaktik trombosit transfüzyonu: Kanama yakınması olmayan ve trombosit sayısı 30.000/mL olan gebelere vajinal doğum ya da sezaryen ile doğum için trombosit transfüzyonuna gerek yoktur. Trombosit transfüzyonu trombosit sayısı 10.000/mL'nin altında olan, kanama yakınması olan ve sezaryen ile doğum yapacak olan immün trombositopenik purpuralı gebelere uygulanmalıdır.

İmmün trombositopenik purpuralı annenin yenidoğanında yaşamın ilk haftası içinde trombositopeni gelişebilir ya da doğumda varolan trombositopeni kötüle-

şebilir. İmmun trombositopenik purpuralı anneden doğan 61 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada (17) trombosit sayısının 2/3 olguda düştüğü ve %83 olguda en düşük düzeye bir ya da iki gün içinde indiği gözlenmiştir. Tüm yenidoğanlarda trombosit sayısı yedi gün içinde ya stabilize olmuş ya da yükselmeye başlamıştır .

İmmun trombositopenik purpurada otoantikolar trombosit yüzey glikoproteinlerine, özellikle glikoprotein-IIb/IIIa ve glikoprotein-Ib'ye karşı gelişir. Bu antikolar trombosit membranına yapışarak retikuloendotelial sistemdeki Fc reseptörleri yoluyla trombosit yıkımına yol açarlar. Trombositlerin başlıca yıkım yerleri dalaktır. Periferel kan yayması ve kemik iliği bulguları normaldir (18).

Yamada ve ark (19)'nın çalışmasında immün trombositopenik purpuralı annelerin bebeklerindeki neonatal pasif immün trombositopeni risk faktörleri araştırılmıştır. Altmışaltı yenidoğanın incelendiği çalışmada neonatal pasif immün trombositopeni için tek risk faktörü gebelik öncesi yapılan splenektomi olarak bulunmuştur.

İmmun trombositopenik purpuralı hastaların tedavisinde glukokortikoid tedavisi 1 mg/kg/gün olarak başlanmalıdır. Yanıt elde edildikten sonra doz trombosit sayısı 50.000/mL üzerinde olacak şekilde tedricen azaltılmalıdır. Gebelikte glukokortikoid tedavisinin yan etkileri hipertansiyon, kilo alımı, gestasyonel diabet, osteoporoz ve psikiyatrik bozukluk ortaya çıkmasıdır (7). Fetal açıdan glukokortikoid kullanımının teratojenik etkisi yoktur ve prednizon plasenta tarafından büyük ölçüde metabolize edildiğinden fetal adrenal baskılama riski düşüktür (20).

Glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen olgularda intravenöz immunglobulin kullanımı tercih edilmektedir. İntravenöz immunglobulin 0.4 g/kg/gün dozunda 3-5 gün yada 1g/kg/gün dozlarında kullanılabilir. Tedaviye yanıt beşinci günde maksimum olmaktadır. Tedaviye yanıt değişkendir ve ortalama iki dört hafta sürmektedir (21,22). Doğumdan önce trombosit sayısını arttırmak için intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanacaksa planlanan doğum gününden on gün önce tedaviye başlanmalıdır. Tekrarlayan intravenöz immunglobulin tedavisine 1/3 hastada direnç gelişmektedir (22). Viral inaktivasyon yapılmayan intravenöz immunglobulin preparatlarında Hepatit C virus bulaşı olabilmektedir. İntravenöz immunglobulin tedavisi gören hastalarda allerjik reaksiyonlar izlenebilir ve IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilir. Aseptik menenjit ve trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (21).

İmmun trombositopenik purpura olgularında intravenöz Rh immün globulin kullanımı efektif ve daha güvenilir bir seçenek olarak sunulmaktadır. İntravenöz immün glogulin yerine intravenöz Rh immün globulin kullanımında 1:1115 sıklığında akut intravasküler hemoliz ortaya çıkabilmektedir (23). Splenektomi sonrası prednizon

kullanımına refrakter olan olgularda siklosporin kullanımı seçilebilmektedir; ancak siklosporin kullanımına bağlı %30 olguda hipertansiyon, başağrısı ve kas ağrıları gibi ciddi yan etkiler görülmektedir (24).

Medikal tedaviye yanıt vermeyen immün trombositopenik purpuralı hastalarda splenektomi %74 oranında remisyon sağlamaktadır (25,26). Splenektomi laparoskopik teknikle yapılabilir ve postoperatif dönem hastalar için daha iyi koşullarda geçmektedir (27). Medikal tedaviye refrakter immün trombositopenik purpuralı gebelerde ikinci trimesterde splenektomi yapılması önerilmiştir (28,29). Üçüncü trimesterde yapılan splenektomi sonrası erken doğum görülebilmektedir; fakat uygun seçilen olgularda splenektomi sezaryen doğum ile birlikte yapılabilir (29,30). Kliniğimizde de 28 yaşında 34 haftalık gebeliği olan ve medikal tedaviye refrakter ağır immün trombositopenik purpuralı bir hastaya sezaryen esnasında splenektomi uygulanmış ve remisyon sağlanmıştır (30). Splenektomi uygulanan hastalara pnömokok, Hemophilus ve *Neisseria meningitidis*'e karşı aşı yapılmalıdır. İmmun trombositopenik purpuralı olgularda splenektomiye yanıtta en önemli prediktif faktör yaşın kırkın altında olmasıdır (31).

KAYNAKLAR

1. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10:8-16.
2. Kosugi S, Tomiyama Y, Honda S, Kato H, Kiyoi T, Kashiwagi H. Platelet-associated anti-GPIIb-IIIa autoantibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura recognizing epitopes close to the ligand-binding site of glycoprotein (GP) IIb. *Blood* 2001;98:1819-1827.
3. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329:1463-6.
4. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80:2697-714.
5. Bartholomew JR, Bell WR, Kickler TM, Repke J. Abrupt reversal of gestational autoimmune thrombocytopenia after delivery. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34:234-6.
6. Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Store JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989; 73:943-6.
7. George JN, Woolf SH, Raqskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballen PJ. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Haemathology *Blood* 1996; 88:3-40.
8. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risk for the infant at the delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:781-8.
9. Browning J, James D. Immün trombocytopenia in pregnancy. *Fetal Med.Rev* 1990; 2:143-4.
10. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immün trombocytopenic purpura in pregnancy: A reappraisal of management. *Obstet Gynecol* 1991; 78:578-83.
11. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:731-4.

12. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherina N, Pons JC. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990; 336:979-82.
13. Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Crowley JM, Dalton ME. The role of percutaneous blood sampling in the management of immun thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn* 1995; 15:439-45.
14. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, Lockwood CJ, Lapinski R, McFarland JG. Alloimmun thrombocytopenia: Fetal and neonatal losses related to cordosynthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:475-9.
15. Christiaens GC, Helmerhorst FM. Validity of intrapartum diagnosis of fetal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:864-5.
16. Adams DM, Bussel JB, Druzin ML. Accurate intrapartum estimation of fetal platelet count by fetal scalp sample smear. *Am J Perinatol* 1994; 11:42-5.
17. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1147-50.
18. Kelton JG. The serological investigation of patients with autoimmune thrombocytopenia. *Thrombosis and Hemostasis* 1995; 74: 228-33.
19. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Kishida T, Ebina Y, Kaneuchi M. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: Incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:491-6.
20. Smith BT, Torday JS. Steroid administration in pregnant women with autoimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1982; 306:744-5.
21. Clark AL, Gall SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:241-53.
22. Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; 72:121-7.
23. Sandler SG. Intravenous Rh immune globulin for treating immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2001;8:417-20.
24. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001;114:121-5.
25. Winde G, Schmid KW, Lügeing N, Brandt B, Bens T, Bunte H. Results and prognostic factors of splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Am Coll Surg* 1996; 183:565-74.
26. Stasi R, Stipa E, Masi M. Long term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 9:436-42.
27. Stephens BJ, Justice JL, Sloon DA, Yoder JA. Elective laparoscopic splenectomy for haemathologic disorders. *Am Surg* 1997; 63:700-3.
28. Gottlieb P, Axelsson O, Bakos O, Rostad J. Splenectomy during pregnancy: an option in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:373-5.
29. Martin Jr JN, Morrison JC, Files JC. Autoimmune thrombocytopenic purpura: Current concepts and recommended practices. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:86-96.
30. Sendag F, Kazandi M, Terek MC. Splenectomy combined with cesarean section in a patient with severe immunological thrombocytopenic purpura refractory to medical therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:85-8.
31. Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carraro G, Randi ML, Luzzatto G. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:637-40.

Geliş Tarihi: 12.11.2001

Yazışma Adresi: Dr.Fatih ŞENDAĞ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
35100, Bornova, İZMİR
sendag@med.ege.edu.tr