

GEBELİKTE TROMBOSİTOPENİ SAPTANAN ANNELERİN BEBEKLERİNDE TROMBOSİT SAYILARI

Özgül Bulut, Zeynep İnce, Asuman Çoban

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Gebeliğinde trombositopeni saptanan annelerin bebeklerinde trombositopeni görülme oranını, anne tanılarıyla ilişkisini ve klinik özelliklerini değerlendirmek.

Materyal ve Metot: Hastanemizde 2011-2013 yılları arasında doğum yapan ve trombosit sayıları $<150.000/mm^3$ olan anne bebeklerinin demografik özellikleri, trombosit sayıları ve klinik bulguları retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Trombositopeni saptanan toplam 131 gebenin tanıları benign gestasyonel trombositopeni (n=48, %36); preeklampsi ve/veya HELLP (hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni) sendromu (n=39, %30,5), ve idiopatik trombositopenik purpura (İTP) (n=14, %10) ve diğer nedenlerdi (SLE, Bernard-Soulier sendromu, psödotrombositopeni,

pansitopeni) (n=10, %7,5). Bebeklerin 10'unda (%7,6) trombositopeni saptandı. Benign gestasyonel trombositopeni olan anne bebeklerinin 4'ünde (%8), preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan anne bebeklerinin 2'sinde (%5), İTP'li anne bebeklerinin 2'sinde (%14), diğer nedenlerin olduğu grupta ise 2 bebekte (%6,6) trombositopeni saptandı.

Sonuç: Çalışma grubumuzda İTP, preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan anne bebeklerinde trombositopeni görülme oranının yüksek olmasının yanında benign gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde de %8 oranında trombositopeni saptanmıştır. Bu bebeklerde trombositopeninin tanısı ve gerektiğinde tedavisi için yaşamın erken döneminde tam kan sayımı yapılması prognozu olumlu etkileyecektir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel trombositopeni, trombosit sayısı, yenidoğan

	İLETİŞİM İÇİN: Özgül Bulut İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Topkapı Mahallesi, 34093 Fatih/İstanbul, Türkiye ozgulbulut@yahoo.com				
	ÖB https://orcid.org/0000-0001-9939-7375		Zi https://orcid.org/0000-0002-7304-099X		AÇ https://orcid.org/0000-0001-6573-242X
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 31 / 07 / 2019 • KABUL TARİHİ: 05 / 12 / 2019				

PLATELET COUNTS OF THE INFANTS OF MOTHERS WHO HAD THROMBOCYTOPENIA DURING PREGNANCY

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of thrombocytopenia in infants whose mothers had experienced thrombocytopenia during pregnancy, and the relationship between such diagnosis and clinical features.

Material and Method: We retrospectively studied the demographic characteristics of mothers with platelet counts $<150,000/\text{mm}^3$ whose babies were born in our hospital between 2011 and 2013; their platelet counts and clinical findings were retrieved from our records.

Results: A total of 131 pregnant women were diagnosed with benign gestational thrombocytopenia ($n=48$, 36%), pre-eclampsia and/or HELLP syndrome ($n=39$, 30.5%), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ($n=14$,

10%), or other conditions (systemic lupus erythematosus, Bernard-Soulier syndrome, pseudothrombocytopenia, or pancytopenia) ($n=10$, 7.5%). Thrombocytopenia was detected in 10 (7.6%) infants; 4 (8%) of their mothers had experienced benign gestational thrombocytopenia, 2 (5%) had pre-eclampsia and/or hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome, 2 (14%) had ITP, and 2 (6.6%) had other conditions.

Conclusion: We found that the incidence of thrombocytopenia was high in infants whose mothers had experienced ITP or pre-eclampsia and/or HELLP syndrome. Also, thrombocytopenia was apparent in 8% of infants born to mothers who had experienced benign gestational thrombocytopenia. A complete blood count should be scheduled soon after birth for infants diagnosed with thrombocytopenia; this would ensure a good prognosis.

Keywords: Gestational thrombocytopenia, platelet count, newborn

GİRİŞ

Trombositopeni trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ den az olması olarak tanımlanır; gebelikte görülen en sık hematolojik anormalliklerin ikinci olanıdır. Gebelik boyunca trombositopeni görülme sıklığı %5-10 civarındadır.¹⁻³ Magannet ve Martin, trombositopeniyi şiddetine göre hafif ($100.000-150.000/\text{mm}^3$), orta ($50.000-100.000/\text{mm}^3$) ve ağır ($<50.000/\text{mm}^3$) olmak üzere üç grupta sınıflandırmıştır.⁴ Gestasyonel trombositopeni, preeklamsi / eklamsi ve HELLP sendromu (hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni) ve idiopatik trombositopenik purpura (İTP) gebelikte gözlenen trombositopenilerin en sık nedenleridir. Gebelikte gözlenen diğer önemli trombositopeni nedenleri yaygın damar içi pıhtılaşması; trombotik trombositopenik purpura/ hemolitik üremik sendrom (TTP/HUS), sistemik lupus eritematozus (SLE), viral enfeksiyonlar, miyelofibrozis gibi kemik iliği hastalıkları, beslenme ve kullanılan ilaçlar (heparin, antibiyotik, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, diüretikler), hipersplenizm ve kalıtsal trombositopeniler olarak sayılabilir.⁵ Gebelikte trombositopeni çoğu durumda selim olmasına rağmen bazen hem anne hem de bebekte ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$ olan hafif trombositopenili gebelerde prognoz daha iyidir. Genellikle orta ve şiddetli trombositopenisi olan gebelerde ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir.⁶

Çalışmamızda gebeliğinde trombositopeni saptanan anne bebeklerinde trombositopeni görülme oranı, anne tanılarıyla ilişkisi ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde 2011-2013 yılları arasında doğum yapan ve trombosit sayıları $<150.000/\text{mm}^3$ olan annelerin bebekleri dahil edildi. Hasta bilgileri Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Gebelikte trombositopeni saptanan annelerin etiyolojileri, trombosit sayıları, gebelikte trombositopeni için tedavi alıp almadıkları, bebeklerin gestasyon haftası, doğum kilosu, trombosit sayıları, fizik muayenede; sefal hematoma, peteşi, ekimoz ve mukozal kanama bulgularının olup olmadığı kaydedildi. Bebeklerde trombosit sayısının $<100.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farklılıkların araştırılmasında Pearson ki-kare testi ve independent sample t-testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Trombositopeni saptanan toplam 131 gebenin tanıları benign gestasyonel trombositopeni ($n=48$, %36);

preeklampsi ve/veya HELLP sendromu (n=39, %30,5), İTP (n=14, %10) ve diğer nedenlerdi (Sistemik lupus eritematozus, Bernard-Soulier sendromu, psödotrombositopeni, pansitopeni) (n=10, %7,5) (Tablo 1). Trombositopeni etiyojisine göre anne ve bebeklerin demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri tablo 2'de sunuldu. Gebeliğinde trombositopeni olan anne bebeklerinin toplam 10'unda (%7,6) trombositopeni saptandı. Benign gestasyonel trombositopeni olan anne bebeklerinin 4'ünde (%8), Preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan anne bebeklerinin 2'sinde (%5,1) trombositopeni saptandı. Bu bebeklerin trombosit sayıları 50000-100000/mm³ arasında idi. Fizik muayenede hiçbirinde kanama bulgusu yoktu. İTP olan anne bebeklerinin 2'sinde (%14,3) trombositopeni saptandı. Bu bebeklerden birincisinin ilk günkü tam kan sayımında trombosit sayısı 64.500/mm³ idi. Fizik muayenesinde peteşi, ekimoz ve mukozal kanama vardı. Kranial ultrasonografide (USG) kanama bulgusu yoktu. İntravenöz immünglobulin (IV Ig) tedavisi verildi. İkinci bebeğin ilk günkü tam kan sayımında trombosit sayısı 18.800/mm³ saptandı. Fizik muayenesinde ve kranial USG'de kanama bulgusu yoktu. Trombosit süspansiyonu ve IV Ig tedavisi verildi. Diğer nedenlerin olduğu grupta ise 2 bebekte (%7) trombositopeni saptandı. Trombosit sayıları 50.000-100.000/mm³ idi. Fizik muayenede özellik yoktu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda İTP, preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan anne bebeklerinde trombositopeni görülme oranının yüksek olmasının yanında benign gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde de %8 oranında trombositopeni saptanmıştır. Gestasyonel trombositopeni gebelikte en sık görülen trombositopenilerden biridir ve gebelikte gözlenen trombositopenilerin yaklaşık %75'ini oluşturur.³ Gestasyonel trombositopeninin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hemodilüsyon ve/veya hızlanmış trombosit tüketimi olası mekanizmalardır.³ Gestasyonel trombositopeni genellikle hafif trombositopeni (100.000-150.000/mm³) ile seyrederek, anne ve bebekte ciddi komplikasyonlara neden olmaz.^{3,7} Doğum sonrası 1-3 ay içinde trombosit sayısı normale döner. Ancak, gestasyonel trombositopeni bazen erken gebelikte veya çok düşük trombosit sayısı ile karşımıza çıkabilir, hatta İTP ile ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir.⁸⁻¹⁰ Çalışmamızda gestasyonel trombositopeni tanımlanan anne bebeklerinin 4 tanesinde (%8) trombositopeni saptanırken, Ruggieri ve ark.'nın çalışmasında bu oranı %7, A. Rottenstreich ve ark.'nın çalışmasında ise %10,6 olarak bildirilmiştir.^{11,12} Çalışmamızda gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinin trombosit sayıları >50.000/mm³ idi ve hiçbirinde klinik kanama bulgusu

	n=131	%
Benign gestasyonel trombositopeni	48	36
Preeklampsi ve/veya HELLP sendromu	39	30
İTP	14	11
Diğer	30	23

HELLP: hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni, İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura
Sistemik lupus eritematozus, Bernard-Soulier sendromu, psödotrombositopeni, pansitopeni

yoktu. Ruggieri ve ark.'nın çalışmasında, gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinin 2 tanesinde hafif trombositopeni ve 1 tanesinde ağır trombositopeni saptanmıştır ve klinik kanama bulgusu olmadığı belirtilmiştir.¹¹ A. Rottenstreich ve ark.'nın çalışmasında ise gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinin 5 tanesinde trombosit sayısının <50.000/mm³ ve bu bebeklerinde 2 tanesinde trombosit sayısının <20.000/mm³ saptandığı, tedavide IV Ig ve/veya trombosit süspansiyonu verildiği bildirilmiştir. Hiçbirinde klinik ciddi kanama bulgusu saptanmamıştır.¹²

İTP, trombosit membran glikoproteinlerine karşı oluşmuş otoantikolar nedeniyle meydana gelmektedir. Gebelikte izlenen tüm trombositopenilerin yaklaşık %5'ini oluşturur.¹³ Özellikle ilk trimesterde trombositopeni ile karşılaşılırsa, önceden trombositopeni öyküsü varsa, alta yatan otoimmün hastalık söz konusu ise ve trombositopeni ciddi düzeyde ise (<50.000/mm³) ayırıcı tanıda İTP öncelikli olarak düşünülmelidir.¹⁴ Anreden

	Benign gestasyonel trombositopeni (n= 48)	İTP (n=14)	Preeklampsi/ HELLP (n=39)	Diğer (n=30)
Anne yaşı ±	30 ± 6	31 ± 4	30 ± 7	29 ± 5
Parite ±	1,15 ± 0,97	1,29 ± 1,39	1,13 ± 1,47	1 ± 0,91
Anne trombosit sayısı/mm ³ ±	106897 ± 26841	87850 ± 36873	103874 ± 34155	107510 ± 38977
Gebelikte TS tedavisi, n(%)	7 (14,6)	3 (21,4)	6 (15,4)	3 (10)
Gebelikte steroid tedavisi, n(%)	1 (2,1)	2 (14,3)	1 (2,6)	-
Gestasyon yaşı, (hafta) ±	38,6 ± 1,35	38,7 ± 1,97	33,5 ± 4	37,5 ± 2,36
Doğum kilosu, (g) ±	3353 ± 497	3221 ± 694	1919 ± 811	2929 ± 711
Bebek trombosit sayısı /mm ³ ±	204395 ± 65391	188664 ± 83582	196417 ± 73209	232606 ± 77540
Bebekte trombositopeni, n(%)	4 (8)	2 (14)	2 (5)	2 (7)
Fizik muayenede patolojik bulgu*, n(%)	-	2 (14)	-	-
İntrakranial kanama, n(%)	-	-	-	-
Bebekte TS/ IV Ig tedavisi, n(%)	-	2 (14)	-	-

HELLP: hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni, İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura, TS: trombosit süspansiyonu, IV Ig: İntravenöz İmmünglobulin
± ortalama ± standart sapma
*: Fizik muayenede peteşi, ekimoz, mukozal kanama, sefal hematoma, Sistemik lupus eritematozus, Bernard-Soulier sendromu, psödotrombositopeni, pansitopeni

**GEBELİKTE
TROMBOSİTOPENİ
SAPTANAN ANNELERİN
BEBEKLERİNDE
TROMBOSİT SAYILARI**

bebeğe geçen otoantikörlerin neden olduğu yıkım sonucu yenidoğanda; purpura, ekimoz, melena ve intrakraniyal kanama gibi ciddi durumlar görülebilir.¹⁵ İTP tanısı olan anne bebeklerinde %3-5 oranında ciddi trombositopeni geliştiği, ancak intrakraniyal kanamanın %1'in altında olduğu bildirilmektedir.^{16,17} Çalışmamızda İTP tanısı olan annelerde %7 oranında ağır trombositopeni vardı. Bu anne bebeklerinin 2 (%14,5) tanesinde trombositopeni saptandı. Bu bebeklerden birinde mukozal kanama olması nedeni ile IV Ig tedavisi (1g/kg/doz), diğerinde trombosit sayısı 18.800/mm³ saptanması üzerine trombosit süspansiyonu ve IV Ig tedavisi verildi. Her iki bebekte çekilen kranial USG'de kanama bulgusu yoktu. Takiplerinde trombosit sayılarının yükseldiği (>100.000/mm³) görüldü. İTP'li anne bebeklerinde tedavi yaklaşımı trombositopeninin ciddiyetine ve klinik bulguların varlığına göre belirlenmektedir. Trombositopeni sıklıkla doğumdan sonra ilk 72 saat içinde ortaya çıkmakta ve genellikle 1 hafta içerisinde düzelmektedir.¹⁸ Tedavide sıklıkla IV Ig kullanılmaktadır. Ciddi kanama durumlarında trombosit transfüzyonu yapılabilir. Ancak antikörler nedeniyle etkin olmadığı bilinmektedir. IV Ig tedavisine rağmen trombositopenisi devam eden olgularda 2 mg/kg/gün olacak şekilde prednizolon kullanılabilir.¹⁸

Gebelikte izlenen trombositopenilerin yaklaşık %2'sini preeklampsi ve HELLP sendromu olguları

oluşturmaktadır.⁵ Prematüre doğum veya SGA öyküsü yoksa yenidoğanda trombositopeni sıklıkla görülmez. Bunun yanında hem prematürite nedenli hem de ablasyo plasenta birlikteliğine bağlı olarak artmış ölü doğum, perinatal morbidite-mortalite ve artmış maternal mortalite riski ile birliktedir.¹⁹ Çalışmamızda Preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan anne bebeklerinin 2'sinde (%5,1) trombositopeni saptandı. Hiçbirinde ciddi trombositopeni ve kanama bulgusu yoktu.

Çalışmamızda benign gestasyonel trombositopenili anne bebeklerinde trombositopeni görülme oranı yüksek olmakla beraber ciddi komplikasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak "Benign Gestasyonel Trombositopeni" maternal trombositopeninin en sık nedenidir. Ancak annede de, bebekte de "Benign Gestasyonel Trombositopeni" ile ilişkili klinik sorun beklenmez. Bununla beraber, İTP'li anne bebeklerinde ciddi trombositopeni ve/veya mukozal kanama görülme oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle trombositopenili annelerden doğan bebeklerde doğumdan sonra tam kan sayımı yapılarak neonatal trombositopeninin değerlendirilmesi, erken tanı ve ayırıcı tanı önem taşımaktadır.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379: 32-43.
2. Cohen H, O'Brien P, editors. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy; a guide to management. Springer-Verlag London 2012.
3. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017; 130: 2271- 2278.
4. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 8.
5. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 397- 402.
6. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol* 2010; 30: 38-44.
7. Win N, Rowley M, Pollard C, et al. Severe gestational (incidental) thrombocytopenia: to treat or not to treat. *Hematology* 2005; 10: 69-72.
8. Wang X, Xu Y, Luo W, et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 7561.
9. American College of obstetricians and gynecologists. Thrombocytopenia in pregnancy: practice bulletin No. 166 *Obstet Gynecol* 2016; 128: 43-53.
10. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158: 3-15.
11. Ruggeri M, Schiavotto C, Castaman G, Tassetto A, Rodeghiero F. Gestational thrombocytopenia: A prospective study. *Haematologica* 1997; 82: 341-342.
12. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, et al. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100x10⁹/L. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 75-79.
13. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
14. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 574-580.
15. Melekoğlu NA, Bay A, Aktekin EH, Yılmaz M, Sivaslı E. neonatal outcomes of pregnancy with immune thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33: 211-215.
16. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.
17. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 2014; 166: 929-935.
18. Fernandes CJ. Causes of neonatal thrombocytopenia. *Up To Date* 2015.
19. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.