

Aplastik Anemi ve Gebelik: Olgu Sunumu

Ercan Yılmaz, Ümit Korucuoğlu, Arzu Acar, Nuray Bozkurt, Aydan Biri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Gebeliği takiben aplastik anemi gelişimi nadirdir. Gebeliğe eşlik eden aplastik anemi daha da nadirdir. Gebelikte ortaya çıkan aplastik anemi anne ve fetüs açısından çeşitli riskler taşımaktadır. Annede esas olarak kanama ve sepsis görülebilirken, fetüste gelişme geriliği ve hatta intrauterin ölüm izlenebilir.

Olgu: Burada erken gebelik haftalarında tanısı konan aplastik aneminin eşlik ettiği bir gebelik sunulmaktadır.

Sonuç: Gebelik ve aplastik anemi arasındaki ilişki tartışmalı olsa da, gebeliğe aplastik aneminin eşlik etmesinin ağır bir durum olduğu üzerine tüm dünya hemfikiridir.

Anahtar Sözcükler: Aplastik anemi, gebelik, tedavi.

Aplastic anemia and pregnancy: case report

Background: The prevalence of aplastic anemia following pregnancy is rare. Pregnancy associated with aplastic anemia is fortunately more uncommon considering the significant morbidity and mortality for both mother and fetus. The risk to the mother is mainly in the form of hemorrhage and sepsis, while the fetus may suffer from growth restriction and even intrauterine death.

Case: We here present you a case of pregnancy complicated by aplastic anemia diagnosed at early gestational weeks.

Conclusion: While the relationship between pregnancy and aplastic anemia remains controversial, there is universal agreement that a pregnancy complicated by aplastic anemia is a serious condition.

Keywords: Aplastic anemia, pregnancy, treatment.

Giriş

Aplastik anemi ilk kez 1888 yılında gebe bir hastada Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Aplastik aneminin patogenezi tanımlamak ve anlamak oldukça zordur. Gebelikte birlikte gelişen aplastik aneminin insidansı oldukça nadirdir. Aplastik anemi tanısı alan hastalarda sirkülasyonda dolaşan eritrosit sayısındaki azalmaya bağlı olarak değişen oranlarda anemi tablosu oluşmaktadır. Ayrıca trombosit sayısında ve nötrofil sayılarında azalma sonucunda hastalar-

da karakteristik olarak hiposelüler kemik iliği tablosu oluşmaktadır. Aplastik anemi etyolojisinde çeşitli kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon ajanları, radyasyon, lösemi ve kalıtsal hastalıklar rol oynamaktadır. Tedavide antithymocyte globulinler ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar ve kemik iliği transplantasyonu yapılmaktadır.¹

Gebelikte plasental laktojen, eritropoietin ve estrogen sentezinin arttığı bilinmektedir. Plasental laktojenler ve eritropoietin hematopoesisi stimüle ederken, estrogenler ise kemik iliğini

baskılamaktadır. Bu bilgiler, Fleming tarafından ortaya atılan bu üç hormon arasındaki düzen-sizliğin kemik iliği hipoplazisi gelişimine neden olmasını açıklamaktadır.¹

Gebelik ve aplastik anemi arasındaki bu iliş-kiden dolayı anne ve fetus olumsuz yönde etki-lenmektedir.² Anne de hemoraji ve sepsis geli-şebilirken, fetusta anne de gelişen bu klinik so-runlardan ötürü gelişme geriliği ve hatta intra-uterin fetal ölüm izlenebilmektedir. Hemoraji ve sepsis maternal mortalitenin %90'ından so-rumlu tutulmaktadır.²

Gelişen fetal komplikasyonların çoğu mater-nal anemiye bağlanmaktadır. Maternal anemi fetal intrauterin gelişme geriliğine neden ol-makta ve maternal anemi mortaliteyi arttıran en önemli nedenin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte azalan nötrofil sayısına bağlı olarak geli-şen maternal infeksiyon sonucu gelişen koryo-ammionit, preterm eylem ve erken doğum için risk faktörü oluşturmaktadır.³ Literatürde, fetal trombositopeni, plasentamegali ve ciddi oligo-hidroamnios vakaları da bildirilmiştir. İlginç ola-rak bir olgu sunumunda, kronik anemi ve iske-miye bağlı olduğu düşünülen fetal intestinal sis-temde gangren oluşumu da bildirilmiştir.²

Biz burada erken gebelik haftasında aplastik anemi tanısı alan bir hastamızı olgu sunumu olarak tartışmayı amaçladık.

Olgu

Yirmi bir yaşında 6. gebelik haftasında gebe-lik tanısı alan hasta kliniğimize deride spontan morarma, uykuya eğilim, burun ve dişetlerinde kendiliğinden oluşan kanama şikayeti ile baş-vurdu, hasta başvurduğu anda tam kan sayımı yapıldı. Hemoglobün değeri (Hgb) 11gr/dl, lö-kosit sayısı (WBC) 2300, trombosit sayısı 16000 ve retikülosit sayısı 0.2 olarak saptandı. Hastanın anamnezinde özellik yoktu ve diğer labora-tuar testleri normal olarak saptandı. Hasta klini-ğimizin Hematoloji bölümüne danışıldı ve has-taya iliak kemikten kemik iliği biopsisi yapıldı.

Kemik iliği biopsisi aplastik anemi ile uyumlu olarak rapor edildi, hücre sayılarının ciddi ola-rak azaldığı izlendi. Antitimosit globulin test do-zunda uygulandı (ATG) (1 mg ATG, 100cc salin içinde), aplastik anemi tedavisinde 5 gün süreyle 12-18 saat arayla 150 mg/10kg dozunda kullanılır ve sürkölasyondaki eritrositlerin yüzey epi-teline bağlanarak etkisini gösterir, ve hastada alerjik reaksiyon gelişti. Bunun üzerine siklosporin 5 mg/kg/gün (total doz 300 mg) tedavisi başlandı. Hasta bu tedaviyi doğuma kadar kul-landı. Tedaviden üç ay sonra kontrol tam kan sayımı yapıldı. Hgb:11 gr/dl, WBC: 3200-3500 trombosit: 60000 ve retikülosit sayısı 0.4 olarak saptandı. Hastanın şikayetlerinde azalma oldu-ğu izlendi. Aplastik anemi ile ilgili maternal ve fetal komplikasyonlar ve riskler hastaya ve aile-sine detaylı olarak anlatıldı ve aile gebeliğin de-vamını kabul etti. Gebeliği boyunca hasta aylık tam kan sayımı ile takip edildi. Gebeliği boyunc-a hastada deride spontan morarma, dişetlerin-den ve burundan kanama, yorgunluk, infeksi-yon yada obstetrik hemoraji gibi şikayetler iz-lenmedi.

Hasta 36. gebelik haftasında uterin kontrak-siyonlarının olması nedeniyle kliniğimize baş-vurdu. Hasta kliniğimize başvurduğunda fetal monitörü normal, vital bulguları stabildi ve obs-tetrik kanaması yoktu. Hastanın ağrıları düzensiz, uterin kontraksiyonları irregülerdi. Hastanın kliniğimize geldiği anda yapılan vajinal mu-ayenesinde servikal açıklık 1 cm ve silinme %40 olarak saptandı. Uterus kontraksiyonlarını en-gellemek amacıyla tokolitik tedavi başlandı. Kansayımında Hgb:8.4gr/dl, WBC: 3000e3/dl, trombosit: 32000 ve retikülosit sayısı 0.6 olarak saptandı. Kanama faktörleri, böbrek ve karaci-ğer fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Tokolitik tedavi ile kontraksiyonları duran has-ta için toplanan obstetri, hematoloji ve anestezi bölümlerinin aldığı karar doğrultusunda has-taya ileri gebelik haftasında elektif olarak sezar-yen kararı alındı.

Hasta, 38 hafta 5 gün gebelik haftasında genel anestezi altında elektif olarak sezaryene alındı, doğum öncesi bakılan tam kan sayımında Hb: 8.2 gr/dl, WBC: 2800, trombosit sayısı: 40000 ve retikülosit 0.7 olarak saptandı. Peroperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmadı. 2800 gram, 48 cm sağlıklı kız bebek 9/10 apgarla doğurtuldu. İmmünesüpresif tedavi olan siklosporin, 5 mg/kg/gün dozunda doğumdan sonrada kullanılmaya devam edildi.

Tartışma

Aplastik anemi, altta yatan malign bir neden yada myeloproliferatif bir hastalık olmadan pansitopeni, kemik iliği hiposelülaritesi ile karakterli ciddi bir hematolojik bozukluktur.⁴ Oosterkamp ve ark.'nın yaptığı çalışmada gebeliğe bağlı olarak oluşan metabolik ürünlerin kemik iliği üzerine toksik etkilerinin olduğunu ve gebelikte beraber olan aplastik anemi olgularında gebelik terminasyonunun tek tedavi yolu olduğunu savunmuşlardır.⁵

Aplastik aneminin antenatal komplikasyonların insidansını arttırdığı bilinmektedir. Bu konuyla ilgili literatürler incelendiğinde, aplastik anemi tanısı alan gebelerde, preterm doğum oranının %12.1, intrauterin ölüm oranının %16.7, ölü doğum oranının %15.1 ve spontan düşük oranının %16.7 olduğu bildirilmektedir.^{6,7} Bununla birlikte bizim burada tartıştığımız olguda yukarıda sayılan komplikasyonların hiçbiri izlenmemiştir.

Hemoraji doğum/abortus durumlarında diğer bir tehlikedir. Sekonder hemoraji aplastik anemi tanısı alan gebelerde koagülasyon faktörlerinin eksikliğinin yanı sıra trombosit sayısında oluşan ciddi azalma sonucu oluşmaktadır.² Bununla birlikte postpartum hemoraji aplastik anemi tanısı alan gebelerde trombosit sayısında azalma yada bozulmuş fonksiyonel kapasiteleri nedeniyle oluşan önemli bir komplikasyondur. Aplastik anemi tanısı alan 7 hastalık seriden bir

hastada ve aynı şekilde 10 hastalık bir diğer seriden iki hastada postpartum dönemde acil eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerektiren kanama bildirilmiştir.^{1,2} Bizim olgumuzda kanama normal sınırlardaydı ve doğumdan sonra transfüzyon gerekli olmadı.

Aplastik anemili gebelerde gelişen maternal anemi, fetal oksijenizasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Böylelikle bu durum fetal intrauterin gelişme geriliğinden intrauterin ölüme kadar giden, fetal morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran en önemli neden olduğu kabul edilmektedir.⁸ Bizim burada tartıştığımız olgumuzda intrauterin gelişme geriliği izlenmemiştir.

Bu olgumuz, 38. gebelik haftası içinde sezaryene alındı ve 2800 gram (%10-50 persentil) kız bebek 9/10 apgarla doğurtuldu. Yenidoğan bebekte herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Literatürde doğum şekli olarak her iki yöntemi savunan yayınlar bulunmakla birlikte, geçerli olan kanı vajinal doğumun daha güvenli olduğu ve sezaryen ile doğum ancak geçerli obstetrik bir neden olduğu zaman yapılması gerektiğidir. Bizim olgumuzda, sezaryen ile doğum kararı elektif olarak verilmiştir.

Genel olarak aplastik aneminin tedavisinde temel prensip hastaya destekleyici tedavinin sunulmasıdır. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) tanımlanan en etkili tedavi şeklidir, 5 yıllık dönemde başarı oranı % 59-89 arasında değişmektedir. Bununla birlikte gebelik boyunca KİT yapılması, kullanılan yüksek doz immünesüpresif ajanların ya da radyoterapinin fetus üzerine toksik etkilerinin olması nedeniyle kontrendikedir. Bununla birlikte gebelerde antitimosit immünglobinler ya da siklosporin terapisi kullanılabilir. Tedavi için kullanılan diğer ajan olan androjenlerin etkileri net olarak aydınlatılmamıştır ve kız bebeği olan annelerde kullanıldığı zaman virilizasyona neden olduğu bilinmektedir. Kortikosteroid yada granülosit-koloni stimüle edici ajanların etkileride birbirine yakın olarak bulunmuştur.⁷

Aplastik anemi ve gebeliğin ilk tanımlandığı yıllarda Earlier yayınladığı olgu sunumunda gebelik terminasyonunun tek tedavi yolu olduğunu savunmuştur. Aitchison ve ark.'nın yayınladığı 5 vakalık olgu sunumunda ilk trimesterde ciddi aplastik anemi tanısı alan hastalarda gebelik terminasyonu ardından KİT yapılması gerektiğini savunmuşlardır.⁸

Siklosporin (300 mg/gün) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (450 mg intravenöz haftalık doz) gebelikte 20. haftadan sonra aplastik anemi tedavisinde kullanılabilir.¹ Elimizde bulunan bir çok bilgi gebelerde siklosporinin teratojenik olmadığını göstermektedir. Siklosporin doğumdan sonra en fazla sütle atılır ve bu durumun yenidoğanın büyüme ve gelişimi üzerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır.⁹

Aplastik anemi tedavisinde belki de en önemli olan destekleyici tedavinin doğru ve zamanında yapılmış olmasıdır. Destekleyici tedavi temel olarak eritrosit ve trombosit transfüzyonundan oluşmaktadır. Hemogloblin değeri 8gr/dl'nin altına ve trombosit sayısı da 20×10^9 /l'nin altına düşmediği sürece yapılması tavsiye edilmemektedir. Tekrarlayan kan transfüzyonları maternal hemogloblin değerini 8 g/dl'nin üzerinde tutarak yeterli fetal oksijenizasyonun sağlanması amaçlanmaktadır.¹⁰ Benzer test ve tedavi modaliteleri bizim hastamıza uygulandı, teşhis kemik iliği aspirasyonu ile doğrulandı. Hastamızda anti-timosit globulin (ATG) testine karşı alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine siklosporin tedavisine (5 mg/kg/gün, total doz 300 mg) başlandı. Semptomlarının gerilemesinden sonra hastamız her üç ayda tam kan sayımı ile terme kadar izlendi.

Aplastik anemi gebelikte görülen nadir bir komplikasyondur. Eğer hastalar erken gebelik

haftalarında teşhis edilir ve uygun tedaviler uygulanırsa, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, ölü doğum ve spontan abortus gibi komplikasyonlar görülmeden gebeler terme kadar sağlıklı bir şekilde takip edilebilmektedir. Bizim olgumuzda da, anestezi ve hematoloji bölümlerinin yardımlarıyla immünespresif tedavi ile aplastik anemi tanısı alan bir gebede başarılı maternal ve fetal sonuçlar aldık.

Kaynaklar

1. Choudry VP, Gupta S, Gupta M, Kashyap R. Pregnancy Associated Aplastic Anemia—A Series of 10 Cases with Review of Literature. *Hematology* 2002; 7(4): 233-8.
2. Deka D, Malhotra N, Sinha A, Banerjee N, Kashyap N. Pregnancy associated aplastic anemia: Maternal and fetal outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29 (2): 67-72.
3. Deka D, Banerjee N, Roy K, Coudhary VP, Kashyap R. Aplastic anemia during pregnancy: variable clinical course and outcome. *Eur J of Obstet Gynecol Reprod Biology* 2001; 94: 152-4.
4. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Eng J Med* 1982; 306: 645-52.
5. Oosterkamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, Vandenbroucke JP. Pregnancy and severe aplastic anemia: Causal relation or coincidence? *Br J Haematol* 1998; 103: 315-6.
6. Pavithran K, Thomas M. Pregnancy associated aplastic anemia. *J Assoc Physicians India* 1996; 4: 273-7.
7. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, Lee JW, Rha JG, Kim SP. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Obstet Gynecol* 2006; 1-6.
8. Aitchison RGM, March JCW, Hows JM, Russel NH, Gordon-Simth EC. Pregnancy associated aplastic anemia: A report of five case and review of current management. *Br J Haematol* 1989; 73: 541-5.
9. Ohba T, Yoshimura T, Araki M et al. Aplastic anemia in pregnancy: Treatment with cyclosporine and granulocyte-colony stimulating factor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 458-9.
10. Feig SA, Champlin R, Arenson E et al. Improved survival following bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Br J Haematol* 1983; 54: 509-17.