

Gebelik İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Prof.Dr. Cengiz BEYAN
TOBB ETÜ Tıp Fakültesi

Trombotik Mikroanjiopati

- Primer olarak küçük arterlerin etkilendiği trombozla karakterize hastalıklar spektrumu
 - Trombositopeni
 - Periferik yaymada eritrosit fragmentasyonu ve sıklıkla polikromazi (mikroanjiopati)
- Önemli mortalite ve morbiditeye sahip

Gebelikte TMA

- Gebelikte diğer TMA'lardan ayırım çok zor olabilir
 - Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
 - Preeklampsi veya eklampsi
 - HELLP sendromu
- APS, SLE ve DIC de trombositopeni + MAHA şeklinde başlayabilir

Gebelikte Akut TTP

- Gebelik akut TTP'yi davet eder
 - Kadınlardaki TTP olgularının %5-10'undan sorumlu
- TTP kadınlarda daha yaygın
 - TTP'li olguların en az yarısı çocuk doğurma çağında meydana gelir

Gebelikte FVIII, VWF, ADAMTS13

- FVIII ve VWF gebeliğin ilk yarısında paralel biçimde artar
 - VWF'deki artış gebeliğin ileri aşamalarında daha da fazla
 - Postpartum 6 haftadan sonra normal düzeyler
- VWF ve ADAMTS13 arasında ters yönlü bir ilişki
 - Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADAMTS13 aktivitesinde azalma
 - Postpartum dönemin sonuna kadar devam eder
 - Östrojenin sebep olduğu hormonal etki ADAMTS13 düzeylerini azaltır

Gebelikte Akut TTP

- Akkiz olarak gelişen antikor ilişkili TTP
- Gebelikte beliren geç başlangıçlı konjenital TTP
- Konjenital TTP
 - ADAMTS13'e karşı inhibitör/antikor olmaksızın ADAMTS13 aktivitesinin $<5\%$ olması
- Akkiz TTP
 - ADAMTS13'e karşı inhibitör/antikor varlığı ile birlikte ADAMTS13 aktivitesinin $<10\%$ olması

Gebelikte Konjenital TTP

- İlk kez gebelikte/postpartum periyotta akut TTP beliren kadınların %66'sı
 - Gebelik TTP'yi davet eden tek faktör
- Konjenital TTP sıklığı muhtemelen düşük hesaplanmakta
- Gebelikte trombositopeni gelişen olguların %5 kadarı konjenital TTP

Gebelikte Konjenital TTP

- Patolojik olarak değerlendirilmeyen anemi ve sıklıkla gestasyonel veya immün trombositopeni düzeylerinde gözlenen trombositopeni varlığı önemli
- Ciddi baş ağrıları veya migren mevcudiyeti, depresyon veya önceki gebeliklerde düşük veya gelişme gerilikli çocuk doğurulmuş olması
- Trombosit sayısı hızlı bir şekilde düşebilir, preeklampsi özellikleri belirebilir
- Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/l$ ise tekrarlı PY, LDH ve eğer gerekli ise ADAMTS13 aktivitesi

Gebelikte Akut TTP

- Konjenital ve akkiz TTP'nin klinik tabloları benzer
- İntrauterin fetüs ölümü en sık ikinci trimesterde
- Nörolojik semptomlar, troponin düzeylerinde yükselme ve renal yetmezlik her iki TTP tipinde de meydana gelir

Gebelikte Atipik HUS

- Gebelikte ABY'nin birçok sebebi var
- Renal tutulum preeklampsi gibi diğer gebelik ilişkili mikroanjiopatilerde görülebilir
- Atipik HUS nadir
 - Gebelikte olguların büyük çoğunluğu postpartum dönemde
 - Aile öyküsü olabilir
 - Olguların üçte ikisinde klinik seyir ciddi
 - Artmış düşük ve preeklampsi riski var

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

- Maternal ve perinatal mortalite yüksek
- 5:100.000 doğum
- Klasik olarak üçüncü trimesterde
- Genellikle ilk gebelikleri etkiler
- Klinik başlangıç spesifik değil
 - Baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma (%70), sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede ağrı (%50)
- Hastalığın ilerlemesi hızlı
 - Karaciğer yetmezliği ve ensefalopati
- İkiz ve üçüz gebelik riski artmış

Swansea Kriterleri

- Kusma
- Karın ağrısı
- Polidipsi/Poliüri
- Ensefalopati
- Bilirubin yüksekliği (>14 mikromol)
- Hipoglisemi (<4 milimol)
- Hiperürisemi (>340 mikromol)
- Lökositoz (>11 x10⁹/l)
- Asit veya ultrasonografide parlak karaciğer
- Transaminaz yüksekliği (AST veya ALT >42 iu/l)
- Amonyakta yükselme (>47 mikromol)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >150 mikromol)
- Koagulopati (PT >14 saniye veya APTT >34 saniye)
- Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanma

Başka bir neden olmaksızın bu özelliklerin altı veya daha fazlasının varlığı

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

- Tanı klinik özellikler ile desteklenir
 - Karakteristik mikroveziküler yağlanma gösteren karaciğer biyopsisi ile konur
 - Genellikle karaciğer biyopsisi yapmak mümkün olmaz
- Lökositoz ve PY'de normoblastların eşlik ettiği trombositopeni
- DIC delili vardır
- Üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, ALP, amonyak düzeyleri yüksek, hipoglisemi var

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

- Mitokondrial disfonksiyonun sonucu
 - Uzun zincirli 3-hidroksiasil-CoA dehidrogenaz (LCHAD) enzim eksikliği
 - Mitokondriyal yağ asidi beta oksidasyonunun bir hastalığı
- AFLP gelişen kadınların beşte birinde LCHAD-eksik fetüs
- Doğumda yenidoğanın bu yağ asidi oksidasyonu hastalığı için taranması hayat kurtarıcı
 - Sonraki gebelikler için genetik danışma

Pre-eklampsia

- Pre-eklampsia ve HELLP gebelik trombositopenilerinin %20'si
 - Doğum sonrası 3-5 gün içinde normale döner
- Dört saat ara ile en az iki ayrı ölçümde $\geq 140/\geq 90$ mmHg yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri (idrarla atılım 24 saatte $\geq 0,3$ g)
 - Hafif (140-149/90-99 mmHg), orta (150-159/100-109 mmHg), ciddi ($\geq 160/\geq 110$ mmHg)

Pre-eklampsi

- Sistemik endotel disfonksiyonunda plasental hipoperfüzyon
- Tüm gebeliklerin %34'ü
- İlk gebeliklerde daha yaygın
- Gebeliğin 24. haftasından önce nadir
- Baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, bulantı /kusma, yüz, el ve ayaklarda ani şişme, fetal hareketlerde azalma
- Hipertansiyon, proteinüri, ödem, klonus, hepatomegali, epigastrik hassasiyet, papil ödemi
- Trombositopeni, MAHA, kreatinin ve ürik asitte artma

Pre-eklampsi

- Pre-eklampsi doğum için bir belirteç
 - Artmış ciddi preeklampsi, hepatik rüptür, DIC, nekroz riski
- Yüksek perinatal morbidite ve mortalite
 - Maternal endikasyonlar için de prematür doğum gerekebilir
- Ciddi preeklampsi %2-12 olguda HELLP sendromu ile komplike
- Renal yetmezlik, konvülsiyonlar ve koagülasyon sistemi anormallikleri diğer komplikasyonlar

HELLP Sendromu

- Bir trombotik mikroanjiopati
- Endotel hücre hasarı, fibrin depolanması, trombosit aktivasyonu ve tüketimi, karaciğer içi kanama ve nekroz odakları, hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni
- Altta yatan sebep bilinmemekte
- Gebelikte tüm canlı doğumların %0,017-0,085'inde
- Maternal mortalite %3-4
- Fetal mortalite prematüriteye bağlı olarak %25
- Postpartum dönemde görülebilir, klasik olarak ikinci ve üçüncü trimesterde

HELLP Sendromu

- Üst abdominal ağrı ve hassasiyet, bulantı, kusma, halsizlik, baş ağrısı, nadiren sarılık
- Klinik ve laboratuvar özellikler tanısal değil
 - Bilirubin genellikle yükselmez
 - Aminotransferazlar 20 kata kadar yükselebilir
- Trombositopeninin derecesine göre sınıflanır:
HELLP 1 (trombosit $\leq 50 \times 10^9/l$), HELLP 2 ($50-100 \times 10^9/l$), HELLP 3 ($100-150 \times 10^9/l$)
- DIC, plasental ayrılma, akut böbrek hasarı, akciğer ödemi, bazen karaciğer yetmezliği
- Hepatik rüptür nadir, akut gelişir, ölümcül

HELLP Sendromu

- ADAMTS13 aktivitesi orta derecede azalmış (medyan %31, %12-43)
- ADAMTS13'e karşı inhibitör veya antikor bulunmaz
- VWF düzeyleri daha yüksek

Tanısal Değerlendirme

Gebelikte TMA için Klinik Değerlendirme

- Karın ağrısı P-E/HELLP sendromu, AFLP'de yaygın
 - İntestinal iskemiye bağlı olarak TTP'de de
- Hipertansiyon P-E ve aHUS'ün belirgin özellikleri
 - Gebelikte görülen tüm TMA'larda gözlenebilir
- Hemodiyaliz gerektiren akut böbrek hasarı TTP'de nadir, daha çok aHUS'ü destekler

Gebelikte TMA için Klinik Değerlendirme

- P-E veya HELLP sendromu doğum sonrası 48 saat içinde düzelmezse TTP düşünülmeli
- Trombosit sayısı özellikle $<50 \times 10^9/l$ olan P-E veya HELLP sendromunda PY, hemoliz testleri, LDH ölçümü yapılmalı

Gebelikte TMA Özellikleri

	P-E	HELLP	TTP	HUS	AFLP
MAHA	+	+	++	+	+/-
Trombositopeni	+	+	+++	++	+
Koagulopati	+/-	+/-	-	+/-	++
Hipertansiyon	+++	+	+/-	++	+
Abdominal semptomlar	+/-	+++	+	+	++
Renal yetmezlik	+/-	+/-	++	+++	+
Nörolojik semptomlar	++	+/-	+++	+/-	+/-

Tedavi

Gebelikte Akut TMA Tedavisi

- Fetüs iyi, doğum zamanı beklenebilir ise anneye ait durumlar esas alınarak
- Primer karar
 - Doğumun TMA'nın remisyonuna eşlik edip etmeyeceği (P-E, HELLP)
 - Plazma değişiminin doğumu takiben iyileşmeyi davet edip etmeyeceği
 - Multiorgan disfonksiyonu ve ölüm riski olup olmadığı

Gebelikte Akut TMA Tedavisi

- Trombosit sayısı $<75 \times 10^9/l$, özellikle $<50 \times 10^9/l$ ise TTP düşünülmeli
- LDH'da artış yararlı bir parametre
- Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/l$, MAHA, nörolojik bulgular ve renal yetmezlik bulunan kadınlar TTP tanısı ekarte edilene kadar terapötik plazmaferez ile tedavi edilmeli
- ADAMTS13 aktivitesi $<10\%$ ise tanısal
 - Plazmafereze beklenmeksizin başlanmalı

Gebelikte Akut TTP Spesifik Tedavisi

- Ana tedavi şekli plazmaferez
 - Eğer aferez gecikecek ise plazma infüzyonu düşünülmeli
- Anti-ADAMTS13 antikoru ekarte edilene kadar steroid kullanılabilir
- Rituksimab ciddi veya dirençli hastalık, annenin yaşamının tehdit altında olduğu acil durumlar için rezervde tutulmalı

Gebelikte Akut TTP Spesifik Tedavisi

- Tedavinin gidişatı gebelik dönemine bağlı
- Plazma tedavisi ihtiyaç oldukça doğuma kadar düzenli aralıklar ile verilebilir
- Plazma tedavisi ardışık trombosit sayıları ve akkiz hastalık ADAMTS13 aktivitelerine göre
 - Konjenital hastalıkta haftalık plazma infüzyonları

Gebelikte Akut TTP Spesifik Tedavisi

- Doğuma acil ihtiyaç duyuluyor ise genellikle sezaryen yapılmakta
 - Zaman var ise sezaryen öncesi yoğun plazmaferez göz önünde bulundurulmalı
- Akkiz TTP'de plazmaferez sonrası yüksek dozda metilprednizolon verilebilir
- Trombosit transfüzyonlarından kaçınılmalı
 - Ciddi trombositopenide doğum sonrası emniyetli plazmaferez uygulanabilmesi için

Gebelikte aHUS'ün Spesifik Tedavisi

- Destek yaklaşımları
 - Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu
 - Kan basıncı kontrolü
 - Diyaliz
- Akut TMA denildiğinde plazmafereze başlanmalı
- ADAMTS13 TTP'yi desteklemediği zaman seçkin tedavi ekulizumab
 - Kapsüllü organizmalara karşı antibiyotik profilaksisi ve aşılama gerekli

Gebelikte Pre-eklampsinin Spesifik Tedavisi

- Tanı kesin ise plasental ayrılma ve eklampsi riski arttığından yatırılmalı
- Hipertansiyonun kontrolü, iv magnezyum sülfat, fetüsün takibi ve gebelik haftası 34-36 haftadan küçük gebelerde steroid
- Kesin tedavi doğum
 - Hematolojik değerler doğum sonrası 48 saatte düzelir
 - Düzelmez ise TTP tanısı ve plazmaferez tedavisi düşünülmeli

Gebelikte HELLP'in Spesifik Tedavisi

- Kortikosteroidler maternal mortalite ve morbidite veya perinatal/infant ölümü riskini azaltmıyor
 - Trombosit sayısı düzelir
 - Class I HELLP sendromunda daha yararlı
- P-E için kan basıncının kontrolü, magnezyum sülfat kullanımı
- Class I HELLP sendromlu veya klinik hastalığın ilerlediği gözlenen kadınlarda plazmaferez?
 - Bazı olgular TTP
 - AST/LDH oranı HELLP/TTP ayırımında yararsız

Gebelikte AFLP'nin Spesifik Tedavisi

- Erken doğum zorunlu
- Destekleyici yaklaşımlar
 - Diyaliz, hipoglisemi için destek, koagulopatinin düzeltilmesi
- Plazmaferez sağkalımı düzeltebilir
 - ✓ Multiorgan disfonksiyonunda düzelme
 - ✓ Renal perfüzyonda düzelme
 - ✓ Koagülasyon defektlerinde düzelme
 - ✓ Karaciğer disfonksiyonunda düzelme
 - ✓ Remisyon oranları %95'e kadar
 - Mortalite plazmaferez ile %17, destekleyici yaklaşım ile %81

İzleyen Gebeliklere Yaklaşım

İzleyen Gebeliklerde TTP

- İzleyen gebelikte TTP relapsı riski
 - Gebelik için kontrendikasyon değil
 - ✓ Yakından uzman izlemi olmalı (hematolog + perinatolog)
- Düzenli olarak fetüs gelişimi kontrolü ve uterin arter Doppler izlemleri yapılmalı

İzleyen Gebeliklerde Konjenital TTP

- İzleyen gebeliklerde relaps riski
 - Gebelik esnasında elektif plazma tedavisi
 - ✓ Trombosit sayısına göre ayarlanmalı
 - 1-2 haftada bir plazma tedavisi yeterli
- Özellikle gebeliğin son döneminde plazmaferez gerekli olabilir
- Doğum maksimum 37 haftalık gebelikte yapılmalı
 - Doğum sancısının indüklenmesi ve vajinal doğum
- Gebelik boyunca düşük dozda aspirin
- Profilaktik DMAH yüksek tromboz riski olan kadınlarda

İzleyen Gebeliklerde Akkiz TTP

- Relapsı belirlemek zor
- Gebeliğin başlangıcında ADAMTS13 aktivitesi faydalı bir prognostik belirteç
- Eğer gebeliğin başlangıcında ADAMTS13 aktivitesi düşükse relapsı önleme amaçlı elektif tedavi verilmeli
 - Elektif amaçlı haftada bir plazmaferez tatbiki
- Azatiopürin ile immünsupresyon steroid kullanımının sınırlandığı durumlarda seçenek

İzleyen Gebeliklerde Akkiz TTP

- Gebeliğin başlangıcında normal ADAMTS13 aktiviteli ise
 - Normal rutin laboratuvar parametreleri izlenmeli
 - Gebelik boyunca ADAMTS13 aktivitesi ve anti-ADAMTS13 antikor düzeylerine bakılmalı
 - ✓ Aylık olarak, en azından her trimesterde
 - Tam kan sayımları en azından aylık olarak izlenmeli
- ADAMTS13 aktivitesinin $< \%10$ düşmesi elektif plazmaferez tedavisi gerektirir

İzleyen Gebeliklerde aHUS

- Gebelik öncesi danışılmalı, gebelik boyunca multidisipliner yaklaşım
 - Kan basıncının, renal fonksiyonun ve hematolojik parametrelerin yakından izlemi
 - Fetüsün büyümesi ve uterin arter Doppler değerlendirmeleri
- aHUS öyküsü olan kadınlar düşük veya intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik komplikasyonlar yönünden risk altında

İzleyen Gebeliklerde aHUS

- Gebelik teyit edilir edilmez antihipertansif tedavi değiştirilmeli
 - Antihipertansif tedavi almayanlarda kan basıncının sıkı izlemi, gerekirse tedavi
- aHUS'lu olgularda tedavi gerekli ise kreatinin düzeyleri ile birlikte protein-kreatinin oranları da izlenmeli

İzleyen Gebeliklerde aHUS

- Ekulizumab gebelikte ve süt veren annelerde uygun
- Tedavi kararı bireyselleştirilmeli
 - Kompleman inhibitör tedaviyi en azından ikinci trimesterde başlamak muhtemelen uygun
 - ✓ Postpartum dönemin sonuna kadar kullanılmalı

İzleyen Gebeliklerde P-E/HELLP Sendromu

- İzleyen gebeliklerde P-E riski
 - Önceki doğumun 37 haftadan, hatta 34 haftadan önce olması
 - Plasental ayrılma gözlenmesi
 - Yaşın 35 üzeri olması
 - Kronik hipertansiyon varlığı
- Nüks riski %14-50
- P-E nüksü artmış maternal ve fetal morbiditeye eşlik eder
- Rekürren HELLP sendromu riski %0,2
- Önceki gebeliğinde HT olan kadınlar 12 haftadan doğuma kadar günde 75 mg aspirin almalı

İzleyen Gebeliklerde AFLP

- Nüks riski %70'lere kadar
 - Yağ asidi oksidasyonunda gösterilebilir defekt olup olmaması ile ilişkili
- Fetüsün LCHAD eksik olduğu gebeliklerde annede AFLP veya HELLP sendromu
 - LCHAD eksik olmayan fetüste gebelik normal

Sonuç

- Gebelikte TMA'lar arasında ayırım zor
 - Doğru tanı, uygun yaklaşım kritik önem taşır
- Primer karar doğumla TMA'nın remisyonu girip girmediğine göre verilmeli
 - TTP veya aHUS ekarte edilemiyor ise plazmaferenze acilen başlanmalı
- Önceki TTP atağı sonraki gebelikler için bir kontrendikasyon değil
 - İzleyen gebeliklerde yaklaşım multidisipliner olmalı