

## OLGU SUNUMU

# Gebelik ve İmmun Trombositopenik Purpura

Murat APİ, İzzet YÜCESOY

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastahklart Hastanesi Üsküdar/İstanbul

## ÖZET

**GEBELİK VE İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA (OLGU SUNUMU)**

İmmun trombositopenik purpura trombositlerin destrüktif bir hastalığı olup bu yıkımın mekanizması immün olarak açıklanıldığından artık idiopatik yerine immün terimi kullanılmaktadır. Hastalık azalmış trombosit sayısı, trombosit ömrünün kısalması, normal veya artmış megakaryosit sayısı olan normal kemik iliği bulguları ve trombositlere karşı oluşan antikorlarla karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık kadınlarda erkeklerden üç kez daha sık görülür. Genç kadınları sık etkilediğinden, hastalığın gebelikte görülmesi nadir değildir. Bu çalışmada 28 yaşında bir immün trombositopenik purpura olgusunun gebelikte takip ve tedavisi takdim edilerek konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** İmmun trombositopenik purpura, gebelik.

## SUMMARY

**IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PREGNANCY; A CASE REPORT**

Immune thrombocytopenic purpura is a disorder in which platelet destruction occurs because of an immune mechanism and this is no longer called idiopathic thrombocytopenic purpura, but rather immune thrombocytopenic purpura. This is a syndrome characterized by decreased number of platelets, shortened platelet survival, normal bone marrow with normal or increased number of megakaryocytes, and the presence of antiplatelet immunoglobulins. This disease affects females three times as often as males. Because young adult women are most often at risk, it is not uncommon for this disease to complicate pregnancy. In this article, we presented the follow up and management of a "pregnancy complicated with immune thrombocytopenic purpura case at the age of 28 years" and reviewed the literature related to the subject.

**Key Words:** Immune thrombocytopenic purpura, pregnancy.

Trombositopeni, trombosit sayısının normalin altına düşmesi olarak tanımlanır. Fakat trombosit sayısı 50.000-75.000/mm<sup>3</sup> değerlerinin altına düşmedikçe kanama çok nadir görülür. Periferik kanda trombosit sayısının düşmesine yol açan nedenler şöyle sıralanır; trombosit yapımının azalması, anormal dağılım, trombosit kaybı ve artmış trombosit yıkımı. Trombositopeni ile gelen hastalarda bu etyolojilerin her biri tek tek göz önünde bulundurulmalıdır.

İmmun trombositopenik purpura (İTP)'da maternal immunoglobulinler trombosit yüzeyindeki antijenlere bağlanarak retiküloendotelial sistemde çabuk yıkılmalarına yola çarlar (1-4). Hastalığın insidansı 1000 doğumda yaklaşık 1-2'dir (3).

## OLGU

28 yaşında, 8 yıllık evli, ev hanımı, Sinop doğumlu, gravida: 1, para: 0. hasta bel ve kasık ağrısı ve su-

larının gelmesi nedeniyle 34. gebelik haftasında İTP, erken suları gelen gebe ve erken doğum tehdidi ön tanılarıyla Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastahklart Hastanesi riskli gebelik servisine yatırıldı. Hastanın öyküsünden, 1975 yılında 9 yaşındayken ağaçtan düşmeye bağlı epistaksisin durmaması nedeniyle götürüldüğü tıp fakültesi hastanesinde yapılan tetkiklerinde İTP tanısı konulduğu öğrenildi. Bu tanıyla prednisolon ve endoksan tedavisi başlanan hastaya tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle, splenektomi uygulandığı anlaşıldı. Operasyon öncesi trombosit sayısı 13000/mm<sup>3</sup> olan hastanın splenektomiden sonra trombosit sayısı 578.000/mm<sup>3</sup>'e yükselmiş ve bir süre daha takip edilerek 305.000/mm<sup>3</sup> trombosit sayısı ile taburcu edilmiş, bu tarihten itibaren 28 yaşında, gebeliğinin 3. ayına kadar hiçbir yakınması olmayan hasta, gebelik kontrolü için bir doktora başvurmuş. Trombosit sayısının çok düşük olduğu tespit edilmesi üzerine bir devlet hastanesinde gönderilen ve hospitalize edilen hastanın batındaki göbek üstü median eski insizyon skarı varlığından dolayı hastaya uygulanan ba-

tın ultrasonografisinde normal veya ektopik lokalizasyonda dalak dokusuna rastlanmamış. Yapılan hematolojik tetkiklerinde trombosit sayısı 5.000-50.000/mm<sup>3</sup> arasında seyretmiş. Hastaya 60 mg/gün prednisolon tedavisi uygulanmış. Obstetrik ultrasonografisinde tek canlı 16 haftalık gebelik tespit edilmiş. Kortikosteroid tedavisine rağmen trombosit sayısı istenilen düzeye getirilememesi nedeniyle sternumdan kemik iliği biopsisi alınmış. Biopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde normal yapı ve sayıda megakaryositler görülmüş. Bu sırada bir kez antitrombosit antikor bakılan hastada antikor bulunamamış. Bu bulgulara 2.5 hafta hastanede takip edilen hasta trombosit sayısı 90.000/mm<sup>3</sup> olarak evde ilaçlarını kullanmak ve kontrole gelmek üzere taburcu edilmiş. Özgeçmişinde 1975 yılında geçirdiği splenektomi dışında bir özellik yoktu. Ailevi kanama diatezi tarif etmiyordu. Sigara ve alkol alışkanlığı olmayan hasta 16. gebelik haftasından itibaren prednisolon kullanmaktaydı. Yapılan fizik muayenesinde göbek üstü median insizyon nedbesi, kortikosteroid kullanımına bağlı yağlanmada artış ve kılınmada artma dikkati çekmekteydi.

34. gebelik haftasında sularının gelmesi, bel ve kasık ağrılarının olması nedeniyle hastanemize başvuran hastanın yapılan giriş muayenesinde: servikal açıklık 1-2 cm, berrak amnion mayinin geldiği, fetal kalp sesleri pozitif ve Leopold manevrasıyla 35 haftalık gebeliğe uyan fundal yükseklik saptandı.

Kan grubu A Rh (+), Hb 12.5 g/dl, lökosit 14.000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 35.000/mm<sup>3</sup>, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı normal sınırlar içerisinde bulundu.

Hastadan servikal kültür alındı. Haftada iki kez lökosit, trombosit sayımı, kanama zamanı (KZ), pıhtılaşma zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) ile takibe alındı. Tam idrar tetkiki normal bulundu. Prednisolon dozu günlük tekrar 60 mg'a çıkarıldı. Erken morbran rüptürü nedeniyle 4x1 gr/gün ampisilin tedavisi başlandı. Kardiyotokografik izlemde uterin kontraksiyon tespit edilmedi ve non stress test (NST) reaktif olarak değerlendirildi. Vücut ısısı 36.5°C civarında ve trombosit sayısı; 19.000-48.000/mm<sup>3</sup> değerleri arasında seyretti. Lökosit sayısı 34.000/mm<sup>3</sup>'e kadar yükselirken, CRP pozitif bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 1. saatte ve 2. saatte sırasıyla 44/60-27/60 değerleri arasındaydı.

35. haftada uterus kasılmalarının başlaması nedeniyle uygun dozda parenteral tokoliz uygulanmaya başlandı. Ancak 24 saat sonra kontraksiyonlarının durdurulamaması nedeniyle yapılan pelvik muayene de servikal efasman % 75 ve dilatasyon 4 cm bulundu. Eksternal servikal ostiumdan kanla karışık amnios sıvısı gelmekteydi. Bu bulularla tokolize son verildi. Hastada mevcut İTP nedeniyle gebeliğin abdominal yoldan sonlandırılması uygun görülerek hasta sezar-

yen operasyonuna alındı. Operasyona alınmadan önceki trombosit sayısı 60.000/mm<sup>3</sup> idi. Baş prezantasyonunda, 2200 gr ağırlığında, 1. dakika 7, 5. dakika 10 Apgar skoru ile bir erkek bebek doğurtuldu. Peroperatuvar 1 ünite ve postoperatuvar 1 ünite olmak üzere toplam 2 ünite kan transfüzyonu yapıldı. Postoperatif 3. gün kortikoterapiye bağlı cilt döküntüleri ve 5. gün 38.5°C civarında febril morbidite dışında postoperatif komplikasyon olmadı. Operasyondan sonra 1 grx4/gün ampisilin tedavisi devam etti. Vücut ısısı normale döndü. Trombosit sayısının 118.000-139000/mm<sup>3</sup> civarında seyretmesi nedeniyle kortikosteroid dozu 30 mg/gün'e indirilerek devam edildi. Lohusa postoperatif 6. gününde taburcu edildi.

Hastanemiz neonatoloji bölümünde takibe alınan bebeğe ilk 5 gün 0.5 mg/kg/gün dozunda gamaglobulin uygulandı. Sepsis profilaksisi için sefotaksim, ampisilin ve amikasin üçlü antibiyoterapisi uygun pozolojide verildi. Doğduğunda trombosit sayısı 19.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 17.5 gr/dl, kan grubu A Rh (-) olan bebeğin trombosit sayısı gamaglobulin tedavisinden sonra 150.000/mm<sup>3</sup>'e yükseldi. 17. gün tekrar trombosit sayısı düşen (20.000/mm<sup>3</sup>) bebeğe 1 kür daha gamaglobulin uygulandı. Daha sonra yapılan kontrollerde 50.000-60.000/mm<sup>3</sup> seyreden trombosit sayısı (klinik bulguları yoktu) ile ve 30 günlük hospitalizasyondan sonra kontrole gelmek üzere şifa ile taburcu edildi. Anne ve bebeğin dokuz aylık kontrollerinde (ilk üç ay ayda bir ve takip eden altı ay üç ayda bir) klinik ve laboratuvar düzelme görüldü, annenin steroid tedavisi ilk kontrolde remisyona girdiğinden kesildi.

## TARTIŞMA

Birçok İTP olgusu minimal travmalar ile oluşan peteşi, ekimoz ve morluk gibi cilt kanamalarıyla karşımıza çıkar (1,3). Müköz membranlarda da kanamalar oluşabilir. Burun kanaması, gastrointestinal traktüs kanaması, üriner traktüs kanaması ve uterin kanama örnek olarak verilebilir. Ağır olgularda konjunktival ve retinal hemorajiler de rastlanır. Merkezi sinir sistemi kanamaları ise katastrofik sonlanabilir.

Anemi eşlik eden bulgu ise genellikle kan kaybına bağlıdır. Nadiren de Coomb's pozitif hemolitik anemi, altta yatan lenfoproliferatif hastalık veya sistemik lupus eritematosus'a bağlıdır. Hastalarda lökosit sayısı genellikle normaldir. Ayrıca trombositten bağımsız koagülasyon testleri de normaldir. Kan yaymasında eritrositler ve lökositler normal morfolojide olup periferde megakaryositler görülebilir. Kemik iliği ya da tamamen normaldir ya da artmış megakaryositler görülür (3).

Hastalıkta rol oynayan IgG yapısındaki antikorlar trombosit yüzeyinde antijenlere (glikoprotein Ib, IIb, illa) bağlanarak trombosit hasarına neden olurlar. Bu trombositler de retikuloendotelial sistemde sekestre olur ve destrüksiyona uğrarlar. Bu antikorlar gebelikte

daha da önem taşır, çünkü plasentada IgG molekülünün Fc parçasına karşı reseptör vardır ve IgG aktif transport ile maternal sirkülasyondan fetal sirkülasyona geçer. Bu da fetal trombositopeniye neden olur. Bebeğin morbidite ve mortalitesini yükseltir. İTP'li gebe remisyonunda bile olsa bu gebeden doğan bebek çok ciddi olarak trombositopenik olabilir. Aktif İTP'li olan veya İTP hikayesi olan gebelerin kanlarında dolaşan antitrombosit antikorlar gebeliğin izlem ve sonlandırılmasında problem olmaya devam etmektedir (6).

### TEDAVİ

İTP'nin tedavisinde kullanılan ana ilaç kortikosteroidlerdir. Trombosit sayısının  $75.000/mm^3$ 'ün altına düştüğü durumlarda steroid tedavisi gebelikte ve doğum esnasında kanama komplikasyonunu azaltır. Kortikosteroidler birçok yoldan etki ederler. Başlangıçta trombosit yüzeyindeki antikoru fikse ederler, böylece retikuloendotelial sistemde antikör ile kaplanmış trombositlerin sekestrasyonunu ve destrüksiyonunu önlemiş olurlar. Ayrıca kortikosteroidler kapiller fragilitiyi azaltır ve antikör yapımını düşürürler.

Prednison genellikle 1-2 mg/kg/gün dozunda ve bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Klinik cevap ve kanamanın kontrol altına alınması, birkaç günde ağlanırlar, ancak trombosit sayısının yükselmesi haftalar alabilir. Eğer sürekli tedavi isteniyorsa gebelikte en düşük doz uygulanmalı ve kanamalar kontrol altına alınarak trombosit sayısı  $50.000/mm^3$ 'ün üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır (4). Bu amaçla kanama zamanı monitorizasyonda kullanılabilir.

Gebelikte steroid kullanılmasının riskleri, maternal kanamanın getireceği risklerle karşılaştırıldığında ihmal edilebilir. Gebelikte steroid kullanımı maternal glukoz intoleransına, hipertansiyona, adrenal yetmezliğe ve psikoza neden olurken, fetusta intrauterin gelişme geriliği ve hayvan deneylerinde yarık dudak-damak anomalileri gibi malformasyonlara yola çıktığı bildirilmiştir.

### İMMUNGLOBULİN TEDAVİSİ

Ciddi kanamaların veya submukozal hematomların olduğu durumlarda intravenöz immunglobulin tedavisi seçilecek yöntemdir. İmmunglobulin tedavisi retikuloendotelial sistem blokajına yol açarak trombositlerin bu yolla yıkımını önlemiş olur. Trombosit seviyesi birkaç gün içinde yükselir. Bu tedavi genellikle 5 gün uygulanır (5). Bu arada steroidlerin etkinliği içinde zaman kazanılmış olur. Bu tedavi şeklinin ane için getirdiği yarar tartışmasız kabul edilse de fetus için halen etkinliği tartışmalıdır.

Gebelikte immunglobulin tedavisinin riski yoktur (3). Alerjik reaksiyona yol açabileceği göz önünde bulundurularak tedavi başlamadan önce bir test dozu verilebilir. Tüm bunlara rağmen gebelikte immunglo-

bulin tedavisi oldukça güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavi şeklidir.

### SPLENEKTOMİ

İTP'da steroid ve/veya immunglobulin tedavileri başarısız olursa veya relaps oluşursa ve trombosit sayısı bu tedaviler ile  $50.000/mm^3$ 'ün üzerine çıkarılmazsa splenektomi önerilmektedir (6,7). Dalağın çıkarılması trombositlerin yıkım alanını ortadan kaldırmak anlamına gelmektedir. Bununla birlikte trombositopeni ve getirdiği komplikasyonlar açısından fetus hala risk altındadır. Eğer splenektomi gebelikten önce yapılırsa gebelikte steroid tedavisine ihtiyaç ya hiç kalmaz ya da düşük doz yeterli olur. Splenektomiden sonra cevap ya hemen veya birkaç hafta içinde oluşur (8). Splenektomiden sonra komplet remisyon oranı % 50-80 olarak bildirilmiştir (3). Hastaların % 5'inde ise hiç yanıt alınamamıştır.

Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi çocukluk çağında splenektomi geçirilmesine rağmen gebelikte şiddetli trombositopeni gelişmesi ve kortikoterapiye rağmen persiste etmesi, bu konudaki bilgilerimizi genişletme ihtiyacını doğurmaktadır. Belki de gebeliğin bilinmeyen bir mekanizma ile sessiz İTP'yi alevlendirdiği düşünülebilir. Bu da plasentanın bir retikuloendotelial sistem organı rolü oynayıp-oynamadığı sorunu akla getirmektedir.

Gebelikte splenektomiden mümkünse kaçınmak gerekir. Çünkü maternal ve fetal mortalite riski vardır. Ancak steroid ve/veya immunglobulin tedavilerine rağmen kontrol altına alınamayan kanamalarda gebelikte splenektomi yapılabilir. Eğer mümkünse operasyon fetus viabl olduktan sonra ve gerekirse sezaryen yapılabilecek konumdayken yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. **Marcus AJ:** Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Text book of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988, pp 1042-1060.
2. **Scott JR:** Immunologic disorders in pregnancy. In Scott JR, DiSaia PJ, Hammond Cb, Spellacy WN (eds): Danforth's Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990, pp 461-93.
3. **Anderson HM:** Maternal haematologic disorders. In Creasy RK, Resnik R (eds): Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1989 pp 890-924.
4. **Karateke A, Özarpacı C, Api M:** Trombositopeni ve Gebelik. Jine koloji ve Obstetrik Bülteni 3 (4): 153-7, 1994.
5. **Fehr J, Hofmann V, Kappeler U:** Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. N Engl J Med 306: 1254-1258, 1982.
6. **Martin JN, Morrison JC:** Autoimmun thrombocytopenic purpura: Current concepts and recommended practices. Am J Obstet Gynecol 150: 86-96, 1984.
7. **Cook RL, Miller RC, Katz VL:** Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: A reappraisal of Management. Obstet Gynecol 78: 578-583, 1991.
8. **Bussel WJB:** Autoimmune thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol CUn North Am 4 (1): 179-191, 1990.