

# GEBELİK VE TROMBOSİTOPENİ

Mert KAZANDI, Volkan TURAN, İsmail Mete İTİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, İzmir

## ÖZET

**Amaç:** Gebelikte en sık görülen hematolojik komplikasyon olan trombositopeninin incelenmesi.

**Gereç ve yöntemler:** 2005-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde takip edilmiş 96 trombositopenik gebe retrospektif incelendi. Bu gebeliklerde trombositopeni tanısı, trombosit düzeyleri, takibi, gebelik sırasında hangi komplikasyonların ortaya çıktığı, doğum şekilleri ve fetusların durumları incelendi.

**Bulgular:** Toplam 96 trombositopenik gebe çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimizde hospitalize edildi. 38 hastada gestasyonel trombositopeni düşünülürken, 16 hastada immün trombositopenik purpura (İTP), 42 hasta HELLP sendromu tanısıyla izlendi. HELLP sendromu gelişen hastaların %50 'si primigravid iken, hastaların sadece %14'ü ileri yaş gebesiydi. 6 hastada sendrom postpartum dönemde gelişti. Hastalara subfasyal ve intraabdominal dren konulmasına rağmen 2 hastada hematoma sekonder relaparotomi gerçekleştirildi. İTP'li hastalar hematolog ve obstetrisyen arasında multidisipliner bir çalışmayla takip edildiler. Neonatal trombositopeni hiçbir grupta izlenmedi.

**Sonuç:** Gebelikte trombositopeni, üzerinde dikkatle durulması gereken bir bulgudur. Bir kez alınan kan örneği ile yetinilmemeli, trombositopeni olduğuna karar verebilmek için mutlak, birden çok örnekleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanı için ileri tetkikler yapılmalı ve kesin tanıya mümkün olan en kısa sürede gidilmelidir. Doğru ve hızlı davranılmadığı takdirde, gerek maternal gerekse fetal morbidite ve hatta mortalite söz konusu olabilir. Doğum şekline, hastanın genel durumuna ve trombosit sayısına göre karar verilmelidir. Genel görüş trombosit sayısının  $50.000/mm^3$  ve altında olduğu vakalarda sezaryen,  $50.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğu vakalarda obstetrik bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum tercih edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** gebelik, trombositopeni

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 247- 50*

## SUMMARY

### PREGNANCY AND THROMBOCYTOPENIA

**Objective:** The assessment of thrombocytopenia in pregnancy which is the most frequently seen hematologic complication.

**Material and methods:** We reviewed 96 thrombocytopenic pregnant women retrospectively that were followed up in the Department of Obstetrics and Gynecology in Ege University between 2005-2009. Following process of pregnancy, thrombocyte levels at the time of diagnosis, delivery types and the condition of fetuses subsequent to birth were determined.

**Results:** 96 thrombocytopenic pregnant women were hospitalized in these years because of various reasons. While 42 patients were followed up due to HELLP syndrome, ITP was established in 16 women and 38 patients were thought to correspond with gestational thrombocytopenia. Fifty percent of patients were primigravida and 14% of patients had advanced maternal age. Syndrome occurred after delivery in 6 patients. Although drains were placed subfascially and intraabdominally during cesarean, relaparotomy was performed in 2 patients because of haematoma. Neonatal

**Yazışma adresi:** Asistan Volkan Turan. 6023 sok. no: 2, D: 14 Karşıyaka, İzmir

Tel.: (0505)911 37 36

e-posta: volkanturan@yahoo.com

Alındığı tarih: 09.12.2009, revizyon sonrası alınma: 19.02.2010, kabul tarihi: 24.03.2010

*thrombocytopenia didn't appear at no time whatever.*

**Discussion:** *Thrombocytopenia is emphasized carefully during pregnancy. To make a decision about platelets, more than one blood sample should be taken. For differential diagnosis, advanced tests should be done and the clinicians should reach precise diagnose in a short time. Otherwise, maternal and fetal morbidity or mortality may occur. Patient's general condition and the number of platelets are the factors for choosing the type of delivery. If the number of platelets are under 50000/mm<sup>3</sup>, cesarean is recommended. However, if not, vaginal delivery is suggested in the absence of any complication.*

**Key words:** *pregnancy, thrombocytopenia*

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4, Pages: 247- 50*

## GİRİŞ

Trombositopeni çevre kanında trombosit sayısının 150 000/mm<sup>3</sup>'den az olması olarak tanımlanır; gebelikte görülen hemostatik anormalliklerin en sık olanıdır. Gebelik boyunca trombositopeni görülme sıklığı %6-15 civarındadır. Gebelikte gözlenen trombositopenilerin çoğunda trombosit sayısı hafif veya orta düzeyde düşüktür. Trombosit sayısının 100 000/mm<sup>3</sup>'ün altında olma sıklığı dikkate alınırsa bu oran %1 civarına inmektedir<sup>(1)</sup>. Yine gebelikte görülen trombositopenilerin çoğunu rastlantısal olarak ortaya konmuş asemptomatik olgulardan oluşan gestasyonel trombositopeni olguları oluşturmaktadır. Gestasyonel trombositopeni gebelikte gözlenen trombositopenilerin yaklaşık <sup>3</sup>/<sub>4</sub>'ünü kapsar.

**Tablo 1:** *Gebelikte görülen trombositopeniler.*

Gebeliğe özgü	Gebeliğe özgü olmayan
* Gestasyonel (insidental) trombositopeni	* İdyopatik trombositopenik (immün) purpura
* Preeklampsi	* Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom
* HELLP sendromu	* Sistemik lupus eritematozus
* Akut yağlı karaciğer	* Viral enfeksiyonlar (HIV, CMV, EBV)
* Obstetrik kaynaklı yaygın damar içi pıhtılaşması ile giden durumlar	* Antifosfolipid antikorlar
	* Obstetrik kaynaklı olmayan yaygın damar içi pıhtılaşması
	* Kemik iliğinin invazyonu
	* Nutrisyonel eksiklikler
	* İlaça bağlı trombositopeni
	* Tip 2b Von Willebrand hastalığı
	* Konjenital trombositopeniler
	* Hipersplenizm

Gebelikte gözlenen diğer önemli trombositopeni nedenleri preeklampsi ve eklampsi (HELLP sendromu dahil); otoimmün trombositopeniler (İTP başta olmak üzere otoimmün hastalıklara eşlik eden trombositopeniler), yaygın damar içi pıhtılaşması, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom (TTP/HUS) olgularıdır. Diğerleri daha nadirdir. Gebelikte belirlenen trombositopeniler gebeliğe özgü olanlar ve genel trombositopeni nedenleri olarak ayrılabilir (Tablo I). Genel bir kural olarak, asemptomatik ciddi trombositopeni durumunda, olguyu “trombositopenik” olarak tanımlamadan önce EDTA'ya bağlı yalancı trombositopeninin ekarte edilmesi gerekir; çünkü sağlıklı popülasyonda bu durum azımsanmayacak sıklıktadır (yaklaşık %0.01).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

2005-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde takip edilmiş 96 trombositopenik gebe retrospektif olarak incelendi. Bu gebeliklerin tanısı, yaşları, trombosit düzeyleri, takibi, gebelik sırasında hangi komplikasyonların ortaya çıktığı, daha önceki gebelik öyküleri, doğum şekilleri ve fetusların durumları incelendi.

## BULGULAR

Toplam 96 trombositopenik gebe çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimizde hospitalize edildi. 38 hastada gestasyonel trombositopeni düşünülürken, 16 hastada

**Tablo 2:** *Takip ettiğimiz trombositopenik hastalarda erken membran rüptürü (EMR) ve fetal gelişimin değerlendirilmesi.*

Trombositopenik gebelikler (n:96)	İntrauterin fetal ölüm	İntrauterin büyüme geriliği	Preterm EMR
HELLP sendromu (n:42)(6'sı postpartum)	6	8	3
İTP (n:16)	-	1	1
Gestasyonel Trombositopeni (n:38)	-	2	3

immün trombositopenik purpura (İTP), 42 hasta ise HELLP sendromu tanısıyla izlendi. HELLP sendromu gelişen hastaların %50'si primigravid iken, hastaların sadece %14'de ileri yaş gebeliği mevcuttu. 6 hastada sendrom postpartum dönemde gelişti (Tablo II). Hastalara sezaryen esnasında subfasyal ve intraabdominal dren konulmasına rağmen 2 hastada hematoma sekonder relaparotomi gerçekleştirildi. Hastaların trombosit sayıları tanı esnasında 23 bin ile 96 bin arasında değişiyordu. HELLP sendromlu hastaların sadece %12'si 37. gebelik haftasına ulaşabilirken, 6 intrauterin ölüm ve 8 intrauterin gelişme geriliği saptandı. Hastaların 4'ünde doğumdan önce eklampsi krizi izlenmiştir. Sendrom en erken 22. gebelik haftasında izlenmiş olup hastaların hepsine sezaryen ile doğum yaptırılmıştır. Daha önceki gebelik öykülerini incelediğimizde 9 hastanın en az iki abort yaptığı saptanmıştır. Tüm hastalara sezaryen öncesi trombosit aferez, taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu hazırlığı yapılmış, postoperatif kanama kontrolü açısından subfasyal ve intraabdominal drenler konmuş ve postpartum eklampsi açısından 24 saat magnezyum infüzyonu uygulanmıştır.

Öykü, fizik muayene bulguları, kan sayımı ve periferik yaymanın incelenmesi ile İTP ön tanısı konulabilir. Tanı için diğer trombositopeni yapan hastalıkların (kemik iliğini tutan kanserler, dalağı büyüten hastalıklar, hepatit ve benzeri) olmadığını gösterilmesi gerekir. Başka bir hastalık bulunamayan bir kişide kanda trombositler düşük iken, kemik iliğinde anormal hücreler görülmemesi ve megakaryositlerin bulunması ile İTP tanısı konur.

İTP düşünülen 16 hastanın 3'üne daha önceden splenektomi uygulanmıştır. Hastaların trombosit sayıları 6 bin ile 139 bin arasında değişmekteydi. Tedavi sürecinde 2 hastaya IVIG (intravenöz immunglobin) tedavisi verilirken diğer hastalar steroid tedavisi ile haftalık trombosit sayımı yapılarak takip edildiler. Sadece 1 hasta erken doğum yaparken hastaların %60' da sezaryen doğum yapıldı. Gebeliğe bağlı trombositopeni düşünülen 48 hastanın kanda periferik yaymaları incelendiğinde 14 hastanın aslında normal sayıda trombositlere sahip fakat trombositlerin kümeleşmiş olduğu saptandı. Bu hastalarda trombosit sayıları tanı anında 55 bin ile 135 bin arasında değişirken doğum şekline sezaryen endikasyonları dahilinde karar verildi. Neonatal trombositopeni hiçbir grupta izlenmedi.

## TARTIŞMA

Asemptomatik bir gebede, trombositopeninin saptanmasını takiben ileri tetkik imkanları kullanılarak kesin tanı konulmalıdır. Trombositopeni gebe kadınların %6 ila %8 arasında gebelik boyunca görülebilen hematolojik en sık komplikasyondur<sup>(2,3)</sup>. Gestasyonel trombositopeni en sık görülen nedendir (%75). Bizim serimizde HELLP Sendromlu hasta fazlalığını referans hastane olmamıza bağlamaktayız. Gestasyonel trombositopeni olgularında trombosit sayısı tipik olarak 70 000/mm<sup>3</sup>'ün üstündedir; olguların 2/3'ünde 130 000 ile 150 000/mm<sup>3</sup> arasındadır. Gestasyonel trombositopeninin (GT) patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelikteki fizyolojik sayılabilecek trombosit sayısındaki azalmanın bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Hemodilüsyon veya hızlanmış trombosit tüketimi olası mekanizmalardır. Bizim çalışmamızda GT hastalarının hospitalizasyonu diğer trombositopeni hastalarına nazaran az olduğundan gerçek görülme yüzdesini yansıtmamaktadır. Öte yandan bu olguları hafif idyopatik trombositopenik purpura (İTP) olgularından kesin olarak ayırt etmek güçtür. Gestasyonel trombositopeninin immünolojik bir temeli düşündürülen bazı özellikleri vardır: Bazı olgularda antitrombosit antikorlar İTP'li olgulardaki gibi pozitif bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Bununla birlikte genel olarak antitrombosit antikorlar ne İTP ne de gestasyonel trombositopeni için diagnostiktir. Bazı İTP'li olgularda trombositopeni tıpkı gestasyonel trombositopenideki gibi doğumdan sonra düzelmektedir. İTP'li olguların ancak %5-10'unda ciddi neonatal trombositopeni gelişir. Gestasyonel trombositopeni olgularında neonatal trombositopeni görülmez. Bu durum İTP'li olup trombositopenisi hafif olan annelerden doğan çocuklarda ciddi neonatal trombositopeni görülmeyen olgularla paraleldir (bununla birlikte genel olarak annenin trombositopenisinin ciddiyeti ile neonatal trombosit sayısı arasında bir paralellik olmadığı da bildirilmektedir). Ayırıcı tanıda gebe bir olguda trombositopeni saptandığında yalancı trombositopeni ekarte edildikten sonra gebelikte sık gözlenen preeklampsiye bağlı trombositopeni de akla gelmeli, sonra da İTP ve diğer trombositopeni nedenleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Fakat hafif trombositopenik bir İTP ile gestasyonel trombositopenik bazı olguları kesin olarak birbirinden ayırt etmek olası olmayabilir (bu durum pratikte bir sorun oluşturmaz çünkü hafif İTP'de de sadece gözlem

yeterlidir). Eğer trombositopeni hafif/orta düzeyde ve gebeliğin son döneminde ortaya çıktı ise, yenidoğanda trombositopeni yoksa, doğumdan sonra trombosit sayısı kendiliğinden normale dönüyorsa tanı gestasyonel trombositopeni lehinedir. Eğer trombositopeni gebeliğin daha erken dönemlerinde ortaya çıktıysa ve trombosit sayısı belirgin olarak düşükse (örneğin  $50\ 000/\text{mm}^3$ ) olası tanı İTP'dir.

IgG yapısındaki antikorların plasentayı geçebildiği göz önüne alındığında, İTP'li gebelerde endişe, bu antikorların fetal trombositopeniye yol açabileceğidir. İTP'li anneden doğan bebeklerin çoğunda (%85-90) doğumda trombosit sayısı  $50\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üstündedir; %4-5'inde trombosit sayısı  $20\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır; %3'de ciddi kanama riski vardır ve %1'den azında ciddi intrakranial kanama gözlenir. Genel olarak fetal trombosit sayısı, annenin trombosit sayısı, annedeki antitrombosit antikorlar veya annenin tedaviye yanıtı ile korelasyon göstermez bu nedenle neonatal trombositopeninin önceden tahmin edilmesi zordur. Yine de literatürde fetal trombositopeni riskinin arttığı bazı durumlar tanımlanmıştır; bunlar annenin splenektomili olması (ciddi İTP'yi yansıtır olabilir); gebelik süresince herhangi bir zamanda annenin trombosit sayısının  $50\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altında bulunması; daha önceden neonatal trombositopenili doğum öyküsüdür.

Prednisolon ya da doğuma yakın dönemde verilen IVIG'nin fetal trombositleri arttırdığına dair bir bulgu yoktur; bu nedenle tedavi yönlendirmesi sadece annenin trombositopenisi dikkate alınarak yapılmazdır<sup>(4)</sup>.

İlk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanan hemoliz, yüksek karaciğer enzim düzeyleri ve trombositopeni ile seyreden HELLP sendromunda hem maternal hem de fetal yönden komplikasyonlar iyi bilinmeli, buna göre tedbirler alınmalıdır<sup>(5)</sup>. Haram K. ve arkadaşları kortikosteroid uygulaması sonrasında normal doğum önermesine rağmen bizim kliniğimizde takip ve tedavi süreci düzensiz olup  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altında trombosit düzeyi bulunan hastalar için sezaryen tercih edilmektedir<sup>(6)</sup>.

İTP tanısına diğer hematolojik hastalıkların tanısını ekarte ettikten sonra ulaşılabilir. Bu hastalarda otoantikorların belirlenmesi amacıyla yapılan ileri tetkikler tedaviyi etkilemediğinden pek tercih edilmez. Hastaların

takibi multidisipliner bir çalışmayla tersiyer merkezlerde yürütülmelidir<sup>(7)</sup>.

Doğum şekli belirlenirken gerek annenin ve gerekse fetusun içinde bulunduğu şartlar detaylı olarak değerlendirilmelidir. Ciddi trombositopenili bir gebeye sezaryen uygulaması ağır morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir. Buna karşın travmatik bir vajinal doğum ise yenidoğanda özellikle kanama ile karakterize çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Trombosit sayısının  $50.000/\text{mm}^3$  ve altında olduğu vakalarda sezaryen,  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu vakalarda obstetrik bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum tercih edilmelidir<sup>(8,9)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy, importance, diagnosis and management. *Hamostaseologie* 2006; 26: 72-4.
2. Rath FA. Differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 80- 90.
3. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6,715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731- 4.
4. George JN, Knudtson EJ. Thrombocytopenia in pregnancy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (last literature review for version 17.1: Ocak 1, 2009; last updated Ocak 27, 2009).
5. Dreyfus M, Tissier I, Baldauf JJ, Ritter J. [HELLP syndrome. Review and update] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997; 26(1): 9- 15.
6. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Feb 26; 9: 8.
7. Dunder İ, Koç A, İşcan S, Kale A, Dökmeçi F, Kurtay G. Gebelik sırasında gelişen idiopatik trombositopenik purpura; Ankara tıp mecmuası (the journal of the faculty of medicine) 1995; 48: 277- 82.
8. Dan U Barkai G David B: Management of labor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gynecol Obstet Invest*, 1989; 27(4): 193- 6.
9. Sendag F, Kazandı M, Terek MC: Splenectomy combined with cesarean section in a patient with severe immunological thrombocytopenic purpura refractory to medical therapy. *J Obstet Gynecol Res*. 2001; 27(2): 85- 8.