GEBELİK VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Prof. Dr. Rıza MADAZLI

İstanbul
Tıp Kitabevleri

GEBELİK VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Prof. Dr. Rıza MADAZLI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İSTANBUL TIP KİTABEVLERİ

Bahar, Ege ve Emre Madazlı'ya...

YAZARLAR

Prof. Dr. Rıza MADAZLI
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Didem KAYMAK
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Melih TÜTÜNCÜ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Doç. Dr. Uğur UYGUNOĞLU
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aksel SİVA
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Verda ALPAY
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mert SAVRUN
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hazal ERDEM
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.Fehmi TABAK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif Göknur TOPÇU
Kaçkar Devlet Hastanesi

Prof. Dr. Engin ORAL
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hasan TURAN
İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Fuat DEMİRKIRAN
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ebru Alıcı DAVUTOĞLU
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1 Maternal Mortalite, Sistemik Hastalıklar 1
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 2 Kalp Hastalıkları 5
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 3 Diyabetes Mellitus 35
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 4 Tiroid Hastalıkları 59
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 5 Hipofiz, Adrenal ve Paratiroid Hastalıkları 79
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 6 Hematolojik Hastalıklar 97
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 7 Tromboembolik Hastalıklar 125
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 8 Romatizma Hastalıkları 141
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 9 Böbrek Hastalıkları 165
Uzm. Dr. Didem Kaymak, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 10 Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 205
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 11 Karaciğer, Safra Sistemi ve Pankreas Hastalıkları 221
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 12 Nörolojik Hastalıklar 241
Uzm. Dr. Melih Tütüncü, Doç. Dr. Uğur Uygunoğlu, Prof. Dr. Aksel Siva

Bölüm 13 Psikiyatrik Hastalıklar 279
Uzm. Dr. Verda Alpay, Prof. Dr. Mert Savrun

Bölüm 14 Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlar: Bakteriyal 303
Prof.Dr.Rıza Madazlı

Bölüm 15 Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlar: Viral.....327
Uzm. Dr. Hazal Erdem, Prof. Dr. Fehmi Tabak

Bölüm 16 Solunum Sistemi Hastalıkları 353
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 17 Cilt Hastalıkları 367
Uzm. Dr. Didem Kaymak, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 18 Jinekolojik Hastalıklar 385
Uzm. Dr. Elif Göknur Topçu, Prof. Dr. Engin Oral

Bölüm 19 Jinekolojik Kanserler 443
Uzm. Dr. Hasan Turan, Prof. Dr. Fuat Demirkıran

Bölüm 20 Diğer Kanser Hastalıkları 463
Doç. Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 21 Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı 485
Prof. Dr. Rıza Madazlı, Uzm. Dr. Didem Kaymak

Dizin 519

BÖLÜM 1

MATERNAL MORTALİTE, SİSTEMİK HASTALIKLAR

Prof Dr Rıza MADAZLI

Anne ölümleri kadın, ailesi, sağlık hizmetini verenler ve toplum için bir trajedidir. Çocuk doğurmak ve türün devamını sağlamak için yola çıkmış doğurganlık yaşındaki genç bir kadının ölümü kabullenilmesi zor bir durumdur. Maternal ve infant mortalite oranları ülkelerin anne-çocuk sağlığı sistemlerinin ve gelişmişlik düzeylerinin önemli bir göstergesidir ve anne ölümleri bir toplum sağlığı sorunudur. Aslında ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ürettikleri paradan daha çok, sağlık hizmetlerindeki başarıları, hizmetlerin topluma yaygın bir şekilde sunulması ve dolayısıyla sosyal bir devlet olmaları ile ilişkilidir.

Maternal mortalite, gebelik sırasında veya doğum sonrası 42 gün içinde, gebeliğin süresi ve lokalizasyonundan bağımsız olarak, gebeliğe veya tedavisine bağlı veya gebeliğin ağırlaştırdığı koşullar nedeniyle oluşan, rastlantısal veya kazare olmayan anne ölümleri olarak tanımlanmaktadır.[1] Geç anne ölümü, direk veya indirek obstetrik nedenler ile doğum sonrası 42 gün ile 1 yıl içinde olan ölümlerdir.[1,2] Direk maternal mortalite, gebelik, doğum veya postpartum dönemde direk olarak obstetrik nedenlere bağlı olarak gelişen ölümler (tromboz, preeklampsi ve genital enfeksiyonlar bu gruba dahildir), indirek maternal mortalite ise gebeliğe eşlik eden (diyabet, kalp hastalığı, enfeksiyonlar vb) veya gebelikte ortaya çıkan hastalıkların gebeliğin fizyolojik değişikliklerinden dolayı ağırlaşması neticesinde gerçekleşen anne ölümleridir.[1,2] Gebelikle ilişkili ölüm ise, gebelik veya doğum sonrası 42 gün içinde herhangi bir nedene bağlı olarak (kaza ve rastlantısal dahil) oluşan ölümlerdir.[1,2] Maternal mortalite ile ilişkili istatistiksel tanımlamalar Tablo 1'de belirtildi.

Maternal morbidite, kadının sağlığı veya iyilik halini etkileyen, gebelik veya doğum ile ilişkili ve/veya ağırlaşan herhangi bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır.[3] Maternal morbidite, basit kusma, kaşıntı, ve psikolojik sorunlardan, yaşamı tehdit eden sağlık problemlerine kadar uzanan geniş bir spektrum oluşturur. Tanımlamanın genişliğinden dolayı gebelikteki sıklığını belirlemek de güçtür. Ağır maternal morbidite "near miss" "ölümden kılpayı kurtuluş" olarak tanımlanmakta ve gebelik, doğum veya doğum sonrası 42 gün içinde ölümden kılpayı kurtulan olguları ifade etmektedir.[4] Her bir maternal mortaliteye karşılık yaklaşık 100 "near miss" olgusunun olduğu kabul edilmektedir.[5] Bu kadınların bir kısmında yaşam boyu sağlık sorunları devam etmektedir.

Tablo 1 • Maternal mortalite ile ilişkili istatistiksel tanımlamalar

1- Anne ölüm oranı (Maternal mortality ratio) (MMRatio)= $\frac{\text{Anne ölüm sayısı}}{\text{Canlı doğum}} \times 100\,000$

Canlı doğum sayısı başına anne ölümlerinin 100 000'de olarak ifadesi

2- Anne ölüm hızı (Maternal mortality rate) (MMRate) = $\frac{\text{Anne ölüm sayısı}}{\text{15-49 yaş arası kadın sayısı}} \times 1000$

Doğurganlık çağındaki kadınlarda anne ölüm riskinin göstergesidir, 1000'de olarak ifade edilir.

3- Ölümlerin oranı (PMFD)= $\frac{\text{Anne ölüm sayısı}}{\text{15-49 yaş arası kadın ölüm sayısı}}$

Doğurganlık çağındaki kadınlarda anne ölümlerinin, aynı yaş grubundaki tüm kadın ölümlerine oranının göstergesidir.

4- Yaşam boyu anne ölüm riski (life time risk of maternal death) (LTR) = 35 x MMRate
35 yıllık doğurganlık süresi içinde gebelikle ilgili ölüm riskinin göstergesidir.

Dünyada 2017 yılında yaklaşık 295 000 (%95CI, 270-340 000) anne ölümü gerçekleşmiştir (günde 808 anne ölümü demektir) ve maternal mortalite oranı 100 000 canlı doğumda 211 (%95CI, 199-243) olarak bildirilmektedir.[6] Dünyada 2017 yılında yaşam boyu maternal mortalite riski (LMR) 190'da 1, doğurganlık çağında ölen kadınlarda gebeliğe bağlı ölüm oranı da % 9.2 (%95CI, 8.7- 10.6) olarak bildirilmektedir.[6] En az gelişmiş ülkelerde maternal mortalite oranı 100 000 canlı doğumda 415 (%95CI, 396 - 477), Kuzey Amerika'da 18 (%95CI, 16 - 20) ve Avrupa'da 10 (%95CI, 9 - 11)' dur.[6] Türkiye'de 2017 yılında yüz bin canlı doğumda anne ölüm oranı 14,6 olarak bildirildi.[7] En az gelişmiş ülkelerde yaşam boyu maternal mortalite riski (LMR) 36'da 1 iken Avrupa'da 6500'de 1'dir.[6] Dünyada maternal mortalite oranı 2017 yılında 2000 yılına kıyasla %35 oranında azalmıştır.[6]

Dünyadaki anne ölümlerinin nedenlerinin değerlendirildiği WHO çalışmasında, anne ölümlerinin %73'ünün direk obstetrik nedenlerden, %27'sinde ise eşlik eden hastalıklara bağlı indirek nedenlerden kaynaklandığı belirlendi.[8] Ölüm nedenleri olarak, %27'sinde kanama, %14'ünde preeklampsi, %11'inde puerperal sepsis, %8'inde abortus komplikasyonları, %3'ünde emboli, %3'ünde zor doğum ve %7'sinde diğer direk nedenler olduğu saptandı.[8] Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kanama, preeklampsi ve sepsis başlıca anne ölüm nedenleri olarak ön plana

çıkmaktadır.[8] Gelişmiş ülkelerde ise indirek maternal mortalite nedenleri ağırlık kazanmaktadır.[9] İngiltere'de 2013 ile 2015 yıllarındaki anne ölümlerinin yaklaşık %75'inin kalp hastalığı, epilepsi, otoimmün hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları, intihar ve obezite gibi indirek nedenlerden kaynaklandığı bildirildi.[10] Ülkemizde de 2005 yılında anne ölümlerinin %79'u direk nedenlere bağlıyken, 2015 yılında bu oran %50'ye düşmüştür.[11] Ülkemizde indirek ölüm nedenleri olarak da kardiyovasküler hastalıklar (%24), enfeksiyonlar (%10) ve serebrovasküler hastalıklar (%6) ön sıradadır.[11]

Gebelik ve Sistemik Hastalıklar

Gebellik ve sistemik hastalıklar iki yönlü değerlendirilmelidir; gebeliğin sistemik hastalık üzerine etkisi ve sistemik hastalığın gebelik ve sonuçları üzerine olan etkileri. Gebelikte tüm vücut sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler kişide mevcut olan hastalık üzerine etki eder. Gebelik çoğu medikal problemin ağırlaşmasına neden olur. Gebelik öncesi kadında mevcut hastalığın bilinmesi son derece önemlidir. Gebelik öncesi danışma, özellikle sistemik hastalığı olan kadınların uygun koşullarda gebe kalmalarını sağlamak, tedavilerini düzenlemek, olası riskleri değerlendirmek ve gebelik takibini planlamak açısından son derece önemlidir. Gebelik ve sistemik hastalıkların yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Anne ve çocuk açısından hedeflenen amaçlara ulaşabilmek için hastalığı ilgilendiren branş hekimleriyle birlikte ve bir ekip anlayışı içinde gebeliklerin planlanması ve takibi yapılmalıdır.

Gebelikte sistemik hastalıkların ve medikal problemlerin sıklığı modern tıptaki ilerlemeler, yaşam biçimindeki değişiklikler ve kadınların daha ileri yaşlarda gebe kalmayı tercih etmelerinden dolayı artmaktadır. Gebe kalma yaşı ilerledikçe kadınlarda medikal problemlerin olma olasılığı da artmaktadır. Ayrıca ileri anne yaşı, gestasyonel diyabet ve tromboemboli gibi komplikasyonların da artmasına neden olmaktadır. Tıptaki ilerlemeler ciddi sağlık sorunları olan kadınların da gebe kalabilmelerine olanak sağlamaktadır. Ancak bu durum gebelikle ilişkili riskleri de barındırmaktadır. Maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından gebeliğe eşlik eden sistemik hastalıklar sorumludur. Özellikle gelişmiş ülkelerde indirek maternal mortalite nedenleri ön plana çıkmaktadır. Maternal ve perinatal olumsuzlukları en aza indirebilmek amacıyla pek çok organizasyon gebelik ve ilgili sistemik hastalığın takip ve yönetimine yönelik kılavuzlar oluşturmuştur.

Kadın doğum hekimlerinin gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler konusunda bilgili olması gerekir. Gebeliğin kadındaki mevcut medikal problem üzerine yapacağı olumsuz etkileri bilmelidir. Sistemik hastalığı olan gebelere ilgili branş hekimleriyle birlikte multidisipliner yaklaşmalıdır. Olası riskler açısından uyanık olmalı ve gerektiğinde üst merkezlere sevk etmelidir. Souç olarak, kadın doğum hekimlerinin gebelik ve sistemik hastalıkların takibi ve yönetimi konusunda yeterli bilgi birikimine sahip olmaları gerekir.

Kaynaklar

1- WHO (World Health Organization) (2010) ICD-10: International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision, Vol. 2, Instruction Manual. Geneva: WHO.

2- Alkema L, Chou D, Hogan D, et al.(2016) Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Lancet, 387:462–474.

3- Firoz T, Chou D, von Dadelszen P et al. (2013) Measuring maternal health: focus on maternal morbidity. Bull World Health Organ, 91:794–6.

4- World Health Organization (2018) DoRHaR. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications:The WHO near-miss approach for maternal health. 2011 (cited June 1, 2018). Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/en/.

5- Metz T, Silver RM (2019) Maternal Mortality. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 852- 861

6- WHO, UNICEF, UNFPA, et al. (2019) Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7- TC Sağlık Bakanlığı (2018) Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 Haber Bülteni. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara

8- Say L, Chou A, Gemmill A, et al. (2014) Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health, 2:e323–e333.

9- Lewis G, Morroni C, Jauniaux ERM (2021) Maternal Mortality: A Global Perspective. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 800- 811

10- Knight M, Nair M, Tuffnell D, et al. (2017) Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013–15. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford.

11- TC Sağlık Bakanlığı (2018) Anne Ölümleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Ankara

BÖLÜM 2

KALP HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Gebeliklerin %1-4'ünde annede kalp hastalığı vardır.[1] Gebelik kardiyovasküler sistem üzerine önemli bir yük getirir.[2] Gebeliğe maternal kalp hastalığının eşlik etmesi anne ve çocuk açısından risklidir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de indirek anne ölümlerinin başında kalp hastalıkları gelmektedir.[3,4] Maternal kalp hastalıkları anne ölümlerinin %10-25, obstetrik nedenli yoğun bakım yatışlarının ise %15'inden sorumludur.[5] Kalp hastalıkları perinatal mortalite ve morbiditenin de önemli bir nedenidir.[2] Fetal gelişim kısıtlılığı, fetal kayıp ve prematürite oranları artar.[6] Maternal siyanoz, ağır kalp hastalığı, antikoagulan kullanımı, sol kalp obstrüksiyonu olan lezyonlar, sigara kullanımı ve çoğul gebeliklerde perinatal komplikasyonlar daha yüksektir.[7] Gebelikte kalp hastalıklarının sayısı başlıca iki nedenden dolayı artmaktadır; konjenital kalp hastalığı olan kadınlar daha fazla oranda gebe kalabilmektedir ve gebelik yaşının ileri yaşlara uzaması gebelik ve kalp hastalığı olgularının sayısını arttırmaktadır. Konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, ritim bozukluklukları ve iskemik kalp hastalıkları gebeliğe eşlik eden kalp hastalıklarıdır. Gebelikte kalp hastalıklarının erken tanısı, risk skorlamalarının yapılması, multdisipliner yaklaşım ile uygun yönetimleri anne ve fetus açısından amaçlanan hedeflere ulaşmak için elzemdir.

– Gebelikte Hemodinamik Değişiklikler

Gebelikte meydana genel hemodinamik değişiklikler Tablo 1'de gösterildi. Gebelikte anne ve gelişen fetusun gereksinimlerini karşılamak üzere önemli hemodinamik değişiklikler olur. Bu değişiklikler 5-8. gebelik haftasından itibaren başlar, 2.trimester sonlarına doğru tepe noktasına ulaşır.[2] Total kan hacmi 1. trimesterden itibaren artmaya başlar, artış 30.hafta dolaylarında %50'lere varır ve doğuma kadar bu düzeyde devam eder.[8] Gebelikte artan steroid hormonlar, renin aktivitesi, aldosteron seviyeleri, atrial natriüretik faktör, human plasental laktojen ve diğer peptidler plazma hacmindeki artışın nedenleridir.[3] Kalp atım hızı gebeliğin başından itibaren artmaya başlayarak doğuma yakın dakikada 10-20 atım yükselir.[3] Kan basıncı 1. ve 2. trimesterde hafifçe düşer, 3. trimesterde normale döner.[2] Kan basıncındaki düşüş periferik vaskuler rezistansdaki azalma, uterus kan akımındaki artma ve plasentanın oluşturduğu arteriovenöz şanta bağlıdır.[2] Kalp debisi (Kardiyak output-CO) kalbin dakikada pompaladığı kan miktarını ifade

eder ve kalbin atım hızı ile atım hacminin (Storoke volüme (SV)- herbir ventriküler kasılmasında pompalanan kan miktarı) çarpımıdır (CO=HR xSV). Kalp debisi gebeliğin başından itibaren artmaya başlar, 20-26. haftalar arasında artış %30-45 seviyelerine varır ve doğuma kadar bu düzeyde devam eder.[9] Kalp debisindeki bu artış gebeliğin ilk yarısında başlıca atım hacmindeki artışa (atım hacmi 32.gebelik haftasından sonra azalır), ikinci yarısında ise atım hızındaki artışa bağlıdır.[2]

Doğum eylemi ve erken postpartum dönem akut hemodinamik değişikliklerin olduğu dönemlerdir. Doğum eyleminde ağrı ve endişeyle birlikte kalp atım hızı artar, katekolamin salınımı kan basıncında ve kalbin önündeki yükte artışa neden olur.[2] Her bir uterus kasılması genel dolaşıma 400-500 mL kanının geçişine neden olarak, kalp debisinde ilave %50 daha fazla artışa neden olur.[2] Doğum sonrası da vena kava inferior üzerindeki baskının kalkması ile venöz dönüşün artması ve plasentanın ayrılması sonrası yaklaşık 500 ml kanın ototransfüzyonu neticesinde kalbin yükü daha da artar.[3] Gebelikte ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler doğum sonrası 2-6 hafta arasında gebelik öncesi durumuna döner.[2] Dolayısıyla gebelikte ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler kalbin yükünü arttırmaktadır. Doğum eylemi ve doğum sonrası dönemler oluşturdukları akut hemodinamik değişikliklerden dolayı özellikle riskli dönemlerdir.

Tablo 1 • Gebelikte meydana gelen hemodinamik değişiklikler

	Gebelik	İntrapartum	Erken Postpartum
Kan hacmi	↑ %35–50	↑	↑
Plazma hacmi	↑ %40–45	↑	↑
Kalp hızı	↑ %15–20	↑	≈
Periferik vasküler direnç	↓ %15- 20	↑	↓
Kan basıncı	↓ 1.2.trim,↑ 3.trim	↑	↓
Atım hacmi	↑ %30	↑	↓
Kalp debisi	↑ %30–50	↑	↑
Santral venöz basınç	≈	≈	↑
Pulmoner vasküler direnç	↓ %15		
Pulmoner arteriyel basınç	≈		
Bazal oksijen kullanımı	↑	↑	↓
Sistolik üfürüm	2/6		

– Gebelikte Kalp Hastalığı Tanısı

Gebelikte meydana gelen hemodinamik değişiklikler sonucu oluşan şikayet ve bulgular, kalp hastalıkları şikayet ve bulgularına benzerdir. Gebelerin çoğunda nefes darlığı, yorgunluk, efor dispnesi, taşikardi, periferik ödem ve alt ekstremitede venöz staz bulguları vardır. Bu bulgulara kalp hastalıklarında da rastlanır. Dolayısıyla, gebelikte kalp hastalığı tanısını koymak güçtür. Bilinen kalp hastalığı olanlarda da bulgu ve şikayetlerdeki artışın gebelikten veya mevcut hastalığın ağırlaşmasından kaynaklandığının ayrımı güçtür. Buna karşılık gebelikte kalp hastalığının erken tanısı ve uygun yönetimi maternal mortaliteyi azaltmak için öncelikli koşuldur.[10]

İstirahat halinde kalp atım hızının dakikada 100'ün üzerinde veya 50'nin altında olması, juguler venöz basıncın artması veya akciğerlerde rallerin duyulması kalp hastalığı lehine bulgulardır.[11] Kalp debisi ve kapaklardan kan akımının artışına bağlı olarak gebelerde 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm duyulabilir, ancak 3/6 ve üzerindelki sistolik üfürümler ve herhangi bir diyastolik üfürüm kalp hastalığı açısından tetkik edilmesi gereken durumlardır.[11] Gebelikte aort ve mitral yetmezliğe bağlı üfürümler azalırken (periferik vasküler direnç azaldığından), mitral ve aortik stenoza bağlı üfürümler ise artar.[11] Asimetrik ve ayakların kaldırılması ile azalmayan alt ekstremitelerdeki ödemler de kalp hastalıkları açısından değerlendirilmelidir.

Gebelikte kardiyak tanı metodlarında da değişiklikler oluşabilir. Elektrokardiyografi (EKG)'de nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar oluşabilir.[11] Aritmilerin belirlenmesi amacıyla Holter kullanılabilir. Yapısal kalp sorunlarının tespiti için ekokardiyografi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak kullanılan ultrasonografik ölçümler değişeceğinden, gebeliğe özgü normogramların kullanılması uygundur.[11] Gebelikte MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) güvenle kullanılabilir. Gerekli olduğu durumlarda akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi de annenin hayati riski dikkate alarak uygulanabilir.[9] Kardiyak katerizasyon fetusun alacağı ışın açısından daha riskli olduğundan çok gerekli değilse yapılmamalıdır.[11]

– Gebelikte Kardiyovasküler Risklerin Belirlenmesi

Kalp hastalığı olan gebelerin fonksiyonel durumları New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflama sistemine göre belirlenmektedir (Tablo 2).[5] Kalp hastası gebeler, maternal aritmi, kalp yetmezliği, senkop, ani ölüm, perinatal mortalite ve morbiditede artış gibi risklere sahiptir.[2] Kalp hastası gebelerde risklerin doğru ve objektif olarak belirlenmesi gebelerin doğru bilgilendirilmesine ve takiplerinin uygun yapılmasına olanak sağlar. Kalp hastalığı ve gebelik olgularında risk belirlemeye yönelik 3 skorlama sistemi kullanılmaktadır; CARPREG, ZAHARA ve modifiye World Health Organization (WHO) skorlama sistemleri.[12,13,14]

Tablo 2 • Kalp hastalıklarının New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflama sistemine göre sınıflandırılması	
Evre I	Fiziksel aktivitede sınırlanma yok. Efor ile nefes darlığı, çarpıntı,anjina yok
Evre II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahat halinde semptom yok,günlük işlerini yapabiliyor, efor ile nefes darlığı ve çarpıntı var
Evre III	Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlanma var. İstirahat halinde semptom yok, günlük işlerini yapamıyor. Hafif efor ile nefes darlığı ve çarpıntı var
Evre IV	Ortopneik, istirahat halinde de nefes darlığı ve çarpıntı var

CARPREG (CARdiac Disease in PREGnancy) skorlama sistemi konjenital veya edinsel kalp hastalığı olan 562 gebenin sonuçlarına göre oluşturulmuştur.[12] Risk öngörüsünde kullanılan parametreler: a-gebelik öncesi kalp sorunu öyküsü (kalp yetmezliği, iskemik atak veya felç) b- NYHA fonksiyonel sınıf II'nin üzerinde olması veya siyanoz varlığı c- mitral kapak alanının 2 cm^2 ve aortik kapak alanının 1.52 cm^2 altında olması d- Pik sol ventrikül outflow trakt gradientinin 30mm Hg üzerinde olması e-Ventriküler sistolik fonksiyonun azalması, ejeksiyon fraksionunun %40'ın altına düşmesi (Tablo 3). ZAHARA (Zwangerschap bij vrouwen meteen Aangeboren HARtAfwijking-II, Pregnancy in Women With Congenital Heart Disease II) skorlama sistemi ise 1302 konjenital kalp hastalığı olan gebenin verilerine göre belirlendi.[13] Özellikleri ve kullanılan prognostik faktörler Tablo 3'de belirtildi. Modifiye WHO skorlama sistemi ise daha çok kalp hastalığının tanısına göre gebeleri 4 sınıfa ayırır, sınıf I ve II düşük, III ve IV ise yüksek riskli grupları ifade eder (Tablo 4).[14] Risk skorlama sistemleri kalp hastası gebelerin risklerininin belirlenmesinde etkilidir. Ancak unutulmamalıdır ki, gebelik süresince ortaya çıkan ilave sorunlar risklerin ağırlaşmasına neden olabilir. Kalp hastalıklarının maternal mortalite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olanları Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 3 • Gebelikte kalp hastalıklarının CARPRERG ve ZAHARA sistemine gore risk skorlaması

CARPREG Sistemi		ZAHARA Sistemi	
1. Öykü (1 puan) Kalp yetmezliği, Gecici iskemik atak Serebrovaküler atak, Aritmi 2. NYHA evre >II veya siyanoz (1 puan) 3. Mitral kapak alanı <2 cm^2 (1 puan) 4. Aort kapak alanı <1.5 cm^2 (1 puan) 5. Sol ventrikül çıkış gradient >30 mm Hg (1 puan) 6. Ejeksiyon fraksiyon <%40 (1 puan)		1. Aritmi öyküsü (1.5 puan) 2. Gebelik öncesi tedavi görmesi (1.5 puan) 3. NYHA evre >II (0.75 puan) 4. Sol kalp obstrüksiyon (pik gradient>50 mm Hg veya aort kapak alanı <1.0 cm^2 (2.5 puan) 5. Atroventriküler kapak regürjitasyonu (orta,ağır) (0.75 puan) 6. Pulmoner kapak regürjitasyonu (orta,ağır) (0.75 puan) 7. Mekanik kapak (4.25 puan) 8. Siyanotik kalp hastalığı (1.0 puan)	
CARPREG Puan	Kardiyak komplikasyon (%)	ZAHARA Puan	Kardiyak komplikasyon (%)
0	5	0-0.5	2.9
1	27	0.51-1.50	7.5
2	75	1.51-2.50	17.5
		≥3.51	70

Tablo 4 • Gebelikte kalp hastalıklarının Modifiye WHO skorlama sistemine göre risk skorlaması
Sınıf I (Maternal morbidite hafif artış var veya hiç yok) 1. Hafif pulmoner valv stenozu 2. Patent Ductus Arteriozus (PDA) 3. Mitral valv prolapsusu hafif yetmezlik 4. Cerrahi onarım uygulanmış atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), PDA, pulmoner venöz dönüş anomalileri 5. İzole atriyal ve ventriküler ektopik atım
Sınıf II (Maternal mortalitede hafif, morbiditede orta derece artış) 1. Onarılmamış ASD, VSD 2. Cerrahi onarım uygulanmış Fallot tetralojisi 3. Aritmiler 4. Hafif sol ventrikül disfonksiyonu 5. Hipertrofik kardiyomiyopati 6. Marfan sendromu, aort dilatasyonu yok 7. Biküspit aortik kapak, aort çapı <45 mm 8. Cerrahi onarım yapılmış aort koarktasyonu 9. Kalp transplantasyonu
Sınıf III (Maternal mortalitede ciddi, morbiditede ağır artış) 1. Mekanik kalp kapak protezleri 2. Sistemik sağ ventrikül 3. Fontan dolaşımı 4. Cerrahi onarım yapılmamış siyonatik kalp hastalıkları 5. Kompleks kalp anomalileri 6. Marfan sendromu, aort dilatasyonu 40–45 mm 7. Bikuspid aortik kapak, aort çapı 45–50 mm
Sınıf IV (Gebelik önerilmeyen veya kontraendike) 1. Pulmoner hipertansiyon 2. Ağır sol ventrikül disfonksiyonu 3. Geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati ve kalıcı sol ventrikül disfonksiyonu 4. Ağır mitral stenoz 5. Ağır aort stenozu 6. Marfan sendromu, aort dilatasyonu >45 mm 7. Biküspit aortik kapak, aort çapı >50 mm 8. Ağır cerrahi onarımı yapılmamış aort koarktasyonu 9. Ağır sistemik ventriküler disfonksiyon (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30)

Tablo 5 • Kalp hastalıklarının maternal mortalite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olanları
Grup 1: Düşük Riskli Grup (Mortalite<% 1) Atriyal septal defekt Ventriküler septal defekt Patent duktus arteriosus Mitral stenoz: NYHA evre I ve II Mitral prolapsus Aort yetmezliği: NYHA evre I ve II Asemptomatik aort stenozu (EF>%50) Pulmoner/triküspit kapak hastalığı Opere Fallot tetralojisi Tedavi edilmiş ve kardiyak sorun kalmamış asiyanotik konjenital kalp hastalığı Bioprostatik kapak
Grup 2: Orta derecede risk (Mortalite % 5-15) 2A Mitral stenoz: NYHA sınıf III ve IV Aort stenozu Kapak tutulumu olmayan aort koarktasyonu Cerrahi onarım yapılmanış Fallot tetralojisi Geçirilmiş miyokard enfaktüsü Marfan sendromu aort kökü normal 2B Mitral stenoz atriyal fibrilasyon Mekanik kalp kapağı
Grup 3: Yüksek derecede risk (Mortalite %25-50) Pulmoner hipertansiyon Eisenmenger sendromu Kapak tutulumu olan aort koarktasyonu Marfan sendromu aort kökü dilatasyonu Peripartum kardiyomiyopati ve sol ventrikül disfonksiyonu

– Genel Yaklaşım

Kalp hastalığı olan gebeliklerin takibi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Özellikle orta ve yüksek riskli (WHO III, IV kategori) gebeliklerin perinatalog, kardiyalog ve anestezistten oluşan kardio-obstetrik ekibiyle takip edilmesi ve bu tip sistemlerin kurulması amaçlanan hedeflere ulaşmak için gereklidir.[15] Gebelik öncesi danışma önemlidir. Maternal mortalitenin çok yüksek olduğu ağır pulmoner hipertansiyon, dilate kardiyomiyopati, ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olduğu ventrikül disfonksiyonu, ağır aort ve mitral kapak darlıkları ve aort kökü dilatasyonun 4cm üzerinde olduğu Marfan sendromu gibi durumlarda gebeliklerin çok riskli olduğu konusunda bilgi verilmeli ve belki de gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir.[3] Ağır mitral, aort ve pulmoner darlık, siyanoz ile birlikte Ebstein anomalisi, sağ ventrikül dilatasyonu ile birlikte pulmoner yetersizlik ve aort dilatasyonunun 4.5 cm üzerinde olduğu Marfan sendromu olgularında gebe kalmadan önce kalp patolojilerinin cerrahi yaklaşımla düzeltilmesinin daha yerinde olacağı kabul edilmektedir.[16] Risk skorlamasının yapılarak gebeliği planlayan kadının bilgilendirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi açılarından da prekonsepsiyonel danışma önemlidir. Gebelik takiplerinin sıklığı kalp hastalığının ağırlığına göre ayarlanmalı ve her muayenede fonksiyonel durumu değerlendirilmelidir. Kaç merdiven çıkabildiği, sırtüstü düz yatabildiği, çarpıntısı, nefes darlığı, efor ile göğüs ağrısı sorgulanmalıdır. Kalp hastalığının ağırlığına göre fiziksel aktivite kısıtlanmalı, bazı durumlarda yatak istirahati önerilmelidir. Kalp hastalığını ağırlaştıracak enfeksiyonlar ve anemiyi önlemek amacıyla asemptomatik bakteriüri taraması ve demir takviyesi yapılması uygundur. Fetus gelişimi ve iyilik hali de yakından takip edilmelidir. Konjenital kalp hastalığı olan gebelerin fetuslarında kalp anomalisi riski %1'lerden %4-6'lara yükselir, dolayısıyla fetal ekokardiyografi ile fetusların da kalplerinin değerlendirilmesi gerekir.[2] Doğum yöntemi de multidisipliner yaklaşım ile belirlenmelidir. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) enfektif endokardit proflaksisi için vaginal veya sezaryen ile doğum sonrası rutin proflaktik antibiyotik uygulamasını önermemektedir.[17] Prostatik kalp kapağı olanlar, enfektif endokardit öyküsü olanlar, konjenital kalp anomalisi onarımında prostatik materyal kullanılanlar ve siyanotik kalp anomalisi olanlarda endokardit proflaksisi önerilmektedir. [17] Proflaktik amaçla amoksilin (2 gr oral), ampisilin (2gr oral, iv veya im) veya vankomisin kullanımı önerilmektedir.[18]

Valvuler Kalp Hastalıkları

Valvuler kalp hastalıkları (VKH) kalp kapakçıklarının hastalıklarıdır. Kapak hastalıklarının tipleri ve etiyolojileri Tablo 6'da belirtildi. Kalp kapaklarındaki sorunlar edinsel veya konjenital olabilir. Edinsel kalp kapakçık problemlerinin nedeni romatizmal kalp hastalıklarıdır (RKH). A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu RKH yol açar. Steptokok enfeksiyonunun neden olduğu romatizmal ateşten yıllar sonra kalp kapaklarında hasar oluşur. Streptokoklara karşı oluşan antikorların kalp kapakçıklarına hasar verdiği kabul edilmektedir.[19] Streptokok faranjiti geçiren çocukların yaklaşık %5-6'sında kalp kapakları hasar görmektedir.[19] Streptokok enfeksiyonlarının önlenmesi, erken tanısı ve uygun tedavisi kalp kapakçıklarının hasar görmesini en-

geller. A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu farenjitler gelişmiş ülkelerde nadir gözlendiği ve oluştuğunda da uygun tedavi edildiklerinden gelişmiş ülkelerde RKH'na az rastlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise kalp hastalığı ve gebelik olgularının %90'nını RKH oluşturur.[19] Kliniğimizde yaptığımız çalışmada da maternal kalp hastalığı olgularımızın %87'sinin RKH olduğu gözlendi.[20] Romatizmal kapak hasarları genellikle birkaç kapağı birden ilgilendirir. RKH'da en sık mitral stenoz gözlenir, ikinci sıklıkta da mitral stenoz ve aort yetmezliği bir aradadır.[3] Saf mitral yetmezlik veya mitral tutulum olmadan tek başına aort kapak hastalığı çoğunlukla romatizmal değildir.

Gebelikte kalp kapakçıklarında fizyolojik değişiklikler olur. Aort mitral ve trikuspit kapakların çapları hafif genişler.[21] Gebelerin mitral, triküspit ve pulmoner kapaklarında sırasıyla %28, %94 ve %94'ünde hafif derecelerde yetmezlik oluşur.[21] Kalpte kapak hastalığı olan kişilerde gebelik kalbin yükünü artırır. Gebelikte stenotik lezyonlar yetersizliklerden ve sol-taraflı lezyonlar da sağ-taraflılardan daha fazla risk taşır.[22] Avrupada en sık gözlenen kapak hastalıkları mitral (%63) ve aortik (%23) kapak lezyonlarıdır.[2] Kapak hastalıklarının anne ve fetus açısından yüksek ve düşük riskli olanları Tablo 7'de sunuldu.

Tablo 6 • Valvuler kalp hastalıklarının etyolojileri
Aort kapak lezyonları Konjenital biküspit kapak Romatizmal kapak hastalığı Bağ doku hastalıkları Marfan, Ehlers Dahlos, Turner sendromu Protez kapaklar İnfektif endokardit
Mitral kapak lezyonları Konjenital valvuler stenoz Mitral valv prolapsusu Romatizmal kapak hastalığı İnfektif endokardit Protez kapaklar Hipertrofik kardiyomiyopati
Pulmoner kapak lezyonları Konjenital pulmoner stenoz; Noonan sendromu, Fallot tetralojisi operasyon sonrası Pulmoner yetmezlik Protez kapaklar

Tablo 7 • Düşük ve yüksek riskli kapak hastalıkları
Düşük Risk Hafif aort stenozu (ejeksiyon fraksiyonu > %45) Aort ve mitral yetmezlik, asemptomatik veya semptomları hafif Mitral kapak prolapsusu Hafif mitral stenoz Orta hafif pulmoner stenoz
Yüksek risk Ağır aort stenozu Aort veya mitral yetmezlik, NYHA evre III, IV Semptomatik mitral stenoz, NYHA evre III, IV Ağır sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%40) Pulmoner hipertansiyon Marfan sendromu

Mitral Stenoz

Mitral stenoz (MS) çok büyük oranda romatizmal ateşe bağlıdır, %1'den daha az oranda ise neden konjenital anomaliler veya endokardittir.[22] Dünyada gebelikte en sık karşılaşılan kalp hastalığı romatizmal kökenli mitral stenozdur ve kalp kaynaklı maternal mortalitenin de birinci sırasında yer alır.[23] Normal mitral kapak alanı 4-5 cm^2 dir.[2] Mitral kapak alanının 1 cm^2 altında olması ağır, 1-1.5 cm^2 arasında olması orta ve 1,5-2,0 cm^2 arasında olması hafif MS olarak kabul edilmektedir.[22] Mitral kapakta daralma diyastolde sol atriumdan sol ventrikule kan akımında zorluğa neden olur. Gebelikte kan hacmindeki artış, kalbe dönen kan miktarında artışa ve bu da Starling mekanizması ile kalbin pompaladığı kanda (kalp debisi, CO) artışa neden olur. Mitral darlık durumunda, sol atriumdan kan geçişi azaldığından, sol atriumda genişleme ve pulmoner dolaşımda konjesyon olur ve kalp debisi yeterince arttırılamaz. Gebelikte ortaya çıkan taşikardi de diyastolde ventriküllerin dolum zamanını azalttığı için CO daha da azalır. Sol atrium dilatasyonu ve kasların gerilmesi ayrıca atriyal fibrilasyon, tromboz ve sistemik embolizasyona da yol açabilir.[2] MS'un klinik bulguları yorgunluk, efor dispnesi, sol atrium ve sağ ventrikülün genişlemesi, kardiyak apekste duyulan diyastolik üfürüm ve pulmoner hipertansiyondur.[3] Kapak alanı 2.5 cm^2 altında efor ile, 1.5 cm^2 altında ise istirahat halinde de semptomlar ortaya çıkar.[2] MS'lu kadınların uzun-dönem prognozlarının geçirdikleri gebelikler ile değişmediği gösterilmiştir.[24]

– Maternal ve Perinatal Riskler

Gebelik, MS'lu kişilerde kliniğin ağırlaşmasına neden olur. Gebelik öncesi asemptomatik olan olgular gebelikte semptomatik hale gelebilir.[25] Gebelikte olguların fonksiyonel kapasitelerinde %43 oranında hafif ve %30 oranında orta-ağır derecede azalma olur.[25] Semptomlar genellikle kalbin yükünün en fazla arttığı 2.trimester sonlarında ortaya çıkar.[25] Efor ile ortaya çıkan dispne, paroksismal nokturnal dispne, pulmoner ödem, hemoptizi, sağ kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli ve ölüm olabilir.[2,3,25] Darlığın ve hastalığın şiddetine bağlı olarak maternal komplikasyonlar artar. Ağır mitral stenozu olan (WHO IV kategori) olgularda gebelik kontraendikedir.[3] Ducas ve ark'nın 12 çalışmayı içeren ve 646 kalp hastalığı ve gebelik olgusunun değerlendirildiği meta-analizlerinde; ağır MS'lu gebelerde maternal mortalite, pulmoner ödem, yeni/tekrarlayan aritmi oranlarını sırasıyla %3 (95% CI, %0 - %6), %37 (%23–%51) ve %16 (%1–%25) olarak bildirdiler.[26] Orta derecede MS olan gebelerde de maternal mortalite, pulmoner ödem, yeni/tekrarlayan aritmi oranları sırasıyla %1 (95% CI, %0 - %2), %18 (%2–%33) ve %5 (%1–%9) olarak bildirildi.[26] Ağır ve orta derecede MS'un perinatal sonuçlar üzerine de olumsuz etkisi vardır.[25] Ducas ve ark'nın meta-analizlerinde ölü doğum, neonatal ölüm ve erken doğum oranlarını ağır MS gebelerde sırasıyla %4 (%1–%7), %2 (%0–%4), %18 (%7–%29) ve orta MS gebelerde ölü doğum ve erken doğum oranlarını ise sırasıyla %2 (%1–%4) ve %10 (%2–%17) olarak bildirdiler.[26]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Gebelik öncesi danışma risklerin belirlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. EKG ve eko ile kapakçığın durumu, sol atriumda genişleme, sağ ventrikül hipertirofisi ve pulmoner hipertansiyon değerlendirilmelidir.[22] Semptomatik ve pulmoner hipertansiyonu (sistolik pulmoner arter basıncı > 50 mm Hg) olan orta ve ağır MS olgularına gebe kalmadan önce lezyonlarının tedavisi önerilmelidir.[27]

Gebelik Takibi; Özellikle orta ve ağır MS olguları yakından takip edilmelidir. Kardiyak açıdan kısa sürede yetmezliğe girebilirler. Pulmoner ödem, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır. Düzgün aralıklarla kardiyolog tarafından değerlendirilmeli ve 4-6 haftada bir kalp ekosu yapılmalıdır. Fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır. Fetus gelişimi ve iyilik hali de yakından takip edilmelidir.

Tedavi ve İlaçlar; Gebelikte semptomatik MS tedavisinde ana amaç sol atrium basıncını düşürmektir. Kalp atım hızını azaltarak diyastol dolum zamanını uzatmak amacıyla beta-blokör ilaçlar kullanılabilir.[28] Kalbin yükünü azaltmak amacıyla zorunlu kalınırsa diüretikler de kullanılabilir. Medikal tedavi ile başarı sağlanmayan ağır stenoz durumlarında, perkutanoz balon valvuloplasti uygulanabilir ve başarı şansı da yüksektir.[27] Atriyal fibrilasyon tedavisinde quinidine ve procainamide kullanılır.[28] Tekrarlayan atriyal fibrilasyon durumlarında sotalol ve flecainide ile idame tedavisi yapılabilir.[27] Atriyal fibrilasyonu olan gebelerde düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile antikoagulasyon proflaksisi de önerilmektedir.[27]

Mitral Yetmezlik

Mitral yetmezlik (MY) romatizmal, mitral valv prolapsusu veya endokardite bağlı oluşabilir.[28] Çoğunlukla diğer kapak lezyonlarına eşlik eder şekilde romatizmal kap hastalıklarında gözlenir.[28] Gebeliğin MY üzerine etkisi iki yönlüdür. Gebeliğin ilk yarısında periferik vasküler direncin düşmesine bağlı olarak kalbin ard yükünün (afterload) azalması mitral kapaktan geri kaçışın azalmasına ve durumun iyileşmesine neden olur. Üçüncü trimester başlarında ise plazma hacminindeki artışın tepe noktasına çıkması ve periferik direncin de artması nedeniyle kapak yetersizliği ağırlaşır ve şikayetler artar. Hafif ve orta ağılıktaki MY gebelikte iyi tolere edilir, anne ve fetus açısından ilave bir risk oluşturmaz.[25] Ağır MY'de atriyal fibrilasyon ve pulmoner ödem gelişmediği sürece gebelikte önemli sorun oluşturmaz.[25] Gebelikte semptomatik olan MY olgularında tedavinin amacı afterloadın azaltılmasıdır. Temkinli diüretik kullanımı ve eforun kısıtlanması ile çoğunlukla bu amaca ulaşılır. Sol atriumun ileri derecede genişlediği ve atriyal fibrilasyon gelişen olgularda antiaritmikler ve tromboz proflaksisi için antikoagulanlar kullanılabilir.[22] Sistolik fonksiyonun ileri derecede azaldığı (ejeksiyon fraksiyonu <%35) olgularda inotropik ilaçlar kullanılır.[22] MY olan gebeler doğum sonrası özellikle yakından takip ve monitorize edilmelidir. Doğum sonrası sistemik vasküler direnç ve venöz dolaşımdaki ani artış pulmoner ödem ve sağ kalp yetmezliğine neden olabilir.[28]

Aort Stenozu

Gelişmiş ülkelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda aort stenozunun (AS) başlıca nedeni biküspit aortadır.[22] Gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal hastalık öncelikli nedendir.[22] Ekokardiyografi ile belirlenen biküspit aorta genel popülasyonun %2'sinde mevcuttur ve fonksiyonel olarak normal, stenotik ve/veya yetmezlik olarak ortaya çıkabilir.[29] AS'nunun doğal seyri uzunca bir süre asemptomatiktir. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonunun ilerlemesiye anjina, senkop ve sol kalp yetmezliği gelişir. Cerrahi olarak düzeltilmez ise hastaların %50'si anjina sonrası 5 yıl, senkop sonrası 3 yıl ve sol kalp yetmezliği sonrası 2 yıl yaşayabilmektedir.[2] Oskültasyonda sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur, nabız atım amplidütü düşüktür, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır ve ekordiyografide aort kapak alanı dar ve akım hızlamış ve basınç gradienti artmıştır.[2] Aort kapak alanı ve ortalama basınç farkı hafif, orta ve ağır AS'da sırasıyla <5mmHg ve 1.5-2 cm, 5-10mmHg ve 1.0-0.5 cm^2 ve >10mmHg ve >1 cm^2 olarak tanımlanmıştır.[22] AS'de stenotik aort kapağı sol ventrikülden aortaya kan pompalanmasını engeller. Kalp debisi azalır, sol ventrikül direnci aşmak için hipertrofiye olur, ancak ağır ve uzun süreli durumlarda dilatasyon ve yetmezlik gelişir. Kardiyak debinin azalması kalp, beyin gibi organlarda hipoperfüzyona, anjina ve senkopa yol açabilir. Gebelik AS üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Kalp kardiyak debiyi arttıramaz, perifere giden kan miktarı azalır, senkop, anjina ve sol kalp yetmezliği bulguları gelişir.[22]

– Maternal ve Perinatal Riskler

Gebelik AS'li kişilerde kliniğin ağırlaşmasına neden olur. Gebelik öncesi asemptomatik olan olgular gebelikte semptomatik hale gelebilir.[25] Maternal riskler aritmi, konjestif kalp yetmezliği, akut pulmoner ödem, miyokard enfaktüsü, senkop ve ölümdür.[30] Darlığın ve hastalığın şiddetine bağlı olarak maternal ve perinatal komplikasyonlar artar. Thrail ve ark'nın yaptıkları derlemede, kapak alanı >1 cm^2, akım hızı <4 m/sn ve asemptomatik olgularda gebelik, doğum ve postpartum dönemde önemli bir komplikasyon gelişmediğini bildirdiler.[31] Komplikasyonlar çoğunlukla semptomatik ve ağır darlığı olan gebelerde ortaya çıkmaktadır. Ducas ve ark'nın 12 çalışmayı içeren ve 646 kalp hastalığı ve gebelik olgusunun değerlendirildiği meta-analizlerinde; ağır AS'li gebelerde maternal mortalite, pulmoner ödem, yeni/tekrarlayan aritmi oranlarını sırasıyla %2 (95% CI, %0 - %5), %9 (%2–%15) ve %4 (%0–%7) olarak bildirdiler.[26] Orta derecede AS'de maternal mortalite gözlenmezken, pulmoner ödem ve yeni/tekrarlayan aritmi oranları sırasıyla, %8 (%0–%20) ve %2 (%0–%5) olarak bildirildi.[26] Ağır ve orta derecede AS'nin perinatal sonuçlar üzerine de olumsuz etkisi vardır.[25] Ducas ve ark meta-analizlerinde ölü doğum, neonatal ölüm ve erken doğum oranlarını ağır AS olan gebelerde sırasıyla %2 (%0–%5), %3 (%0–%6), %14 (%4–%24) ve orta AS olan gebelerde perinatal mortalite gözlenmezken erken doğum oranını %13 (%6–%20) olarak bildirdiler.[26]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Gebelik öncesi danışma risklerin belirlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. EKG ve eko ile kapakçığın durumu, sağ ventrikül hipertirofisi ve pulmoner hipertansiyon değerlendirilmelidir.[28] Ağır aort kapak darlığı ve asemptomatik olan kadınların gebelik öncesi kapak ameliyatı olmaları önerilmektedir.[27] Biküspit aortası olan kadınlar aortopati ve aort diseksiyonu açısından risk taşırlar ve aort kökü 5 cm üzerinde olanların gebelikleri ileri derecede risklidir.[28]

Gebelik Takibi; Özellikle orta ve ağır AS olguları yakından takip edilmelidir. Kardiyak semptomlara önem verilmelidir, özellikle doğum sonrası oluşabilecek hipotansif durumlar engellenmelidir. Düzgün aralıklarla kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir. Fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır. Fetus gelişimi ve iyilik hali de yakından takip edilmelidir. Doğum şekline multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Hipotansiyona neden olabilecek epidural anesteziden kaçınılmalıdır.

Tedavi ve İlaçlar; Gebelikte semptomatik AS tedavisinde yatak istirahati, oksijen desteği ve beta-blokörler kullanılabilir[28] Medikal tedavi ile başarı sağlanmayan ağır stenoz durumlarında, perkutanoz balon aort valvuloplastisi uygulanabilir.[30]

Aort Yetmezliği

Gebelikte aort yetmezliği (AY) çok nadirdir ve nedenleri, biküspit aorta, romatizmal kalp hastalığı, endokardit ve aortopatiye bağlı aort kökünün dilatasyonudur.[32]. Gebelikte sistemik vasküler direnç azaldığından sol ventrikül fonksiyonunun bozulmadığı AY olguları genellikle sorun yaşamaz.[28] Ağır yetersizlik ve sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda ise akut kalp yetmezliği ve aritmi riski vardır.[33] Semptomatik AY gebelerde diüretik ve afterloadu azaltmaya yönelik nitrat ve hidralazin tedavileri uygulanır.[2] Doğum sonrası venöz dönüşteki ani artış nedeniyle gelişebilecek pulmoner ödem açısından dikkatli olmak gerekir.[28]

Pulmoner Stenoz ve Yetmezlik

Doğurganlık çağındaki kadınlarda pulmoner stenoz (PS) ve pulmoner yetmezlik (PY) konjenital kalp hastalıklarına bağlıdır. [28] Sağ taraflı kapak lezyonları gebelikte genellikle ciddi sorun oluşturmazlar. Ağır PS olgularında dahi gebelikte ciddi şikayetler oluşmaz.[28,34] Ciddi sağ kalp yetmezliği bulguları gelişen nadir olguda balon valvuloplasti uygulanabilir. [28] PY çoğunlukla Fallot tetralojsisi operasyonunun bir komplikasyonu olarak rastlanır ve gebelikte ciddi sorun oluşturmaz. [28]

Kalp Kapak Protezli Gebelikler

Kalp kapak protezleri (KKP) edinsel ve konjenital kapak lezyonlarının tedavisinde 1960 yılından itibaren kullanılmaktadır.[35] Kapak ameliyatları oldukça başarılıdır ve uygulanan kişiler çoğunlukla yaşamlarına sağlıklı bir şekilde devam etmektedir.[35] Doğurganlık çağında romatizmal kalp hastalığı nedeniyle kalp kapak replasmanı yapılmış pek çok kadın mevcuttur. Ayrıca konjenital kalp hastalığı nedeniyle kapak replasmanı uygulanan ve doğurganlık yaşına gelen kadınların da sayısı artmaktadır. Dolayısıyla kalp kapak replasmanı uygulanan gebelerin sayısı gittikçe artmaktadır. Semptomatik ağır kapak lezyonu olan medikal tedaviden yeterince yararlanamayan ve kapağın cerrahi onarımı zorluklar içeren kişilere gebe kalmadan önce kapak replasmanı yapılması önerilmektedir.[14,26] Kapak replasmanı yapılarak hemodinamisi düzelen kişilerin gebeliklerinin replasman yapılmayanlara kıyasla çok daha olumlu olduğu gösterilmiştir.[20,36] İki tip KKP'i mevcuttur; mekanik ve biyoprotez. Mekanik protezler biyolojik olmayan materyalden yapılmıştır, biyoprotezler ise heterograft (sığır veya domuz kalp kapakçığı) veya homo-otograft (insan aort kapağı veya kişinin kendi pulmoner kapağı) organik materyalden yapılmıştır.[36] Mekanik kapaklar daha dayanıklıdır ve uzun süre kaçağa ve kapak değiştirilmesine gereksinim duymadan kullanılabilirler, dezavantajları ise pıhtı oluşturma riskleri ve antikoagulan kullanılma zorunluluğudur. [36] Biyoprotezlerde antikoagulan kullanımına gerek yoktur. Olumsuz yanları ise kullanım sürelerinin kısıtlı olması ve 10-15 yıl içinde etkisiz hale gelerek değiştirilmelerinin gerekmesidir.[36] Gebeliğin biyoprotez kapaklar üzerine etkisi tartışmalıdır. Gebelikte ortaya çıkan yüksek debinin ve kalsiyum turnoverındaki artışın biyokapaklara zarar vererek gebelik sırasında

veya gebelik sonrası kapak fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu bildiren yayınlar[37,38] olduğu gibi özellikle yeni biyoprotezlerde gebeliğin olumsuz etkisinin olmadığını gösteren yayınlar [39,40] da vardır. Özellikle yeni teknoloji ile yapılan biyoprotezler üzerine gebeliğin olumsuz etkisinin olmadığı görüşü ağırlık kazanmıştır.[35] Sonuç olarak mekanik protezlerde antikoagulan kullanımı ve ona bağlı sorunlar ön plandayken, biyoprotezlerde protez yetersizliğine bağlı sorunlar ön plana çıkmaktadır.

– Gebelik Sonuçları

Kalp protezi (mekanik veya biyo) olan gebelikler, genel gebe popülasyonundan daha fazla risklere sahiptir.[25] Maternal mortalite, düşük, tromboemboli, perinatal mortalite, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek risklerinin arttığını bildiren yayınlar mevcuttur.[41,42,43] Biyoprotezi olup fonksiyonu normal ve ilave bir kardiyak sorunu olmayan gebelikler en olumlu sonuçların alınılacağı grup olarak düşünülmektedir.[3] Ancak Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) çalışmasında, 134 biyoprotez gebeliğinde %8.2 kalp yetmezliği ve %.5.1 oranında hemorajik komplikasyonların olduğu bildirildi.[43] Lawley ve ark'nın 11 çalışmayı içeren ve 256'sı mekanik, 59'u biyoprotezli gebeliğin dahil edildiği meta-analizlerinde; mekanik protezlerde maternal mortalite, perinatal mortalite ve tromboemboli oranları sırasıyla %1.8 (%95CI 0.5-3.7), %6.9 (%95 CI 1.1–17.3) ve %13.9 (%95 CI 7.8–21.5), biyoprotezli gebelerde maternal mortalite ve tromboemboli gözlenmediği, perinatal mortalite oranının ise %6 (%95 CI 0.6–16.4) olduğu bildirildi.[44]

– Gebelik Takipleri ve antikoagulan kullanımı

Kapak protezli gebelikler kardiyak fonksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Protez kapak fonksiyonlarında oluşabilecek olası yetersizlikler ve kalp yetmezliği ve aritmi gibi olası sonuçları değerlendirilmelidir. Fetusların gelişim ve iyilik hali de yakından takip edilmelidir.

Biyoprotez kapaklarda antikoagulan kullanımına gerek yoktur. Mekanik protezi olan gebelerin ise gebelik süresince antikoagulan kullanması gerekir. Başlıca 3 tip antikoagulan kullanım metodu vardır; gebelik süresince oral antikoagulan (OAK) (Warfarin) tedavisine devam etmek, gebelik süresince LMWH kullanmak, 1. trimesterde LMWH veya unfraksiyone heparin (UFH) kullanıp, 12. haftadan sonra OAK'ye geçmek.[2,14,27] Warfarin kullanımının 1. trimesterde olası teratojenik etkisi ve özellikle doğum sırasında fetusta kanama olasılığında artma riski vardır.[25] Warfarinin teratojenik etkisi ≤5 mg/gün kullanımında çok düşüktür.[3] OAK kullanan gebelerin fetal kanama riskini önleme amacıyla doğumdan 2 hafta once LMWH'e geçmeleri önerilmektedir.[14,27] Steinberg ve ark.'nın 18 çalışma ve 800 mekanik kapağı olan gebeliklerde 4 ayrı antikoagulan rejimini (a-OAK gebelik süresince b- LMWH gebelik süresince c- 1.trimester LMWH, geri kalan OAK d- 1.trimester UFH, geri kalan OAK.) değerlendirdikleri meta-analizlerinde; Maternal olumsuz sonuçlar (maternal ölüm, kapak yetersizliği (kalp yetmezliği, aritmi,reoperasyon), tromboemboli) OAK, LMWH, LMWH+OAK ve UFH+OAK için sırasıyla % 5.0 (%95

CI: 2.5- 8.5), %15.5 (7.6- 25.4), %15.9(4.9-31.6), ve %15.8(9.2- 23.8) olarak belirlendi.[45] Perinatal olumsuz sonuçlar (düşük, fetal kayıp konjenital anomali) ise OAK, LMWH, LMWH+OAK ve UFH+OAK için sırasıyla % 39.2 (%95 CI: 27- 52.1), %13.9 (3.7- 29), %16.4 (1.5-41.2), ve %33.6 (18.4- 50.8) olarak bildirildi.[45] Meta-analizin sonucuna göre en düşük maternal olumsuz sonuçlar OAK kullanımında görülmektedir. LMWH kullanımında da en düşük perinatal olumsuz sonuçlar oluşmaktadır.

Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) ve gebelik olgularının sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve gebelik olgularının %60-80'nini KKH oluşturmaktadır.[9] Bunun başlıca nedeni, gelişmiş ülkelerde RKH oranlarının azalması ve KKH olan kadınların başarılı kalp cerrahisi operasyonları ile sorunsuz olarak doğurganlık yaşlarına ulaşabilmeleridir. The European Registry on Heart Disease kohort çalışmasında, 1321 kalp hastalığı ve gebelik olgusu irdelenerek %66'sının KKH olduğu belirlenmiştir. [46] KKH olgularının yaklaşık 1/3'nün atriyal ASD veya VSD gibi basit şant olguları olduğu, geri kalanının da mitral, pulmoner kapak anomalileri, aort koarktrasyonu, büyük damar transposizyonu ve Marfan sendromu gibi olgular olduğu, yüksek risk taşıyan univentriküler dolaşım (Fontan), siyanotik kalp hastalığı ve kalıtsal kardiyomiyopati gibi olgularınn ise %2-5 gibi az oranda olduğu saptandı.[46]

KKH olgularının çoğunda (opere veya değil) gebelik anne ve fetus açısından olumlu olarak sonuçlanmaktadır ve RKH'na kıyasla komplikasyonlar daha düşüktür .[47,48] Ancak KKH olgularında maternal, fetal ve neonatal riskler, anomalilerin tipine ve annenin hemodinamik durumuna da bağlı olarak genel popülasyondan yüksektir.[49] Maternal ve obstetrik açıdan maternal mortalite, erken doğum, preeklampsi, postpartum kanama ve tromboemboli riskleri artar.[50] Maternal mortalite oranları %0.0-%0.7 arasında bildirilmektedir ve çoğunlukla Eisenmenger sendromu ile ilişkilidir.[2] KKH olguların %11'inde gebelikle ilişkili kalp yetmezliği ve aritmi gibi kardiyak komplikasyonların geliştiği bildirilmektedir.[48] Kalp yetmezliğ daha çok sol ventrikül çıkış obstruksiyonu olan, aritmiler ise atriyal veya ventriküler septal bölge civarında cerrahi uygulanan veya atriumda genişlik olan anomalilerde rastlanmaktadır.[2] Düşük, fetal gelişim kısıtlılığı ve perinatal mortalite oranları da genel popülasyondan yüksektir.[50] KKH gebelerde dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir konu da çocuklarında konjenital kalp anomalisi riskinin artmasıdır. KKH olan kadınların fetuslarında kalp anomalisi olma olasılığı %3-4 dür, kalp anomalili çocuk öyküsü de mevcutsa bu oran %10'a yükselmektedir.[47] Biküspit aorta ve sol taraflı çıkış obstrüksiyonu gibi lezyonlarda tekrarlama riski artar.[47] KKH'lı gebelik planlayan kadınların %18'inde genetik anomali mevcuttur.[50] Kono-trunkal anomalisi olanlarda 22q11 mutasyon taranmalı, Marfan, Noonan, ve Alagille sendromu gibi otozomal dominant geçişli hastalıklarda genetik danışma yapılmalıdır.[50] Dolayısıyla gebelik öncesi değerlendirme, genetik danışma, kardiyolojik değerlendirme ve risklerin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Ayrıca fetusların da kalp anomalisi açısınadan fetal ekokardiyografi ile değerlendirilmesi gerekir.

İzole Septal Defektler

Doğurganlık çağındaki kadınlarda gözlenen KKH'ların %40'ından fazlası ASD ve VSD'dir.[2] ASD ve VSD'de sağdan sola şant vardır. ASD'de sağ atriumdan sol atriuma geçen kan akımı sağ atriumda genişleme ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir, nadiren de ileri aşamalarında sağ atrium basıncı, sol atriumu geçerek şantın terse dönmesi anlamına gelen Eisenmenger sendromuna neden olabilir.[49] ASD olgularının çoğu asemptomatiktir. Ortaya çıkabilecek semptomlar efor ile yorgunluk ve dispne, halsizilik, atrium genişlemesine bağlı atriyal fibrilasyon ve nadiren transient iskemik atak ve paradoksal (venöz sistemden sistemik dolaşıma) embolidir.[51] Semptomatik olguların gebelik öncesi cerrahi onarımı önerilmektedir. [49] Pulmoner hipertansiyon ve ventriküler disfonksiyonu olmayan (NYHA I, II) ASD'li gebeler ciddi sorun yaşamazlar. [49] En ciddi komplikasyon nadiren oluşabilecek paradoksal embolidir.[48] Pulmoner hipertansiyon veya ventriküler hipertansiyonu olan ve gebelikte hemodinamisi kötüleşen ASD olgularında ultrason eşliğinde perkutanoz endovaskuler kateter ile ASD onarımı uygulanabilir.[51] ASD'li gebelerin fetuslarında ASD saptanma oranı da %10 dolayındadır.[49] Gebelik öncesi başarılı VSD operasyonu olan olgular gebeliklerinde ciddi sorun yaşamazlar. Ancak soldan sağa şant nedeniyle pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda maternal mortalite yüksektir ve gebelik terminasyonu önerilebilir.[52] VSD olguları gebelik öncesi değerlendirilmeli ve gereken olgularda gebelik öncesi defektin kapatılması önerilmelidir.

Atrioventriküler Septal Defekt

Gebelik öncesi cerrahi onarımı yapılmış ve ciddi mitral yetersizlik ve mitral stenoz gibi ameliyata bağlı komplikasyonları olmayan kadınlarda gebelik iyi tolere edilir ve ciddi sorunlar oluşturmaz. [49]

Patent Duktus Arteriosuz

Gebelik öncesi onarımı yapılmış patent duktus arteriosuz olgularında gebelik iyi tolere edilir.[2] Onarımı yapılmamış küçük patent duktus arteriosuz olgularında major risk endokarditttir ve bu konuda uyanık olunmalı ve antibiyotik proflaksisi uygulanmalıdır. [49]

Fallot Tetralojisi

Fallot tetralojisi pulmoner darlık, VSD, ata binen aorta ve sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterize bir kalp anomalisidir. En sık karşılaşılan siyanotik KKH'dır.[2] Prognozu sağ ventrikül çıkış obstrüksiyonunun derecesi belirler, darlık fazlalaştıça sağdan sola şant ve siyanoz artar. Cerrahi onarımı oldukça başarılıdır ve artan sayıda Fallot operasyonu geçirmiş kadın gebe kalmaktadır. Operasyon sonrası kalp fonksiyonları normale yakındır ve gebeliklerin çoğu ciddi sorun oluşturmaz.[2] Gebelikte ortaya çıkabilecek sorunlar ameliyat sonrası pulmoner arterdeki darlık veya yetmezlik ve sağ kalp fonksiyonuna bağlıdır. Ciddi pulmoner darlık veya yetersizlik ve sağ vent-

rikül disfonksiyonu olan gebelerde supraventriküler taşikardi, kalp yetmezliği ve tromboemboli riskleri artar.[53]

Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu çoğunlukla neonatal dönemde ameliyat ile düzeltilir. Dolayısıyla gebelikte çoğunlukla onarımı yapılmış aort koarktasyonu olguları ile karşılaşılır. Cerrahi onarım sonrası uzun dönemde onarım bölgesinde anevrizma gelişebilir ve gebelikte maternal mortaliteye neden olabilecek rüptür riski vardır.[54] Gebelik öncesi koarktasyon onarımı geçirmiş olguların olası anevrizma açısından değerlendirilmesi ve mevcudiyetinde gebelik öncesi tedavilerinin yapılması önerilmektedir.[54] Gebelik öncesi aort koarktasyonu onarımı yapılmamış gebeliklerde en ciddi ve sık karşılaşılan komplikasyonlar hipertansiyon, preeklampsi ve fetak gelişim kısıtlılığıdır.[3] Gebeliklerin bu açılalardan uygun ve yakın takipleri gerekir

Büyük Damar Transpozisyonu

Büyük damar transpozisyonu aortun sağ ventrikülden, pulmoner arterin ise sol ventrikülden çıkmasıdır. Erken neonatal dönemde operasyon ile düzeltilmez ise yaşamla bağdaşmaz. Günümüzde çoğunlukla uygulanan cerrahi aorta ve pulmoner arterin normal fizyolojik ilişkilerini sağlayan arteryel switch operasyonudur.[49] Cerrahi olarak onarımı yapılmış ve rezidüel hasar kalmamış kadınlar gebeliği iyi tolere ederler.[49] Büyük damar transpozisyonu ve gebelik WHO risk skorlamasında sınıf III olarak tanımlanmıştır.[14]

Fontan Prosedürü (Dolaşımı)

Fontan prosedürü tek ventriküllü kalplere uygulanan palyatif bir cerrahi girişimdir.[49] Triküspit ve pulmoner atrezi, dengesiz atriovetriküler defekt ve çift girişli sol ventriküllerde de kullanılmaktadır.[49] Cerrahi onarımda ana amaç santral venöz ve intratorasik basınç yardımı ile sistemik venöz dolaşımın pulmoner arterlere girişini sağlamaktır. WHO risk skorlamasında sınıf III ve IV olarak tanımlanmaktadır.[14] Gebelikte kalp yetmezliği, aritmi ve tromboz ve erken doğum riskleri yüksektir.[49] Gebelik ve postpartum dönemde antikoagulan proflaksisi önerilmektedir.[49] Fontan operasyonu uygulanan 133 kadının 255 gebeliğinin irdelendiği meta-analizde; düşük, gebelik terminasyonu ve fetal kayıp oranları sırasıyla %45, %7 ve %1 olarak bildirildi.[55] Canlı doğan 115 gebelikte de erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve neonatal ölüm oranları da sırasıyla %59, %20 ve %5 olarak bildirildi.[55] Kardiyak komplikasyonlar olarak da %8.4 (%3-37) oranında aritmi ve %3.9 (%3-11) oranında kalp yetmezliği saptandı.[55]

Eisenmenger Sendromu

Eisenmenger sendromu, sol kalpten sağ kalbe kan geçişine (soldan sağa şant) neden olan konjenital kalp hastalıklarında sağ kalbe geçen kanın pulmoner hipertansiyona (pulmoner arter basıncı > 25 mm Hg) neden olarak şantın terse (sağdan sola) dönmesi ve siyanoz oluşması olarak tanımlanmaktadır.[36] En sık Eisenmenger sendromuna neden olan KKH'ları VSD, ASD ve patent duktus arteriozusdur. Eisenmenger sendromlu kişiler konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve kanama, aritmi, serebrovasküler hasar, hipervizkosite sendromu ve ani ölüm riskleri taşırlar.[2] Gebelikte de kan hacmindeki artış ve sistemik vasküler dirençteki azalış kalp yetmezliği ve ani ölüm riskini artırır ve maternal mortalite oranları %30-50'ler dolayındadır.[36,49] WHO risk skorlamasında sınıf IV olarak tanımlanmaktadır ve gebelik kontraendikedir.[14] Gebelik devam ediyorsa çok risklidir, multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir. Sezaryendan mümkün oldukça kaçınılmalıdır ve postpartum dönem maternal mortalite açısından özellikle riskli dönemdir.[2,3,49]

Torasik Aort Hastalıkları

Aort patolojileri, aort anevrizması, rüptürü ve aort diseksiyonuna yol açarak mortalitesi yüksek acil sorunlara neden olabilirler. Aort sorunu gebelik öncesi bilinebilir, gebelikte tesadüfen tanı koyulabilir veya aort anevrizma ruptürü veya diseksiyonu ile acil olarak ilk defa karşımıza çıkabilir. Gebelik sağlıklı kişilerde de aort duvarında zayıflamaya neden olarak diseksiyon riskinde artışa neden olmaktadır.[49] Gebeliğe bağlı aort duvarındaki fizyolojik genişleme, yapısal değişikliler ve kan hacminde artış aort diseksiyon riskini 100 kat arttırır (genel popülasyonda 6/10000'den gebelikte %6'ya yükselir).[56] Aort anevrizma ve diseksiyonuna yol açabilecek patolojilere sahip kadınlarda gebelik riskin daha da artmasına neden olur.[49]

Torasik aortada anevrizma ve aort diseksiyonuna yol açan patolojiler sendromik, nonsendromik ve enflamatuar kökenli olabilir.[57] Aortopatiye neden olan başlıca sendromlar Marfan, Loeys–Dietz, vasküler Ehlers–Danlos, Turner ve anevrizma-osteoartrit sendromudur.[58] Torasik aort anevrizması ve diseksiyonuna yol açan diğer genetik mutasyonlar TGFB 2, MYH11 ve ACTA2 mutasyonlarıdır.[57] Enflamatuar patolojiler de Takayasu arteriti ve dev hücreli arterittir.[57] Doğurganlık çağındaki kadınlarda aortopatiler oldukça nadir olmasına karşılık kardiyak nedenli maternal mortalitenin önemli bir nedenidir.[59] Ülke çapında yapılan Hollanda çalışmasında, kalp hastalığı kaynaklı maternal mortalitenin yaklaşık yarısının nedeni aort diseksiyonu olarak saptandı.[60] Aort diseksiyonu gebeliğin herhangi bir döneminde oluşabilir; 1., 2., 3. trimester ve postpartum dönemde diseksiyon oranları sırasıyla %5, %10, %50 ve %20 oranlarında bildirilmektedir.[58] Ani çok şiddettli ve yırtılır tarzda göğüs, sırt veya karın ağrısı durumunda aort diseksiyonundan şüphelenilmelidir.Tanı MRG ile koyulur. Mortalitesi çok yüksektir, diseksiyon sonrası her bir saat içinde %1 artarak, 48 saat içinde %80'lere ulaşır.[61] Acil cerrahi endikasyonu vardır.

Marfan Sendromu

Marfan sendromu 3000 kişide 1 gözlenen otozomal dominant geçişli bir genetik bağ doku hastalığıdır.[49] Fibrilin genindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan bağ doku anormalliği aort kökü dilatasyonu, optik lens dislokasyonu, skolyoz, uzun ektremiteler ve eklemlerde gevşemelere neden olur.[2] Aort kökü dilatasyonu olan olgularda gebelikte aort diseksiyonu ve rüptürü riski vardır.[3] Aort kökü çapı 4 cm ve üzeri olan kişilerde risk çok yüksektir ve gebe kalmamaları önerilmektedir.[14] Cerrahi olarak aort kokü dilatasyonunu çözümledikten sonra gebe kalmaları önerilmektedir.[2] Marfan sendromlu gebeliklerde 6-10 hafta arayla aort kökü genişliği takip edilmelidir.[36] Kan basıncı kontrol altında tutulmalı ve beta-bloker kullanılmalıdır.[36] Doğum şekline multidisipliner karar verilmelidir, çoğunlukla sezaryen tercih edilmektedir.[2,3]

Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopati kalp kasının koroner arter hastalığı, valvuler hastalık, hipertansiyon veya KKH'lığına bağlı olmaksızın yapısal veya fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.[62] Kardiyomiyopatiler kalıtsal veya edinsel olabilir ve hipertrofik (HCM), aritmojenik sağ ventrikül (ARVC), sol ventriküler restriktif (RCM) ve dilate kardiyomiyopati (DCM) olarak sınıflandırılır.[63] Gebelikte en sık gözlenen ve peripartum kardiyomiyopati olarak adlandırılan patoloji dilate kardiyomiyopati grubu içinde değerlendirilmektedir.[63] Kardiyomiyopatiler gebelikte en yüksek oranda maternal mortalite, aritmi ve kalp yetmezliğine neden olan kalp hastalıklarıdır.[62]

Dilate Kardiyomiyopati

DCM'de kalp boşlukları ileri derecede dilate ve sol ventrikül duvarı hipokinetiktir. Kalbin sistolik pompa fonksiyonu azalır, kalp debisi düşer ve dolum basıncı artar. Halsizlik, yorgunluk, dispne ve ödem olur, kalp yetmezliği ve aritmiler ortaya çıkar. Kalp içi tromboz ve emboli riski vardır.[3] DCM ve kalp yetmezliği bulguları olan kişilerde 5 yıllık sağkalım oranı %50'lerdedir.[3] DCM'lerin yaklaşık %50'sinde belirli bir neden bulunamaz (idiyopatik), %35'sinde çoğunlukla otozomal dominant geçişli genetik hastalıklar mevcuttur ve geri kalanında da iskemik kalp hastalığı, viral miyokarditler, alkol ve ilaç toksitesi sorumludur.[62] Kalp yetmezliği bulguları kompanse olsa dahi semptomatik DCM'de gebelik kontraendikedir.[3] Yapılan bir çalışmada DCM olan kadınlarda gebelik sırasında ve postpartum 18 ay içinde olumsuz olay (kalp yetmezliği,aritmi, enfaktüs ve kardiyak ölüm) yaşama oranları sırasıyla %40 ve %70 olarak bildirildi. Gebelik öncesi kardiyak ciddi sorun yaşamamış, fonksiyonel olarak iyi durumda (NYHA I,II) ve sol ventrikül fonksiyonu çok etkilenmemiş olgularda ise gebelik iyi tolere edilebilir.[64]

Hipertrofik Kardiyomiyopati

HCM çoğunlukla genetik hastalıklara bağlı olarak oluşur.[3] Kalp kasındaki hipertrofi lokal veya yaygın olabilir. Sol ventrikül çıkış duvarı çoğunlukla hipertrofiktir ve çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.[62] Gebelik öncesi semptomatik olan olgularda gebelik sırasında %48 oranında dispne, kalp yetmezliği, anjina ve senkop gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır[62] Asemptomatik olgularda ise gebelik çoğunlukla sorunsuz geçmektedir.[3,62] Schinkel ve ark'nın 408 HCM ve gebeliği irdeledikleri meta analizde maternal mortalite oranı %0.5 olarak bildirildi.[65] Gebelik sırasında beta-bloker kullanımı ve aritmisi olan olgularda antikoagulan kullanımı önerilmektedir. Doğum sırasında hipovoleminin önlenmesi önerilmekte ve rejyonel anestezi ile vaginal doğum tavsiye edilmektedir.[62]

Peripartum Kardiyomiyopati

Peripartum kardiyomiyopati (PPCM) sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı olarak gebeliğin sonlarına doğru veya doğum sonrası ilk 5 ay içinde ortaya çıkan ve herhangi bir nedene bağlanamayan kalp yetmezliği olarak tanımlanmaktadır.[66] Klinik olarak DCM'ye benzer ancak sol ventrikül herzaman dilate olmayabilir, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise çoğunlukla %45'in altındadır.[67] PPCM gebelikle ilişkili bir patolojidir ve kalp yetmezliğine yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı koyulur. PPCM sıklığı 1000 ile 4000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir ve maternal mortalitenin önemli bir nedenidir.[68] İleri anne yaşı, siyah ırk, çoğul gebelik ve preeklampsi PPCM riskini artıran faktörler olarak değerlendirilmektedir.[69] PPCM oluşum mekanizması "iki-vuruş hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmaktadır; genetik olarak duyarlı kişilerde (TTNC1, TTN ve STAT3 genlerinde mutasyonları olan), ileri gebelik haftalarında maternal dolaşımda yüksek düzeylere çıkan prolaktin ve sFlt-1 gibi faktörlerin oluşturduğu antianjiogenik ortam kalp kasında hasara yol açarak kalp yetmezliğine neden olmaktadır.[70]

PPCM çoğunlukla postpartum dönemde ortaya çıkar.[70] Dispne, ortopne, yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem, taşikardi, venöz juguler dilatasyon, pulmoner raller ve kardiyak üfürüm gibi kalp yetmezliği semptom ve bulgularını gösterir.[69] Kan basıncı normal, yüksek veya düşük olabilir. Bulgular çok ani başlayarak yoğun bakım gereksinimi doğurabilir veya haftalar içinde ağırlaşabilir.[70] Şüpheci olmak ve tanı koymakta gecikmemek gerekir. Geç tanı ölüm, tromboembolik komplikasyonlar ve kalp transplantasyonuna neden olabilir.[71] Hastalığa özgü bir tanı metodu yoktur, ekokardiyografi kalpteki dilatasyonu ve ejeksiyon fraksiyonunu göstermekte yararlıdır.[70] Tanı kalp yetmezliğinin olası diğer nedenleri dışlanarak koyulur. Tedavisi kalp yetmezliği tedavisidir. Sıvı dengesi sağlanır, preloadı azaltmak amaçlı diüretik ve venöz dilatatörler (nitratlar ve hidralazin) kullanılır, beta-bloker, digoksin ve tromboembolik komplikasyonları önlem için antikoagulanlar kullanılabilir.[66] Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30 altında devam ediyorsa doğum sonrası ACE inhibitörlerine başlanmalıdır.[70]

Maternal mortalite oranı %0 ile %28 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.[70] Kalp fonksiyonlarının 6-12 ay içinde normale dönme (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥50–55% olarak tanımlanmakta) oranları da %14 ile %85 arasında değişmektedir.[70] PPCM'nin bir sonraki gebelikte de tekrarlama riski vardır.[70]

İskemik Kalp Hastalıkları

Miyokard enfaktüsü (MI) doğurganlık yaşındaki kadınlarda nadir gözlenen bir durumdur. Gebelikte MI sıklığı 100.000 gebelikte 3.34 (95% CI: 2.09–4.58) olarak bildirilmektedir.[72] Gebelikte MI sıklığı, ileri yaş gebeliklerindeki, diyabet, kronik hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi faktörlerdeki artışlara bağlı olarak artmaktadır.[2] Gebelik ve postpartum dönemdeki kalp kaynaklı maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri de MI'dır.[72] Gebelikte MI nedenleri olarak %27-40 ateroskleroz, %8-17 koroner arter trombozu, %27-43 spontan koroner arter diseksiyonu ve %2 koroner arter spazmı bildirilmektedir.[73] Gebelikte MI tanısı koymak zordur, gebelik şikayetleriyle karışabilir. Gebelikte anjina ağrısı ve EKG'de ST elevasyonu saptanırsa MI'dan şüphelenilmelidir.[2] Troponin seviyeleri gebelikte değişmez ve tanı için kullanılabilir.[2] Ekordiyografi tanıda yardımcı olabilir. Gerekli durumlarda anjioyografi ve stent uygulaması denenebilir. Anjioyografide fetusu etkileyen radyasyon dozu 1 rad'ın altındadır ve fetus için zaralı kabul edilen doz ise 5rad'ın altıdır.[74] Morfin, oganik nitratlar, beta blokörler aspirin ve kalsiyum antagonistleri kullanılabilir.[74] Akut MI sonrası ilk 2 hafta içinde elektif doğum maternal mortalitede artışa neden olduğundan önerilmemektedir.[2] Geçirilmiş MI sezaryen endikasyonu değildir. Doğumun 2. evresinin vakum veya forceps ile kolaylaştırılması önerilmektedir. Gebelik öncesi koroner iskemik sorun geçiren kişilerde gebelikte iskemik kardiyovasküler komplikasyon gelişme oranı %9 ve maternal mortalite oranı da %2'dir.[75]

Ritim Bozukluklukları

Kardiyak aritmiler gebelikte sıktır.[36] Sinus bradikardisi, sinus taşikardisi, atriyal ve ventriküler prematür atımlar sıktır ve çoğunlukla asemptomatiktir.[36] Gebelikte aritmilerin sıklığı ve şidetti artar.[2] Supraventriküler taşikardi sıktır, atrial fibrilasyon ise altta yatan kardiyak soruna bağlı olarak ortaya çıkar.[36] Semptomatik ve uzun sureli aritmiler antiaritmikler ile tedavi edilir. Atriyal flatter ve fibrilasyon olgularında atrium içinde tromboz oluşumunu engellemek için LMWH uygulaması önerilmektedir.[36] Gebelikte elektrik kardiyoversiyon veya defibrilatör kullanılabilir, fetus kalbi üzerine olumsuz etkisi yoktur.[76] Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda denenebilirler.[76]

Pulmoner Hipertansiyon

Gebelikte pulmoner hipertansiyon (PH) anne ve fetus için en riskli durumlardan biridir. Maternal mortalite oranı %25-56 arasında bildirilmektedir.[77] WHO risk skorlamasında PH sınıf IV olarak tanımlanmakta ve gebelik önerilmemektedir.[14] PH sağ kalp katerizasyonu ile istirahat halinde ortalama pulmoner arter basıncının 25 mm Hg veya üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.[78] PH farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir ve etyolojik olarak 5 grup altında sınıflandırılmaktadır.[78] Grup 1: Pulmoner arteriyal hipertansiyon, pulmoner arter direnci farklı nedenler ile artmıştır, Grup 2: Sol kalp yetmezliğine bağlı olarak artan sol atrium basıncı sonucu oluşur, Grup 3: Kronik akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı oluşur, Grup 4: Pulmoner arterlerde kronik küçük ve yaygın tromboemboliler sonucu oluşur ve Grup 5: Nedeni belirlenemeyen ve multifaktöriyel faktörlere bağlı gelişen PH'dir.

PH bulguları başlangıçta efor dispnesi ve yorgunluktur. Daha ileri aşamalarda efor ile göğüs ağrısı ve bayılma, periferik ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulguları eklenir.[77] Transtorasik ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basınç ve triküspit akım hızı değerlendirilerek PH ön tanısı koyulur, kesin tanı için sağ kalp katerizasyonu gereklidir.[77] PH olan kadınlarda gebelikte kalp yetmezliği, aritmi gibi olumsuz kardiyak problemler gelişme oranları %15-62 arasında bildirilmektedir.[79,80] PH gebeliklerde preeklampsi, erken doğum ve fetal kayıp riskleri de yüksektir.[79,80] PH'li kadınlarda gebelik terminasyonu öncelikli seçenektir.[77] Bütün risklere karşı gebelik devam edecekse yoğun bakım ve transplantasyon yeteneği olan üst merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir.

Kardiyovasküler İlaçlar

Kardiyovasküler ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili detaylar Tablo 8'de belirtildi.[81,82] FDA sınıflaması A: Yeterli kontrollü çalışmalarda fetusda risk gösterilmemiş, B: İnsanlarda fetusta risk gösterilmemiş. Hayvan deneylerinde risk gösterilmiş, C: Risk dışlanamaz. Yararı varsa gebelikte kullanılabilir. Yeterli insan verisi yok, hayvan çalışmaları tartışmalı, D: Fetus açısından riskli. Ancak tedavide yararı daha fazla ise kullanılabilir, X: Konraendike, kullanılmamalı

Tablo 8 • Kardiyolojik ilaçların gebelik ve emzirme döneminde kullanımı

	FDA	Teratojen	Diğer Sorun	Emzirme
Antiaritmik				
β-Bloker Metoprolol Carvedilol Propranolol Atenolol	 C C C D	Bildirilmemiş	FGK, neonatal bradikardi	Atenolol dışında güvenli
Quinidine	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Procainamide	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Flecainide	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Sotalol	B	Bildirilmemiş		Güvenli
Amiodarone	D	Bildirilmemiş	Tiroid disfonksiyonu	Güvenli
Adenosine	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Antihipertansif				
ACE inhibitör Captopril Enalapril Lisinopril	X		Fetal renal hasar, iskelet malformasyon, FGK	
Ca kanal blokör Nifedipine Verapamil Diltiazem	 C C C	 Bildirilmemiş Bildirilmemiş Bildirilmemiş		 Güvenli Güvenli Güvenli
Labetolol	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Metil dopa	B	Bildirilmemiş		Güvenli
Clonidine	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Hydralazine	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Nitroprusside	C	Bildirilmemiş		Güvenli

Nitroglycerin	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Sildenafil	B	Bildirilmemiş		Güvenli
Diüretikler				
Hydrochlorothiazide	B	Bildirilmemiş	Neonatal hipoglisemi?	Güvenli
Furosemide	C	Bildirilmemiş	PDA, işitme kaybı?	Önerilmemekte
Spironolactone	C	Bildirilmemiş		Önerilmemekte
İnotropik				
Digoxin	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Epinephrine	C	Gastroşizis		Güvenli
Norepinephrine	C	Gastroşizis		Güvenli
Phenylephrine	C	Gastroşizis		Güvenli
Dopamine	C	Gastroşizis		Güvenli
Isoproterenol	C	Gastroşizis		Güvenli
Antikoagulan				
Heparin	C	Bildirilmemiş		Güvenli
Warfarin	X	Warfarin embriyopati >5mg/gün		Güvenli
Streptokinaz	C	Bildirilmemiş		?

Kaynaklar

1- Malin GL, Wallace SVF (2019) Cardiac disease in pregnancy.Obstet Gynecol Reprod Med, 29: 61-55

2- Deen J, Albright CM, Chandrasekaran S, (2021) Heart Disease in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 814- 838

3- Blanchard DG, Daniels LB (2019) Cardiac Diseases. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 920- 948

4- American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (2019) Practice Bulletin. Pregnancy and Heart Disease. Number 212, Obstet and Gynecol,133:1067-1072

5- Gandhi M, Martin SR (2015) Cardiac Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 42: 315–333

6- Gandhi M, Shamshirsaz AA (2016) Cardiac Lesions in the Critical Care Setting. Obstet Gynecol Clin N Am, 43:709–728

7- Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. (2002) Adverse neonatal and cardiac outcomesare more common in pregnant women with cardiac disease. Circulation, 105:2179–84.

8- Silverdes CK, Warnes CA (2018) Pregnancy and Heart Disease. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E (eds) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1780-1798

9- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al.(2016) High risk cardiac disease in pregnancy, part II. J Am Coll Cardiol, 68:502.

10- Wolfe DS, Hameed AB, Taub CC et al. (2019) Addressing maternal mortality: the pregnant cardiac patient. Am J Obstet Gynecol, 220:167.e1-167.e8

11- Menachem M. Weiner MM, Hamburger J, (2017) The Pregnant Patient With Cardiac Disease In Kaplan JA, Cronin B, Maus MM (eds). Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery, Philadelphia, Elsevier pp 466-492

12- Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. (2001)Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation, 104:515–21.

13- Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. (2010) Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur Heart J, 31:2124–32.

14-Gender M, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC et al. (2011) ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases duringpregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology(ESC). Eur Heart J, 32:3147–3197.

15- Sharma G, Lindley K, Grodzinsky (2020) Cardio-Obstetrics Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health. JACC, 75;1355-1358

16- Hebson C, Saraf A (2016)Risk Assessment and Management of the Mother with Cardiovascular Disease. Clin Perinatol, 43: 1–22

17- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. (2007) Prevention of infective endocarditis: guidelinesfrom the American Heart Association: a guideline from the American HeartAssociation Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Co. Circulation, 116:1736–54.

18- American College Of Obstetric and Gynecologists (ACOG) (2008) Committee Opinion No.421:anti- biotic prophylaxis for infective endocarditis. Obstet Gynecol, 112:1193–1194.

19- Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR et al (2018) Rheumatic Heart Disease Worldwide. JACC Scientific Expert Panel. JACC, 72:1398-1416

20- Madazli R, Sal V, Cift T et al (2010) Pregnancy outcomes in women with heart disease. Arch Gynecol Obstet, 281:29–34

21- Passel C, Bonanno C (2014) Valve disease in pregnancy. Seminar Perinat, 38:273-284

22- Emmanuel DY, Thorne SA, (2015) Heart disease in pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 29: 579-597

23- Anthony J, Osman A, Sani MU (2016) Valvular heart disease in pregnancy. Cardiovascular J Africa, 27: 111-117

24- Chesley LC. (1980) Severe rheumatic cardiac disease and pregnancy: the ultimate prognosis. Am J Obstet Gynecol, 136:552–558.

25- Stout KK, Krieger EV (2014) Valvular Heart Disease in Pregnancy. In Otto CM, Bonow RO (eds) Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Philadelphia, Elsevier pp 439-452

26- Ducas RA, Javier DA, D'Souza R et al (2020) Pregnancy outcomes in women with significant valvedisease: a systematic review and meta-analysis. Heart, 106:512–519.

27- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. (2017) AHA/ACC focusedupdate of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patientswith valvular heart disease: a report of the American College ofCardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 70:252–289.

28- Goldstein SA, Ward CC (2017) Congenital and Acquired Valvular Heart Disease in Pregnancy. Curr Cardiol Rep, 19: 96

29- Fedak PW, VermaS, David TE et al (2002) Clinical and pathophysiological implications of a bicuspidaortic valve. Circulation,106:900–904

30- Maskell P, Burgess M, MacCarthy OB et al (2019) Management of aortic valve disease during pregnancy: A review. J Card Surg, 34:239-249.

31- Traill TA. (2012) Valvular heart disease and pregnancy. Cardiol Clin, 30:369□8.

32- Roberts WC, Ko MJ, Moore TR et al. (2006) Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). Circulation, 114:422–9.

33- Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kiewicz MK et al. (2004) Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases—maternal and fetal outcome. Int J Cardiol, 94:15–23.

34- Hameed A, Youdim K, Mehboob A et al (2004) Effect of the severity of pulmonary stenosis on pregnancyoutcomes-a case control study. Am J Obstet Gynecol,191:S93.

35- Bhagra CJ, D'Souza R, Silversides CK (2017) Valvular heart disease and pregnancy part II: management of prosthetic valves. Heart, 103:244–252

36- Towlinson M (2011) Cardiac Disease In James D, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds) High-Risk Pregnancy, Philadelphia, Elsevier pp , 627-655

37- Batra J, Itagaki S, Egorova NN et al (2018) Outcomes and Long-term Effects of Pregnancy in Women With Biologic and Mechanical Valve Prostheses. Am J Cardiol, 122:1738-1744

38- Hanania G, Thomas D, Michel PL et al. (1994) Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. Eur Heart J, 15:1651–8.

39- Avila WS, Rossi EG, Grinberg M et al. (2002) Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: a prospective five-year study. J Heart Valve Dis, 11:864–9.

40- Cleuziou J, Horer J, Kaemmerer H et al. (2010) Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. Int J Cardiol, 145:418–21.

41- Basude S, Hein C, Curtis SL et al. (2012) Low-molecular weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. BJOG, 119:1008–13

42- Li T, Lai Y, Bian C, (2008) Meta-analyses of pregnancy outcomes in women with mechanical heart valves treated by different anticoagulant regimens. J Evidence-based Med, 8:42–8.

43-van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP et al. (2015)Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). Circulation, 132:132–42

44-Lawley CM, Lain SJ, Algert CS et al (2015) Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: a systematic review and meta-analysis. BJOG, 122:1446–1455.

45- Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM et al (2017) Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. J Am Coll Cardiol, 69:2681–91

46- Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI et al. (2013) ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 34:657-65

47- Warnes CA (2015) Pregnancy and Delivery in Women With Congenital Heart Disease. Circ J, 79: 1416 – 1421

48- Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW et al. (2007) Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease. A literature review. J Am Coll Cardiol, 49(24):2303–11.

49- Foeller ME, Foeller TM, Druzin M (2018) Maternal Congenital Heart Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 45; 267–280

50- Ntiloudi D, Zegkos T, Koutsakis A et al (2017) Pregnancy in Patients With Congenital Heart Disease A Contemporary Challenge. Cardiology in Review, 25: 326–330

51-Webb G, Gatzoulis MA (2006) Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. Circulation, 114:1645–53.

52-Thorne S. (2006) Risks of contraception and pregnancy in heart disease. Heart, 92:1520–5.

53-Balci A, Drenthen W, Mulder BJ et al. (2011) Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. Am Heart J, 161:307–313.

54- Swan L (2014) Congenital heart disease in pregnancy. Best Prac Obstet Gynecol, 28: 495–506

55- Garcia Ropero A, Baskar S, Roos Hesselink JW et al. (2018) Pregnancy in women with a Fontan circulation: a systematic review of the literature. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 11:e004575.

56-Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH et al. (2004) Gender-related differences in acuteaortic dissection. Circulation,109:3014–21.

57- Bons LR, Roos Hesselink JW (2016) Aortic disease and pregnancy. Curr Opin Cardiol, 31:611–617

58-Pyeritz RE. (2014) Heritable thoracic aortic disorders. Curr Opin Cardiol, 29:97–102.

59- Wanga S, Silversides C, Dore A et al (2016) Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. Canadian Journal of Cardiology, 32: 78-85

60-Huisman CM, Zwart JJ, Roos-Hesselink JW et al (2013) Incidence and predictors of maternal cardiovascular mortality and severe morbidity in the Netherlands: a prospective cohort study. PLoS One,8:1-10.

61- Smok DA (2014) Aortopathy in pregnancy. Seminar Perinat, 38:295 – 303

62-Schaufelberger M. (2019) Cardiomyopathy and pregnancy. Heart, 105:1543–1551

63-McKenna WJ, Maron BJ, (2017) Classification TG. epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. Circ Res, 12:722–30.

64-Grewal J, Siu SC, Ross HJ et al. (2009) Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 55:45–52.

65-Schinkel AFL. (2014) Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiol Rev, 22:217–22.

66- Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff AJ et al (2015) Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. European Heart Journal, 36: 1090–1097

67-Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC ey al. (2010) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of CardiologyWorking Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 12:767–778.

68- Cruz MO, MD, Briller J, Hibbard JU(2018) New Insights in Peripartum Cardiomyopathy. Obstet Gynecol Clin N Am, 45:281–298

69- Cunningham FG, Byrne JJ, Nelson DBN (2019) Peripartum Cardiomyopathy. Obstet Gynecol, 133:167–79

70- Ersbøll AS, Damm P, Gustafsson F et al (2016) Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review. Acta Obstet Gynecol Scand, 95:1205–1219.

71-Goland S, Modi K, Bitar F et al.(2009) Clinical profile and predictors of in peripartum cardiomyopathy. J Cardiac Fail,15:645–50.

72- Gibson P, Narous M, Firoz T et al (2017) Incidence ofmyocardial infarction in pregnancy:a systematic review and meta-analysis of population-based studies. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, 3: 198–207

73-Cauldwell M, Baris L, Roos-Hesselink JW, et al. (2019) Ischemic heart disease and pregnancy. Heart, 105:189–195.

74- Turitz AL, Friedman AM (2014) Ischemic heart disease in pregnancy. Seminar Perinat, 38:304 – 308

75-Lameijer H,Burchill LJ, Baris L et al. (2019) Pregnancy in women with preexistent ischaemic heart disease: a systemic review with individualized patient data. Heart ,105:873–880.

76- Emmanuel Y, Thorne SA (2015) Heart disease in pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 29: 579-597

77- Martin SR, Edwards A (2019) Pulmonary Hypertension and Pregnancy. Obstet Gynecol, 134:974–87

78- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. (2016) 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosisand Treatment of Pulmonary Hypertension of the EuropeanSociety of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by:Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J, 37:67–119.

79- Thomas E,Yang J, Xu J et al (2017) Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Insights From the National Inpatient Sample. J Am Heart Assoc, 6:e006144

80-Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. (2012) Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. Circ J, 76:2249–54.

81- Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R et al.(2019) Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol, 73:457–76.

82- A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association (2017) Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease. Circulation,135:e50-e87.

BÖLÜM 3

DİYABETES MELLİTUS

Prof Dr Rıza MADAZLI

Diyabetes mellitus (DM) insülin üretimi veya etkinliğindeki yetersizlik sonucu kan glukoz seviyesinin yükselmesi anlamına gelir.[1] Pankreas tarafından üretilen insülin dolaşımdaki glukoz, protein ve yağların hücrelerin içine girmelerini sağlar. DM tanısı, açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL (7.0mmol/L) veya 2. saat tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L) veya herhangi bir kan şekerinin >200 mg/dL (11.1mmol/L) veya HbA1c'nin ≥ %6.5 (48mmol/mol) ile koyulur.[2] İnsulin yetersizliği durumunda uzun vadede vücudun tüm organlarında hasar - kardiyovasküler hastalıklar, nöropati, nefropati ve retinopati - oluşur. 2019 yılında dünyada 463 milyon diyabetik kişi vardır.[3] Bunların önemli bir kısmı da üreme çağındaki kadınlardır. Gebelikte kan glukoz metabolizması bozuklukları gebelikte hiperglisemi (hyperglycaemia in pregnancy -HIP) deyimi ile tanımlanmaktadır.[4,5] HIP gebelikte en sık karşılaşılan metabolik bozukluktur.[4] HIP kavramı içinde, gestasyonel diyabet (GDM) ve gebelikte diyabet (diabetes in pregnancy -DIP) olmak üzere iki ayrı kavram barındırır. GDM, ilk defa gebelikte tanı koyulan (gebeliğin herhangi bir dönemi olabilir ancak çoğunlukla 24 gebelik haftası üzerindedir) glukoz intoleransıdır. DIP ise, gebelikten önce bilinen diyabet varlığı (pregestasyonel diyabet) veya ilk defa gebelikte tanı koyulmakla birlikte, kan glukoz değerlerinin gebelik dışı diyabet tanısını koyduracak düzeylerde olmasıdır.[4,5] International Diabetes Federation (IDF) 2019 yılında yayınladığı Diyabet Atlası'nda dünyada HIP sıklığını %15.8, bunun %12.6'sı GDM ve %2.2'si de DIP (%1.3 pregestasyonel diyabet ve %1.3 gebelikte tanı konulan diyabet) olarak bildirmektedir.[3] Aynı yayına göre kabaca 6 gebelikten birinde gebelikte hiperglisemi mevcuttur.[3]

American Diabetes Association (ADA) diyebeti 4 klinik tipte sınıflandırmaktadır.[6]

1. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM): pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı olarak oluşan ve insüline bağımlı diyabet.[7]
2. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM): beta hücrelerinden insülin üretim ve salınımının ilerleyici olarak azalması ve arka planda insülin direncinin bulunduğu diyabet
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM): gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı
4. Diğer nedenlere bağlı olarak oluşan spesifik diyabet tipleri (neonatal diyabet ve gençlerde maturity-onset diyabet [MODY]), ektopik pankreas ve ilaç ve kimyasallar ile oluşan diyabet).[8] Maturity-onset diabetes of the young (MODY) glukokinaz geninde mutasyon sonucu

oluşan ve otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır.[7] Glukokinaz geni beta-hücrelerinde sensör etkisi gösterir ve bozukluğunda uyaranlara karşı yeterli insülin salınımı gerçekleşemez ve diyabet oluşur.[8]

– Gebelikte Maternal Metabolizmadaki Değişiklikler

Annenin aralıklı olarak beslenmesine karşın fetusun sürekli besin gereksiniminin karşılanması gerekir. Gebelikte plasenta kaynaklı hormonlar ve metabolik mediatörler sayesinde annenin karbonhidrat, lipid ve aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler fetusa yeterli ve sürekli besin desteğinin sağlanmasına olanak sağlar.[7] Gebelik insülin direncini arttıran, diabetojenik bir durumdur.[8] İnsülin direnci 12-14. gebelik haftalarından itibaren hafifçe artmaya başlar ve 3.trimesterde %40-60 oranında yükselir.[8] Gebelik ilerledikçe miktarları artan, progesteron, östrojen, kortizol, plasental laktojen, prolaktin, plasental growth hormon, leptin, kortikotropin releasing hormon, tümör nekrozis faktör-alfa ve adiponektin artan insülin direncinden sorumlu tutulan başlıca mediatörlerdir.[9] Fetus metabolik ve biyosentetik gereksinimleri için gerekli glukoz, aminoasit ve lipidleri plasenta yolu ile maternal dolaşımdan alır. Glukoz, GLUT (glucose transporter family) taşıyıcı proteinleri ile kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla plasentadan geçer, fetal glukoz düzeyleri maternal glukoz düzeyleri ile direk olarak ilişkilidir ve maternal glukoz konsantrasyonu fetal konsantrasyondan yaklaşık 10-20 mg/dl daha yüksektir.[5] Gebelikte açlık kan şekeri düzeyleri bir miktar azalır, postprandial glukoz seviyeleri ise bir miktar artar [7] Gebeliğin ilerleyen haftalarında maternal lipid seviyeleri yükselir, aminoasit seviyeleri ise düşer.[8] Artan insülin direncine karşılık maternal pankreastaki beta-hücrelerinde kompansatuar hiperplazi ve hipertrofi olur ve insülin sekresyonu %300 oranlarına varacak düzeylerde artar.[9]

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM sıklığı, çalışılan grubun etnik yapısına, taşıdığı risk özelliklerine, kullanılan tarama ve tanı kriterlerine bağlı olarak %3 ile %25 arasında değişmektedir.[10] Behboudi-Gandevani ve ark'nın yaptıkları 5,349,476 gebeliği içeren 51 popülasyon-bazlı çalışmanın ortak değerlendirmesinde, GDM prevelansını %4.4 (%95 CI 4.3–4.4) olarak belirlediler.[11] GDM sıklığı tüm dünyada obezite, ileri yaşlarda gebe kalınması ve sedanter hayat sitili nedenleriyle artmaktadır.[12] Gestasyonel diyabet olgularında bazal ve postprandial glukoz, serbest yağ asitleri, trigliserit ve amnioasit seviyeleri normal gebelere kıyasla yüksektir.[7] Gestasyonel diyabet, gebelikte artan insülin direncine karşın beta hücrelerinin insülin sekresyonunu yeterince arttıramaması sonucu ortaya çıkan hiperglisemik durumdur.[13] GDM genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşur ve T2DM'de olduğu gibi etyolojisi multifaktoriyeldir.[14] Pankreas beta hücre fonksiyonu ve insülin sekresyonu üzerine etkili genler ve bu genlerin fonksiyonları üzerine etkili epigenetik faktörlerdeki değişiklikler kadınların gebelikte GDM gelişimine duyarlılığını artırır.[15] Dolayısıyla gebelikte artan insülin direncine alta yatan genetik yatkınlık veya mevcut metabolik durumları (obezite vb) nedeniyle yeterli cevabı veremeyen kadınlarda GDM gelişmektedir.[14,15] GDM'li ka-

dınların %5-10'nunda gebelikte aşikar diyabet kriterlerini göstermeyen ancak gebelikten sonra glukoz intoleransının devam ettiği T2DM tanısı koyulduğu bildirilmektedir.[16]

GDM ile ilşkili risk faktörleri Tablo 1 de belirtildi. Etnisite, ileri anne yaşı (>35 veya 40 yaş), yüksek parite, obezite, gebelikte aşırı kilo alımı, Beden Kitle İndeksi (BKI)>25 kg/m^2, polikistik over sendromu, ailede diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü, makrozomik bebek öyküsü, kötü obstetrik gebelik öyküsü (abortus, fetal kayıp), preeklampsi, çoğul gebelik, kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanımı başlıca GDM risk faktörleridir.[5,17,18] Gebelikte GDM tanısı alan gebelerin yaklaşık yarısında sayılan risk faktörleri mevcut iken, yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmaz.[5] Yao ve ark'nın 27,675 gebelik ve 2,226 GDM olgusunu içeren meta-analizlerinde, santral obezitenin GDM riskini OR 3.07 (%95 CI: 2.35–4.00) kat arttırdığını belirlendi.[19] Li ve ark'nın 123,842,858 gebelik ve 3,432,209 GDM olgusunu içeren meta-analizlerinde, 20-24 yaş grubundaki kadınlar ile <20, 25–29, 30–34, 35–39 ve ≥40 yaş gruplarındaki kadınların kıyaslanmasında GDM riski OR'larını sırasıyla 0.60 (%95 CI = 0.50–0.72), 1.69 (1.49–1.93), 2.73 (2.28–3.27), 3.54 (2.88–4.34) ve 4.86 (3.78–6.24) olarak bildirildi.[20] Schwartz ve ark'nın 19,053 gebeliği içeren 18 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, GDM tekrarlama oranını %48 (%95 CI = 41–54) ve primiparlarda tekrarlama oranını %40, multiparlarda ise %73 olarak saptandı.[21] Pergialiotis ve ark'nın 8085 gebeliği içeren 11 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde erken doğum proflaksisi amacıyla intramuskuler 17-alfa hidroksiprogesteron karporat kullanan kadınlarda GDM riskinin RR= 1.73, (%95 CI = 1.32–2.28) kat arttığı, vaginal progesteron kullananlarda ise anlamlı bir değişikliğin (RR= 0.82, (%95 CI = 0.50–1.12)) olmadığı gösterildi.[22]

Tablo 1 • Gestasyonel diyabet ile ilişkili risk Faktörleri

Risk Faktör	OR
Önceki gebelikte GDM	13.2
BKI>25kg/m2	3.2
Anne yaşı>35 yaş	1.6
Gebelikte aşırı kilo alımı	1.4
Makrozomik bebek doğum öyküsü	1.4
Birinci derece akraba diyabet	1.7
Gebelik öncesi aşırı kilo alımı	1.7

Tanı ve Tarama

GDM tanısı 75 gr 2 saatlik veya 100 gr 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile koyulur.[23] Organizasyonlar tarafından önerilen GDM tanı kriterleri Tablo 2'de gösterildi. İlk olarak O'Sullivan 1964 yılında 100 gr OGTT ile tam kanda ve glukoz ölçümü olarak Somogyi–Nelson metodunu kullanarak GDM tanı kriterlerini ortaya koydu.[24] Daha sonra 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG)[25] tam kan glukoz değerlerini, plazma değerlerine çevirdi (O'Sullivan ve Mahan kriterlerinden yaklaşık %14 daha yüksek) ve 1982 yılında da glukoz ölçümü için kullanılan laboratuvar metodu olarak glukoz oksidaz ve heksokinaz yöntemleri dikkate alınarak (orijinal O'Sullivan kriterlerinde kullanılan Somogyi–Nelson metodundan 5 mg/dl düşük) Carpenter ve Coustan kriterleri belirlendi.[26] GDM tanısında 75 gram OGTT kullanımı ilk olarak WHO tarafından önerildi ve 1999 yılında da gebeliğe ait değerler belirlendi.[27]

Tablo 2 • Organizasyonlar tarafından önerilen gestasyonel diyabet tanı kriterleri

Organizasyon	OGTT	AKŞ mg/dl	1.saat mg/dl	2.saat mg/dl	3.saat mg/dl	Anormal Değer
NDDG (1979)	100gr	105	190	165	145	≥2
Carpenter ve Coustan (1982)	100 gr	95	180	155	140	≥2
IADPSG (2010)	75 gr	92	180	153		≥1
WHO (2013)	75 gr	92	180	153		≥1
FIGO (2015)	75 gr	92	180	153		≥1
NICE (2015)	75 gr	100	180	140		≥1
ADA(2016)	75 gr	92	180	153		≥1
	100gr	95	180	155	140	≥2
ACOG (2017)	100 gr	95	180	155	140	≥2

NDDG, National Diabetes and Data Group; IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; WHO, World Health Organization; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; ADA, American Diabetes Association; ACOG, American College of Obstetrics and Gynecology

GDM tanısı için kullanılan glukoz sınır değerleri başlangıçtan itibaren glukoz düzeylerinin gebelik sonuçları üzerine olan etkileri değil, annelerin tip 2 diyabet geliştirme riskleri dikkate alınarak ortaya koyuldu. İlk olarak çok merkezli ve uluslu 23 316 gebede 24-28 gebelik haftaları arasında 75 gram OGTT ile yapılan The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması maternal glukoz seviyeleri ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasında devamlılık gösteren linear bir ilişki olduğunu ortaya koydu.[28] International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) 2010 yılında, HAPO çalışmasındaki verileri kullanarak olumsuz obstetrik sonuçları dikkate alan tanı kriterlerini belirledi.[29] IADPSG tarafından önerilen 75-gram OGTT sınır glukoz değerleri, bebek doğum ağırlığının, kordon C-peptid düzeyinin ve yenidoğan vücut yağ oranının %90 persantilde olması risklerini %75 (OR 1.75) oranında arttıran glukoz değerleri olarak belirlendi.[29] IADPSG'nin ortaya koyduğu tanı kriterleri WHO[4] ve FIGO[5] tarafından kabul edildi. ADA[30] 75 ve 100 gr OGTT'nin her ikisinin de kullanılabileceğini, ACOG[12] ise IADPSG kriterlerine geçiş için yeterli kanıtın olmadığını ve 100 gr OGTT kriterlerinin kullanılmasını önermektedir.

IADPSG kriterleri GDM tanısınının genel popülasyonda yaklaşık %18 oranlarına çıkmasına ve GDM prevelansında 2-3 kat artışa neden olmaktadır.[28,31] Gebelikte gestayonel diyabet tanısı koyulması, gebelerde amaçlanan kan glukoz seviyeleri sağlansa dahi sezaryen, müdahaleli doğum ve yenidoğan bakım ünitesinde yatış oranlarında artışlara neden olmaktadır.[32] Bu da maliyeti arttırmaktadır. Ayrıca diğer bir eleştiri noktası da, IADPSG kriterleri ile belirlenen "hafif GDM" olgularında, obstetrik olumsuzluk oranlarının anlamlı olarak arttığının ve uygulanacak tedavilerin de bu olumsuzlukları azalttığının açıklıkla ortaya koyulmamış olmasıdır.[33] Horvath ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, GDM tanısı ve tedavisi için glukoz sınır değerlerinin düşürülmesinin, fetal makrozomi (OR 0.38, %95 CI 0.30-0.49) ve omuz distozisi (OR 0.40, %95 CI 0.21-0.75) oranlarını azalttığı bildirildi.[34] Ancak bir ciddi perinatal komplikasyonunun önlenmesi için 34 olgunun tedavisinin gerektiğini, buna karşıklık 11'e 1 oranında doğum induksiyonu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskinde artışa neden olduğunu hesapladılar.[34] Kanada'da yapılan 90.140 gebeyi içeren geniş kapsamlı çalışmada tek aşamalı tarama ile IADPSG kriterlerine göre GDM olan, ancak iki aşamalı taramaya göre GDM tanısı almayan "hafif hiperglisemik" ve tedavi edilmeyen gebelerde erken doğum (RR= 1.25, %95 CI 1.15–1.36) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış (RR= 1.21, %95 CI 1.14–1.28) oranlarının az bir miktar arttığı, sezaryen (RR= 1.07, %95 CI 1.03–1.12), preeklampsi (RR= 0.99, %95 CI 0.91–1.07), makrozomi(RR= 0.87, %95 CI 0.82–0.91) ve omuz distozisi (RR= 0.80, %95 CI 0.71–0.90) oranlarında anlamlı bir fark olmadığı bildirildi.[35] Caissutt ve ark'nın yaptığı 8 çalışma ve 29 983 gebeliği içeren meta analizde, GDM-negatif kadınlara kıyasla tek aşamalı tarama ile IADPSG kriterlerine göre GDM olan, ancak iki aşamalı taramaya göre GDM tanısı almayan gebelerde preeklampsi (RR= 2.75, %95 CI 1.38–5.45), makrozomi (RR= 1.32, %95 CI 0.90–1.92) 1.32, erken doğum (RR= 1.10, %95 CI 0.53–2.27) ve sezaryen (RR= 1.68, %95 CI 1.34–2.11) oranlarının arttığı belirlendi.[36] Dolayısıyla GDM tanısı için daha düşük glukoz seviyelerinin kabul edilmesi, intrauterin dönemde daha uygun glukoz seviyelerine maruz kalmayı ve buna bağlı kısa ve uzun vadedeki riskleri azaltmaktadır, ancak fayda-maliyet ve olası zararları konusunda tartışmalar mevcuttur.

Gebelikte gestasyonel diyabet tanısının koyulması ve tedavisinin anne, fetus ve yenidoğanların kısa ve uzun vade sonuçları açısından yararlı olduğu gösterilmiştir.[37,38,39,40] Dolayısıyla gebelerde gestasyonel diyabet taraması genel anlamda kabul gören ve önerilen bir yöntemdir. Gestasyonel diyabet taraması 24 ile 28 gebelik haftaları arasında tüm gebelere önerilmektedir.[4,5,12,30,41] Tarama için önerilen testler; tek seferlik 75 gr veya iki aşamalı 100 gr OGTT'lerdir. Tek seferde uygulanan 75 gr OGTT'de, açlık ve 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 1. ve 2. saat kan şekeri seviyelerine bakılır. Kan şekeri değerlerinden herhangi biri IADPSG'nin ortaya koyduğu sınır değerlerin üzerinde ise gestasyonel diyabet tanısı koyulur. İki aşamalı taramada, aç olmaya gereksinim duyulmadan öncelikle 50 gram glukoz yüklemesi yapılır. Yükleme sonrası 1.saat kan şekeri değeri 135 veya 140 mg/dl üzerinde (sınır değer tercihe bırakılmıştır) olan gebelere tanı koydurucu 100 gr 3 saatlik OGTT uygulanır.[12] Açlık, 100 gr yükleme sonrası 1., 2. ve 3. saat kan şekeri değerlerinden iki tanesi Carpenter ve Coustan kriterlerinin üzerinde ise gestasyonel diyabet tanısı koyulur.[12] IADPSG[29], WHO[4], FİGO[5], ADA[30] ve NICE[41] tek seferlik 75-gram OGTT ile taramayı, ACOG[12] ve National Institutes of Health (NIH)[42] ise iki aşamalı 50 ve 100 gr glukoz tarama testlerini önermektedir (Tablo 3). GDM tanısının 100 gr 3 saatlik OGTT ile koyulduğu gebelerde, tek glukoz değeri yüksekliğinin önemini değerlendirmeye yönelik Roeckner ve ark'nın yaptığı 25 çalışmayı ve 4466 tek değer anormalliği olan gebeyi içeren meta-analizlerinde; 1 anormal glukoz değerine sahip olanların glukoz değerlerinin tamamı normal sınırlar içinde olanlara kıyasla makrozomi (RR=1.59, 1.16-2.19), neonatal hipoglisemi (RR=1.88, 1.05-3.38), sezaryen (RR=1.69, 1.40-2.05) ve preeklampsi (RR=1.55, 1.31-1.83) gelişme risklerinin arttığını belirlediler.[43] Dolayısyla 100 gram OGTT'de 2 anormal değerle GDM tanısı koyulsa da, 1 anormal değer varlığında da olumsuz obstetrik sonuçlar artmaktadır.

Tek seferde 75 gr OGTT taraması pratik olarak uygulanımı daha kolay bir tarama yöntemidir. Ancak GDM tanısı için daha düşük glukoz seviyelerinin kabul edilmesi nedeniyle genel popülasyonda GDM prevelansında 2-3 kat artışa neden olmaktadır.[28,31] Bir bakış açısıyla, GDM tanısı için daha düşük glukoz seviyelerinin kabul edilmesi intrauterin dönemde daha uygun glukoz seviyelerine maruz kalmayı ve buna bağlı olarak da kısa ve uzun vadedeki riskleri azaltmaktadır.[37] Buna karşı olan bakış açısı ise, "hafif glukoz intoleransı" durumunun olumsuz obstetrik sonuçlar doğurduğunun ve uygulanacak tedavinin de yararının kesin olarak ortaya koyulamamış olmasıdır.[12] Glukoz yüklemesi sonrası kan şekeri değerleri değişkenlikler gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kısa süre aralıklar ile aynı gebe grubuna yapılan iki ayrı 100 gr OGTT'de, pozitif testi olan gebelerin bir kısmının negatif gruba, negatif testi olan gebelerin bir kısmının ise pozitif gruba geçtiği gözlenmiştir.[44] Dolayısyla iki aşamalı tarama yöntemi gebenin glukoz intoleransının iki kere sınanmasına olanak sağlayarak taramanın etkinliğini arttırmaktadır.[12] Farrar ve ark'nın.yaptıkları Cochrane meta-analizi sonucunda, gestasyonel diyabet taraması için kullanılan yöntemlerin birbirlerine olan üstünlüklerini ortaya koymak için yeterli kanıtın olmadığı sonucuna vardılar.[45]

Tablo 3 • Organizasyonlar tarafından önerilen gestasyonel diyabet tarama yöntemleri

Organizasyon	Kriter	1.antenal muayene tarama	24-28 GH tarama	1 veya 2 aşamalı
WHO 2013	IADPSG	Universal veya risk	Universal	1 aşamalı 75 gr
FIGO 2015	IADPSG	Universal veya risk	Universal	1 aşamalı 75 gr
NICE 2015	IADPSG	Risk faktör	Universal	1 aşamalı 75 gr
ADA 2016	IADPSG	Risk faktör	Universal	1 aşamalı 75 gr
ACOG 2017 ve Coustan	Carpenter	Risk faktör	Universal	2 aşamalı 100 gr
NIH 2013	Carpenter ve Coustan		Universal	2 aşamalı 100 gr

IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; WHO, World Health Organization; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; ADA, American Diabetes Association; ACOG, American College of Obstetrics and Gynecology; NIH, National Institutes of Health

Gestasyonel diyabet taraması 24 ile 28 gebelik haftaları arasında önerilmektedir.[45] Bu tarihlerin seçimindeki ana amaç, gebelerde insulin direncinin arttığı haftayı beklemek ve aynı zamanda da GDM tanısı sonrası yönetimi için yeterli zamanın kalmasını sağlamaktır. Ancak daha erken gebelik haftalarında kan şekerinin değerlendirilmesi görüşü de gittikçe ağırlık kazanmaktadır. İlk antenatal muayenede kan şekerinin değerlendirilmesi, tanısı koyulmamış pregestasyonel diyabetin belirlenmesine olanak sağlar. IADPSG[29] ve FIGO[5], ilk antenatal muayenede açlık kan şekeri (AKŞ), random kan şekeri veya HbA1c bakılmasını; AKŞ >126 mg/dl, random kan şekeri>200 mg/dl veya HbA1c> %6.5 ise diyabet olarak değerlendirilmesini, AKŞ 92 ile 126 mg/dl ise gestasyonel diyabet olarak kabul edilmesini, AKŞ < 92 mg/dl olan gebelere ise 24-28 gebelik haftaları arasında 75-gram 2 saatlik OGTT ile gestasyonel diyabet taraması yapılmasını önermektedir. NICE yüksek riskli gebelere (gestasyonel diyabet veya 1.derece yakınında diyabet öyküsü olan, obez, makrozomik doğum öyküsü olan gebeler) ilk antenatal muayenede 75 gr OGTT taraması yapılmasını, bu grup içinde gestasyonel diyabet tanısı almayanlara 24 ile 28 gebelik haftaları arasında tekrar 75 gram OGTT taramasını önermektedir.[41] Birinci trimester-

de HbA1c seviyesi >5.7% olanlarda GDM gelişme riski yüksektir, >6.0% olanların tamamına yakınında GDM gelişmektedir.[46] Birinci trimester HbA1c seviyesi >5.7% olan gebelerde daha erken haftalarda (24. haftadan önce) 75 gram OGTT taraması önerilmektedir.[47,48]

GDM ile İlişkili Maternal, Fetal ve Neonatal Sorunlar

Plasenta fetus ve annenin sağlık durumunu yansıtan ve farklı gebelik patalojilerinde makroskobik ve mikroskobik değişiklikler gösteren bir organdır.[49] GDM gebeliklerinde plasentalar normal gebeliklere kıyasla daha ağır ve büyüktür, ancak bebek ağırlığı/plasenta ağırlığı oranları anlamlı olarak değişmez.[49] Dolayısıyla GDM'de plasentalar fetusun artan besin gereksinimlerini karşılamak üzere büyümüştür. GDM gebelerin plasentalarının merkezi kısımlarının kalınlığında artma vardır.[49] Histolojik olarak terminal villuslarda immaturasyon, sinsityal nod oluşumu, bazal membranda kalınlaşma, villoz stromada fibrozis, villöz damarlarda kalınlaşma ve hipervaskülarite mevcuttur.[50,51,52] Ultrastriktürel olarak da hipervakuolize ince sinsityotrofoblastların mikrovilluslarında azalma, kalın sitotrofoblastik tabaka ve kalın trofoblast bazal membran gözlenir.[49,53] Plasentalarda saptanan mikroskobik değişiklikler T1DM, T2DM ve GDM gebeliklerin hepsinde mevcuttur.[49] Diabetik gebeliklerin plasentalarında gözlenen villöz inmaturasyon ve diğer histolojik değişiklikler anneden fetusa oksijen geçişinde de sorunlara yol açmaktadır.[49,50] Plasentadaki histolojik değişikliklerin başlıca sorumlusu maternal hiperglisemidir.[49] Maternal hiperglisemi plasentanın yapısal olarak oluşumunda sorunlar yaratarak fonksiyonel bozukluklara da neden olmaktadır.

GDM ile ilişkili olumsuz maternal, fetal ve neonatal morbiditeler Tablo 4'de belirtildi. Maternal hiperglisemi ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki HAPO çalışması ile belirgin olarak ortaya koyuldu.[28] Çalışmada maternal glukoz seviyeleri ile doğum ağırlığı, kordon C-peptid düzeyi, fetal makrozomi ve fetal yağ miktarı arasında anlamlı ilişki olduğu ve en önemlisi de bu ilişkinin maternal kan şekeri düzeyleri ile devamlılık gösteren, doğrusal bir ilişki olup, belirgin sınır değerler içermediğidir.[28]

Gebeliklerinde gestasyonel diyabet olan kadınların %15 ile 60'ında doğum sonrası 5 ile 15 yıl içinde tip 2 diyabet gelişir.[12,54] T2DM gelişme oranı kümülatif olarak doğum sonrası artar 10, 20, 30, 40 ve 50 yıl sonra sırasıyla %20, %29, %39, %49 ve % 58 olarak bildirilmektedir.[55] Glukoz tolerans testinde kan şekeri değerleri yüksek, BKI fazla, insulin gereksinimi duyan ve erken gebelik haftalarında GDM tanısı alan olgularda Tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir.[31] GDM olan gebeler, doğum sonrası 2-3 ay sonra ve daha sonra da her yıl OGTT ile takip edilmelidir.[7] GDM'li gebelerde preeklampsi, polihidramnios, sezaryen ile doğum ve doğum travması riskleri artar.[31,56]

Tablo 4 • Gestasyonel diyabet ile ilişkili maternal, fetal ve neonatal morbidite

Maternal Morbidite	Fetal, Neonatal Morbidite
Preeklampsi	Makrozomi
Polihidramnios	Doğum travması
Sezaryen	Respiratuar distres sendromu
Travmatik doğum	Neonatal hipoglisemi
Postpartum kanama	Neonatal hiperbilurinemi
Tip2 diyabet gelişme riski	Neonatal hipokalsemi
Neonatal polisitemi	Fetal programlanma ve uzun vade de metabolik sendrom

GDM gebelerin yenidoğanlarında makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilüribinemi, polisitemi, respiratuar distres sendromu (RDS), omuz distozisi, brakial pleksus paralizisi ve doğum travması riskleri yüksektir.[31,56,57] Maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi ise fetal pankreastan aşırı insulin salınımı ve hiperinsülinemiye neden olur. Fetal hiperglisemi (major anabolik yakıt) ve hiperinsülinemi (major anabolik hormon) birlikte yağ ve protein depolanmasına ve fetal makrozomiye neden olur.[56] Hiperinsulinemik olan yenidoğan, anneden gelen aşırı glukoz kesileceği için hipoglisemi riski taşır. Fetal hiperinsulinemi surfaktan üretimini etkileyerek yenidoğanda RDS riskini artırır.[56] GDM'li gebeliklerde plasenta villuslarındaki matürasyon bozukluğundan dolayı relatif hipoksi sözkonusudur.[49] Fetal hipoksi eritropoetin yapımını uyarır ve buna bağlı olarak da yenidoğanda polisitemi ve hiperbilürübinemi oluşur.[56] Popülasyon bazlı Kanada ve İsveç'te yapılan ve 1 milyondan fazla gebeliği içeren iki çalışmada GDM'li (tedavi olan) gebelerde perinatal mortalitenin sırasıyla genel popülasyondan düşük (RR=0.63, %95 CI 0.43–0.93) veya anlamlı olarak farklı olmadığı (OR = 0.8, % 95 CI 0.58–1.10) bildirildi.[58,59] GDM'de konjenital anomali riskinin arttığına yönelik de yeterli kanıt yoktur.[31] Annenin sağladığı metabolik ortam fetal hücrelerin fenotipik programlanması üzerine etkilidir ve intrauterin yaşamadaki hiperglisemik ortam doğum sonrası gelişimi etkiler.[37] GDM'li anneden doğan çocukların uzun vadede diyabet, hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi ile karekterize metabolik sendrom geliştirme risklerinin yüksek olduğu bildirilmektedir.[31,37,56]

Yönetimi ve Tedavisi

Gestasyonel diyabet tedavisinin yararını değerlendiren 2 büyük randomize kontrollü çalışma vardır.[38,39] Birincisi "Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)"-çalışmasında, 1000 GDM'li gebe tedavi alan (diyet, kan şekeri monitorizasyonu, insulin tedavisi) ve almayan olarak iki grupta kıyaslandı ve GDM tedavisinin perinatal ölüm, omuz distozisi,

klavikula kırığı, sinir hasarı, 4000 gr üzerinde doğum ve preeklampsi oranlarını anlamlı olarak azalttığı gösterildi.[38] Diğeri Maternal Fetal Medicine Network (MFMN)'ün 958 hafif GDM'li (AKŞ<95 mg/dl) gebeyi içeren çok merkezli çalışmasında, perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, doğum travması sıklıklarında anlamlı fark bulunmadığı, 4000 gr üzerinde doğum ağırlığı, neonatal yağ kitlesi miktarı, sezaryen ile doğum, omuz distozisi ve preeklampsi sıklılıklarında ise tedavi ile anlamlı azalmanın olduğu gösterildi.[39] Gestasyonel diyabet tedavisinin etkinliğini irdeleyen ve bahsi geçen iki büyük çalışmayla birlikte diğer çalışmaları da içeren meta-analizlerde, gestasyonel diyabet tedavisi (diyet, insulin vb) ile preeklampsi, iri bebek ve omuz distozisi oranlarında anlamlı olarak azalmanın olduğu gösterildi.[40,60] Dolayısıyla gestasyonel diyabet tanı ve tedavisi anne ve çocuk açısından yararlı olmaktadır.

Gestasyonel diyabet tedavisinde amaç, kan glukoz seviyelerinin istenilen düzeylerde olmasını sağlamaktır. Amaçlanan kan glukoz değerleri, açlık, postprandial 1. ve 2. saatler için sırasıyla <95 mg/dl, 140 mg/dl ve 120 mg/dl'dir.[12,30] Glukoz seviyesinin monitorizasyonu gebenin kendisinin parmak ucundan kapiller glukoz değerlerine bakması ile sağlanır. Glukoz ölçümünün optimal sıklığı belirsiz olmakla birlikte, sıklıkla uygulanan yöntem günde 4 kere, sabah açlık ve öğünler sonrası 1. veya 2. saat postprandial glukoz ölçümleri yapılmasıdır.[12] de Veciana ve ark'nın (1995) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada postprandial 1. saat kan şekeri düzeylerine bakılarak glukoz monitorizasyonu yapılmasının açlık ve 2. saat değerlerine kıyasla daha etkili olduğu belirlendi.[61]

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerde 1. basamak tedavi, diyet ve egzersiz ile kan şekerinin düzenlenmesidir.[7,56] Diyet ile GDM'li gebelerin yaklaşık %80-90'nında amaçlanan glisemik kontrolü sağlanabilmektedir.[47,56] Gestasyonel diyabet tedavisinde genel anlamda karbonhidrat alımının azaltılması, günlük diyet içinde eşit dağıtılması, glisemik indeksi düşük ürünlerin seçilmesi ve kalori kısıtlanması esasına dayanan değişik diyetler önerilmektedir.[62] Cochrane meta-analizinde, gestasyonel diyabet tedavisinde önerilen farklı diyet yöntemlerinin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilememiştir.[63] Diyet tedavisi ile 1-2 hafta içinde amaçlanan glisemik kontrolün sağlanamadığı gebelerde insulin tedavisine başlanır.[12] Açlık hiperglisemisi bazal (uzun veya intermediate etkili) NPH insülin, yemeklerden sonraki ise prandial (kısa etkili) kristalize insülin ile tedavi edilir.[56] İnsulin dozu şeker profili çıkarılarak (açlık ve yemeklerden 1 veya 2 saat sonra kan şekeri ölçümü) düzenlenir. Günlük insülin gereksinimi kabaca 6-13, 14-26, 27-37 ve ≥38 gebelik haftalarında sırasıyla anne kilosu x 0.7, 0.8, 0.9 ve 1 ünite olarak hesaplanabilir.[64] Son yıllarda GDM tedavisinde oral antidiyabetik ilaçların (glyburide ve metformin) kullanımı üzerinde durulmaktadır. Oral antidiyabetikler daha ucuz ve kullanımı daha kolay ilaçlardır. Glyburide'in (2. jenerasyon sulfonilürea) major yan etkisi maternal hipoglisemi ve kilo alımına neden olmasıdır.[62] Glyburide ve metformin plasenta bariyerini geçer, ancak fetusta anomali riskini arttırdıkları gösterilmemiştir.[62] Balsells ve ark'nın, GDM tedavisinde insulin ve glyburide kullanımını kıyasladıkları meta-analizlerinde, glyburide tedavisinin insuline kıyasla daha yüksek oranda makrozomi görüldüğü ve neonatal hipoglisemiye neden olduğu belirlendi.[65] Gui ve ark'nın insulin ile metformin tedavilerini kıyasladıkları meta-analizlerinde, her iki tedavi yönte-

mi arasında maternal glisemi kontrolü ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna vardılar.[65] Kitwitee ve ark'nın yaptıkları insulin ve metformin tedavilerinin kıyaslandığı daha yeni bir meta-analizde, metformin tedavisinde daha az neonatal hipoglisemi (RR= 0.74; %95 CI 0.58–0.93) ve neonatal yoğun bakım ünitesinde kalma gereksinimi (RR= 0.76; %95 CI 0.59–0.97) olduğu, ancak metformin kullananların %14-46'sında ilave insüline gereksiniminin duyulduğu belirlendi.[66] Dolayısıyla metformin GDM tedavisinde seçenekler dahilinde olan bir ilaç olarak değerlendirilmektedir.[12,41]

Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

Pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) gebeliklerin %1-2'sinde gözlenen ve tip 1 ve tip 2 diyabeti kapsayan durumdur.[3,7] Diyabet gebelikte maternal morbidite, perinatal morbidite ve mortalitede artışa neden olur.[7] PGDM ile ilişkili maternal, fetal ve neonatal sorunlar Tablo 5'de belirtildi. Tip 1 ve 2 diyabetteki olumsuz sonuçlar birbirine benzerdir ve birlikte değerlendirilmektedir.[67] Anne ve fetusta oluşabilecek olumsuz sonuçlar, hipergliseminin derecesi, metabolik ortam ve annede diyabete bağlı ko-morbiditelerin varlığı ile ilişkilidir.[68] Diyabetik gebeliklerin yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Gebelik öncesinden başlamak üzere kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü ve uygun antenatal takip ile hedeflenen obstetrik ve perinatal sonuçlar sağlanabilir.

Tablo 5 • Pregestasyonel diyabet ile ilişkili maternal, fetal ve neonatal sorunlar

Maternal	Fetal / Neonatal
Pre- ve erken gebelik	Fetal ölüm
İnfertilite	Neonatal ölüm
Abortus	Konjenital anomali
Gebelik	Respiratuar distres sendromu
Preeklampsi	Kardiyomiyopati
Polihidramnios	Neonatal hipoglisemi
Üriner enfeksiyon	Neonatal polisitemi
Labil/ glukoz kontrolünün bozulması	Neonatal hiperbilurinemi
Diyabetik retinopati ilerlemesi	Neonatal hipokalsemi
Erken doğum	Fetal programlanma ve
Makrozomi	Uzun vadede metabolik sendrom
Fetal gelişim kısıtlılığı	
Doğum	
Travmatik doğum	
Omuz distozisi	
Sezaryen	
Postpartum kanama	
Tromboemboli	

Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Maternal hipoglisemi kan şekerinin 70 mg/dl altına düşmesidir.[69] Ağır hipoglisemi annede baygınlık, şuur kaybı ve ölüme neden olabilir. Maternal hipoglisemi fetusa zarar vermez.[69] Ringholm ve ark'nın yaptıkları literatür derlemesinde T1DM kadınların %45'inin gebeliklerinde hipoglisemi atağı geçirdikleri bildirilmektedir.[70] Erken gebelik haftalarındaki bulantı, kusma ve insülin dozlarının iyi ayarlanamaması hipoglisemi ataklarının başlıca nedenleridir. Diyabetik gebeler hipoglisemi atakları açısından uyanık olmalı ve yanlarında şeker bulundurmalıdır.

Gebelik, diyabet komplikasyonları olan retinopati, nefropati ve nöropatiyi olumsuz yönde etkiler.[71] Diyabetik kadınların gebelik öncesi ve gebelik süresince diyabet komplikasyonları açısından takipleri önerilmektedir.[71] Genç kadınlardaki (25 ile 65 yaş) en sık körlük nedeni diyabetik retinopatidir.[8] Diyabetik retinopati başlangıçta nonproliferatiftir, zamanla yeni damar oluşumu ile birlikte proliferatif retinopatiye dönüşür.[8] Proliferatif retinopati de neovaskülarisayona bağlı olarak oluşan kanama ve dekolman ile körlüğe yol açar. Diyabetik retinopati sıklığı diyabet süresi ile yakından ilişkilidir, diyabet süresi 20 yılı aşan kadınların yaklaşık %80'ninde herhangi bir formda retinopati mevcuttur, proliferatif retinopatiye ise PGDM'li gebelerin yaklaşık %3'ünde rastlanır.[7] Gebelikte retinopatinin ilerlemesi, retinanın durumuna, diyabetin başlangıç yaşı ve süresine ve gliseminin kontrolüne bağlıdır.[7] Diyabetik kadınlar gebelik öncesi retina muayenesi olmalı, proliferatif retinopatisi olanlar laser koagulasyon ile tedavi edilmelidir.[7] PGDM'li gebelere ilk antenatal muayenede ve 28.gebelik haftasında retina muayenesi yapılmalıdır, ilk muayenede retinada sorun olanlar daha yakın takibe alınmalıdır.[41] Nefropati, 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde mikroalbuminüri olarak tanımlanır ve PGDM'li gebelerin %2-5'inde bulunmaktadır.[73] Nefropatisi olan PGDM gebelerde preeklampsi, erken doğum ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) oranları yükselir.[73] Gebeliğin başında serum kreatinini normal seviyelerde ve belirgin proteinürüsi olmayanlarda gebelik diyabetik nefropati üzerine anlamlı olumsuz bir etkide bulunmaz.[7] Diyabetik gebeler mikroalbuminüri ve hipertansiyon açısından yakın takip edilmelidir.[71] Gebeliğin diyabetik nöropati üzerine etkisini değerlendirebilecek yeterli veri mevcut değildir. Gebelikte diyabete bağlı iskemik kalp hastalığı insidansı çok düşüktür.[73]Ancak diyabetik gebelerde koroner hastalık bulguları ciddiye alınmalı ve değerlendirilmelidir.[73]

Gebelikte diyabetik ketoasidoz (DKA) anne ve çocuk açısından acil bir durumdur. PGDM gebelerde (büyük çoğunluğu T1DM) DKA görülme sıklığı %1'in altındadır.[74] Gebelikte DKA'da önceki yıllarda bildirilen %35'lerdeki fetal kayıp oranları son yıllarda %5'lerin altında bildirilmektedir.[8] DKA neden olabilecek etkenler, yeterince kalori alamamak, dehidratasyon, insülin yetersizliği (pompa tıkanması vb) ve özellikle üriner, pulmoner veya yumuşak doku enfeksiyonlardır.[8] DKA'da insülin yetersizliği, hiperglisemiye, hiperglisemi glukagon sekresyonunda artışa, glukagon da karaciğerde glukoneogenez, kas ve yağ dokuda lipolize neden olur. Dolaşımda serbest yağ asitleri ve keton cisimleri artar, metabolik asidoz gelişir. Ayrıca ketonüriye bağlı oluşan ozmotik diürez, hipovolemi, hipotansiyon ve elektrolit bozukluklarına yol açar. Maternal dolaşımdaki aşırı miktardaki glukoz ve ketonlar plasentadan fetusa geçerek fetusta da

ketoasidoza neden olabilir.[8] DKA'nın klinik bulguları hiperventilasyon, nefesde aseton kokusu, şuur bulanıklığı, dehidratasyon, hipotansiyon, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır.[8] Laboratuvar bulguları olarak hiperglisemi (glukoz >200 to 300 mg/dL), baz defisiti (>12 mEq/L), serum bikarbonat seviyesinde azalma (<15 mEq/L), asidoz (pH<7.3) ve elektrolit bozuklukları vardır.[7,74] Gebelikte DKA tedavisi Tablo 6'da özetlendi.[8]

Yu ve ark'nın, 304144 PGDM gebelik ve 40 milyon normal gebeliğin değerlendirildiği 100 çalışmanın meta-analizinde, PGDM gebeliklerde preeklampsi (OR=3.48: CI 3.01-4.02), erken doğum (OR=3.48 CI: 3.06-3.96) ve sezaryen (OR=3.52; CI 2.91-4.25) oranlarının anlamlı olarak arttığı belirlendi.[75] PGDM gebeliklerinde preeklampsi sıklığı %10-20 dolayında bildirilmektedir ve diyabet süresi, nefropati veya hipertansiyon varlığı ve gebeliğin başındaki glisemi kontrolüne bağlı olarak oran artmaktadır.[8] Diyabetik gebelikler preeklampsi gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. ADA preeklampsi proflaksisi için diyabetik gebelere 1.trimesterin sonundan itibaren düşük doz aspirin (60-150 mg/gün) başlanmasını önermektedir.[76] Rutin aspirin proflaksisi yapılmasa da, diyabetik gebeliklerde preeklampsi öngörü testleri uygulanmalı ve riskli olgulara aspirin proflaksisi başlanmalıdır.

Tablo 6 • Gebelikte diayebetik ketoasidoz tedavisi

	Başlangıç (6-24 saat)	İyileşme
Genel	Nedeni araştır, idrar sondası, damar yolu aç, gerekirse nazogastrik tüp tak	Sıvı yeterli ise sonda çıkarılır
Sıvı	%0.9 NaCl 1000 mL/saat × 2 saat sonra 500 mL/s 5–8 L sıvı verilene kadar	%0.9 NaCl 100 mL/s 48 saat devam
İnsulin	20 U IV bolus,5–10 U/s IV infüzyon	Asidoz düzelip glukoz <160 mg/dl olunca 0.7–2.0 U/s infüzyon, plazma glukoz en az 12 saat stabil normal sc insülin dozuna geç
Glukoz	plazma glukoz <250 mg/dL, %5 dektroz ekle	
Potasyum	serum K+ düşük veya normalse KCl20 mEq/h. 2-4 saate bir serum K seviyesi bak	Oral potasyum 1 hafta
Bikarbonat	pH is <7.1, 1 amp(50 mEq) bikarbonat ekle perfüzyona, pH >7.1 olana kadar tekrarla	

Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

PGDM gebeliklerde perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.[7,75] Fetal ve neonatal sorunlar prekonsepsiyonel ve gebelik süresinceki anne kan şekeri düzeyleri ile doğrudan ve yakından ilişkilidir. Prekonsepsiyonel dönemde anne kan şekeri değerlerindeki yükseklik ve metabolizma dengesindeki bozukluk implante olan embriyonun olumsuz besi ortamı içinde bulunmasına neden olarak abortus ve konjenital anomali risklerini artırır.[7] PGDM gebeliklerinde abortus sıklığı genel popülasyondan yüksektir.[73] Tip1 ve 2 diyabetik gebelerde majör konjenital anamoli oranları genel popülasyondan 2-9 kat daha yüksek ve %2.7-18.6 dolayındadır.[77] Diyabetik gebelerde tüm sistemlere ait yapısal anomalilerde artış vardır ve en sık gözlenen anomaliler de kalp ve santral sinir sistemine ait anomalilerdir.[7] Amerika Birleşik Devletlerinde National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)'nin, 1997-2011 yılları arasındaki konjenital yapısal anomalileri irdelediği çalışmasında, pregestasyonel diyabetik gebelikler için değerlendirilmeye alınan 50 yapısal anomaliden 46'sının konjenital anomalinin cinsine bağlı olarak 2.5 ile 80.2 arasında değişen oranlarda arttığı saptandı.[78] Aynı çalışmada en büyük artış sakral agenezi (aOR 80.2) için saptanırken, riskte 10 katından daha fazla artışın olduğu anomaliler holoprosensefali (aOR 13.1), longitudinal limb defektleri (aOR 10.1), heterotaksi (aOR 12.3), trunkus arteriozus (aOR 14.9), atrioventrikular septal defekt (OR 10.5) ve kalpte tek ventrikül kompleksi (aOR 14.7) olarak belirlendi.[78] Diyabetik gebeliklerde anomalilerdeki artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte prekonsepsiyonel maternal hiperglisemi ile çok yakından ilişkilidir.[8] Anomali riski HbA1c değeri %6.3'ün üzerindeki her %1 artışta doğrusal olarak artmaktadır; örneğin 1. trimester HbA1c düzeyi %6.5 %7.5 ve %12.5 olan kadınlarda konjenital anomali oranları sırasıyla 1/33, 1/20 ve 1/6 olarak bildirilmektedir.[79] Prekonsepsiyonel dönemdeki hiperglisemi oksidatif streste artış, yolk kesesinde hasar ve genetik veya epigenetik mekanizmaları etkileyerek yapısal anomalilere neden olabilir.[77] Dolayısıyla diyabetik kadınların kan şekerleri çok iyi regüle iken gebe kalmalarının sağlanması konjenital anomalilerin önlenmesi açısından son derece önemlidir.

Fetal kayıp oranları diyabetik gebeliklerde genel popülasyona kıyasla 3-5 kat daha yüksektir.[75,80] Kan şekeri iyi regüle olmamış, makrozomik ve polihidramnioslu olan diyabetik gebeliklerde ani fetal kayıplar genellikle 35. gebelik haftasından sonra olur.[7] Buna karşılık, vasküler sorunu olan, preeklamptik, plasenta yetmezliği ve fetal gelişim kısıtlığı olan olgularda ise daha erken gebelik haftalarında fetal ölümler gerçekleşir. Bu iki durumda fetal kayıp nedenleri birbirinden farklıdır. Plasenta yetmezliği ve erken başlangıçlı fetal gelişim kıstlılığı olan olgular öngörülebilir bir seyir izler, fetal iyilik hali testleri ve özellikle Doppler ile doğumun zamanlaması yapılır. Buna karşılık plasentasyon sorunun olmadığı (uterin arter Doppleri normal), makrozomik, polihidramnioslu ve maternal kan şekeri düzenlenmesinin kötü olduğu diyabetik gebeliklerde fetal hipoksiyi belirlemek ve ani fetal kayıpları önlemek son derece güçtür.

Fetal gelişim fetusun genetik potansiyeline, epigenetik faktörlere ve nutrisyonel koşullara bağlıdır.[7] Makrozomi doğum ağırlığının 4000-4500 gramın üzerinde olması, large for gestational age (LGA) ise fetus ağırlığının gebelik haftasına göre %90 persentilin üzerinde olması olarak

tanımlanmaktadır.[7] Diyabetik gebeliklerde 4500 gramın üzerinde çocuk doğurma oranı genel popülasyondan 10 kat daha yüksektir.[7] Maternal hiperglisemi fetusta hiperinsulinemi ve büyüme faktörlerinde artışa neden olarak iri bebek gelişimine neden olmaktadır.[73]Ayrıca diyabetik gebelerde maternal aminoasit, trigliserit ve serbest yağ asitleri de yükselir ve fetusun makrozomik gelişmesinde etkili olan diğer faktörlerdir.[73] İri bebeklerde vaginal doğumda doğum travması ve brakial pleksus hasarı riskleri artar.[7] Ayrıca makrozomik fetuslarda fetal hipoksi riski de yükselir.[80]

PGDM gebelerin yenidoğanlarında neonatal hipoglisemi, hiperbilüribinemi, polisitemi ve RDS riskleri GDM gebeliklerindeki aynı nedenlerden dolayı yüksektir.[7,75,81] Yu ve ark'nın yaptığı meta-analizinde, PGDM gebeliklerde neonatal hipoglisemi (OR=26.62: CI 15.37-46.11), neonatal ölüm (OR=2.26 CI: 1.74-2.95), hiperbilüribinemi (OR=2.82; CI 1.60-5.00), yeni doğan bakım ünitesine yatış (OR=3.92; CI 2.87-5.34) ve RDS (OR=2.09; CI 1.55-2.83) oranlarının anlamlı olarak arttığı belirlendi.[75] Anne kan şekeri iyi regüle olmamış, makrozomik fetuslarda hiperinsülinemi nedeniyle kalp kasında glikojen ve yağ birikimine bağlı olarak miyokard hipertrofisi ve yenidoğanlarda geçici kardiyomiyopati oluşabilir.[7] Yenidoğanlardaki geçici kardiyomiyopati çoğunlukla asemptomatiktir, nadiren semptomatik olabilir ve septal hipertrofiye bağlı sol ventrikül çıkış obstriksiyonu oluşturabilir.[7] PGDM'li anneden doğan çocukların uygun olmayan intrauterin ortamda gelişmeleri neticesinde uzun vadede diyabet, hipertansiyon, obesite ve hiperlipidemi ile karekterize metabolik sendrom olma olasılıkları da yüksektir.[7,37,82]

Diyabetik Gebeliklerin Yönetimi

Prekonsepsiyonel; Diyabetik kadınların gebeliklerinin planlı olması ve gebelik öncesi mutlaka kadın doğum ve diyabet doktorları tarafından değerlendirilmesi gerekir. Gebeliklerin takibi de multidisipliner yaklaşımla, ideal olarak diyabetik gebe polikilinikleri oluşturularak yapılmalıdır. Diyabetik kadınların özellikle konjenital anomali risklerini azaltmak amacıyla kan şeker regülasyonları iyi olduğu dönemde gebe kalmaları sağlanmalıdır. ADA[83] ve NICE[41] prekonsepsiyonel dönemde HbA1C seviyesinin %6.5'un ACOG[84] ise %6'nın altında olmasını önermektedir. Prekonsepsiyonel dönemde ve ilk 12 hafta süresince ADA[83] ve ACOG[84] günde 400 μg, NICE[41] ise 5 mg folik asit takviyesi önermektedir. Diyabetik retinopati (göz dibi muayenesi) ve nefropati (idrarda protein, serum keratinin) gibi diyabetik komplikasyonlar prekonsepsiyonel dönemde mutlaka değerlendirilmelidir.[85,86] Fetusa zararı olabilecek hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörü gibi ilaçlar değiştirilmelidir.[86] Obez olan özellikle T2DM kadınların diyetisyen gözetiminde ideal kilolarına gelmelerinin sağlanmasında da yarar vardır.[86]

Antenatal Takip; Diyabetik gebelerde fetal anomali riski yükseldiğinden 11-14 ve 18-22 gebelik haftalarında fetal anomali taraması önerilmektedir.[41,84] ACOG kalp anomalisi taraması için 20-22 gebelik haftalarında fetal ekokardiyografi yapılmasını da önermektedir.[84] Fetus gelişimi ve amnios sıvı miktarı 28. gebelik haftasından itibaren 3-4 haftada bir ultrasonografi ile takip

edilmelidir.[41] Diyabetik retinopati açısından ilk antenatal muayenede ve 28. gebelik haftasında göz dibi muayenesi yapılmalıdır.[41] Mikroalbuminüri ve asemptomatik bakteriüri, idrar tahlili ve orta idrarda koloni sayımı ile takip edilmelidir.[7] Diyabetik gebelikler preeklampsi açısından da yakın takip edilmelidir. Preeklampsi proflaksisi için diyabetik gebelere 1.trimesterin sonundan itibaren düşük doz aspirin (60-150 mg/gün) başlanmasını önerilmektedir.[41,83,84] Antenatal fetal iyilik hali testleri olarak çocuk hareketlerinin takibi, kardiyotokografi, amnios sıvı miktarı, fetal biyofizik profil ve umbilikal ve fetal Doppler sıklıkla kullanılmaktadır, ancak etkinlikleri kanıta dayalı tıp açısından gösterilebilmiş değildir.[7] ACOG 32-34 haftadan itibaren haftada iki kere NST, amnios sıvı miktarı ve günlük fetal hareket sayımını önermektedir.[84] NICE 28-36 haftarı arasında 4 haftada bir fetal gelişim ve amnios sıvı miktarı takibini, 38 haftadan itibaren de NST takibini önermektedir.[41] Antenatal iyilik hali testlerinin kaçıncı haftadan sonra ve hangi sıklıkla yapılacağı konusu açıklığa kavuşmuş değildir ve çoğunlukla klinisyenlerin insiyatifine bırakılmıştır. Antenatal iyilik hali testleri plasentasyon sorununa bağlı gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda hipoksinin belirlenmesinde ve doğumun zamanlanmasında etkilidir. Ancak plasentasyon sorunu olmadan plasenta maturasyon problemi olan diyabetik gebeliklerde fetal hipoksinin belirlenmesinde kardiyotokografi ve Doppler etkli değildir. Diyabetik gebeliklerde ani nedeni bilinemeyen fetal kayıp oranları yükselir.[87] Özellikle makrozomik, polihidramniosu olan ve anne kan şekeri regülasyonu kotü olan gebeliklerde ileri gebelik haftalarında ani fetal kayıp riski artar.[7] Dolayısıyla bu tip gebeliklerin takibinde çok dikkatli olunmalıdır. Doğumun zamanlanması ani fetal kayıp ve RDS riskleri bir arada düşünüldüğünde ciddi sıkıntılıdır ve fetal hipoksiyi belirlemede etkinliği kanıtlanmış bir metot mevcut değildir. Diyabetik gebeliklerde akciğer maturasyonu için antenatal kortikosteroidler kullanılabilir.[41,84] Ancak antenatal steroid kullanımının kan şekerlerinde yükselmeye ve insülin gereksiniminde %40-50 oranında artışa neden olabileceği unutulmamalıdır.[85] Diyabetik gebeliklerde tokoliz için beta-mimetik ilaçlar kullanılmamalıdır.[41]

Doğum; ACOG[84] ve NICE[41] indüksiyon veya sezaryen ile elektif doğumu önermektedir. NICE, 37^0- 38^6 haftaları arasında doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir.[41] ACOG, vaskulopati, nefropati, ölü doğum öyküsü olan veya kan şeker regülasyonu kötü olan diyabetik gebelerin 36^0- 38^6 haftaları arasında, fetal gelişim ve amnios sıvı miktarı normal ve kan şekeri regülasyonu iyi olan gebelerin ise 39^0- 39^6 haftasında doğutulmasını önermektedir.[84] ACOG[84] tahmini fetal ağırlığı 4500 gram, FIGO[5] ise 4000 gramın üzerinde olan olguların doğum travması riski dikkate alınarak sezaryen ile doğutulmalarını önermektedir. Doğum eylemi süresince her saat başı kan şekerine bakılması ve kan şekerinin 70-120 mg/dl arasında olmasının sağlanması ve fetal iyilik halinin sürekli elektronik monitorizasyon ile takibi önerilmektedir.[41,84] Doğum sonrası insülin gereksinimi azalır, maternal hipoglisemiyi önlemek amacıyla kullanılan insülin miktarı yakalşık %35 dolayında azaltılmalıdır.[85] T2DM kadınlarda doğum sonrası gebelik öncesi kullandıkları metformin ve glibenclamid gibi oral antidiyabetiklere geçilebilir.[85] Diyabetik lohusalarda emzirme teşvik edilmelidir, emzirme öncesi maternal hipoglisemiyi önlemek amacıyla hafif yiyecekler alınabilir. Doğum sonrası kontrasepsiyon amaçlı kan glukoz seviyesini etkilemeyecek rahim içi araç ve progesteron içeren implantlar açısından da kadınlar bilgilendirilmelidir.

Tedavi – Kan Şekerinin Düzenlenmesi

Diyabetik kadınlarda olumlu obstetrik sonuçları elde etmenin birinci koşulu gebelik öncesi ve gebelik süresince kan şekerinin iyi regüle edilmesidir. Gebelik süresince maternal kan şekeri düzeylerindeki hedefler, açlık kan şekerinin 95 mg/dL, postprandial 1. saat kan şekerinin 140 mg/dL ve 2. saat kan şekerinin 120 mg/dL altında olmasıdır.[68,83,84,88] Kan şekeri regülasyonunda ilaç tedavisinin yanı sıra yaşam biçiminin düzenlenmesi de son derece önemlidir. Diyet ve egzersiz kan şekeri düzenlenmesinde önemli etkiye sahiptir.[85] Diyabetik gebelerin gün içinde belirli süre yürüyüş yapmaları gibi fiziksel aktiviteler teşvik edilmelidir. PGDM gebelik takibi ekibi içinde mutlaka diyetisyen bulunmalıdır ve diyabetik gebelerin diyetleri ayarlanmalıdır. Optimal diyet komposizyonu tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte günlük total kalorinin %40-50'si karbonhidrat (175 gr), %15-20'si protein ve %20-35'i yağ içeren diyetler sıklıkla kullanılanlardır.[85,88] Diyet üç ana ve 2 ara öğün şeklinde düzenlenmeli, yeterli kalori gereksinimi sağlanmalı ve hipoglisemilerin oluşması engellenmelidir.[88] İnsulin dozlarının ayarlanabilmesi açısından da diyetin iyi düzenlenmesi ve gebelerin diyetlerine uyması zorunludur.

PGDM'li kadınların gebelikleri süresince kan şekerlerinin takibi ve sıkı bir şekilde kan şeker düzeylerinin istenilen seviyelerde olmasının sağlanması gereklidir. Kan şekeri takipleri, gebenin parmak ucundan belirli zamanlarda kan şekerine bakması veya sürekli kan şekeri takibi yapan aletlerin (continuous glucose monitoring.CGM) kullanılmasıyla yapılabilir. CGM'de ortalama glukoz seviyesinin 100 mg/dL düzeyinde olması amaçlanmaktadır.[85] Parmak ucundan gebenin kendisinin takip protokollerinde, günde en az 4 kere, açlık ve yemeklerden 1 veya 2 saat sonraki kan şekerine bakılması önerilmektedir.[88] Ancak bazı gebelerde öğünlerden önceki kan şekerleri de takip edilebilir. Kliniğimizde kan şeker takibi, açlıklar ve yemeklerden 2 saat sonraki kan şekeri ölçümleri ile yapılmaktadır. Haftalık kan şekeri değerlerinden 1 veya 2'sinin hedeflenen değerlerden yüksek olması, sıkı glukoz kontrolünü hedefleyen kurumlar tarafından insülin dozunun arttırılması gerekçesi olarak değerlendirilmektedir.[85] CGM, 24 saatlik glukoz seviyelerinin belirlenmesine olanak sağlamakta ve neonatal hipoglisemi, iri fetus ve yenidoğan bakım ünitesinde yatış sürelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.[89] Ancak Moy ve ark'nın yaptıkları Cochrane meta-analizinde, sürekli kan şekeri monitorizasyonu ile gebenin parmak ucundan kendisinin yaptığı takip arasında maternal ve perinatal sonuçlar açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.[90] Aynı meta-analizde postprandial 1. veya 2. saat kan şekerlerine bakılması arasında da anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmektedir.[90] Gebelikte eritrosit miktarlarındaki artış nedeniyle HbA1c seviyelerinde azalma olur ve gebelikte kan şekeri takibinde HbA1c düzeylerinin kullanılması ancak yardımcı bir metot olarak önerilmektedir.[41,84] Ortalama glukoz seviyesi HbA1c düzeyine bakılarak "8'ler kuralı" ile hesaplanabilir; %8 HbA1c kabaca 180 mg /dL ortalama glukoz düzeyine karşılık gelir, HbA1c'deki her bir %1'lik fark da 30mg/dL glukoz demektir (örneğin HbA1c %12 ise, 4x30=120, 180+120=300, ortalama glukoz seviyesi 300 mg/dL).[7]

Gebelikte diyabet tedavisi için kullanılan ilaç insülindir. T2DM'li gebelerde NICE[41] insülin kullanmak istemeyen olgularda ikinci seçenek olarak metformin kullanılabileceğini, ADA[83] ve

ACOG[84] ise gebelikte ortaya çıkan insülin direnci karşısında metforminin tedavide etkisiz olacağını ve insülin kullanılması gerektiğini bildirmektedir. Gebelikte diğer bir oral antidiyabetik ilaç olan glyburide kullanımı neonatal komplikasyonlara yol açabileceğinden önerilmemektedir.[85] Tedavide kullanılan insülin tipleri ve özellikleri Tablo 7'de özetlendi. İnsulin ilk olarak hayvanlardan elde edildi (hayvan insülini) daha sonra laboratuvarda üretilidi (insan insülini olarak adlandırılmakta) ve son olarak da laboratuvarda insan insülinine yapılan modifikasyonlar ile etkinlik süreleri kısaltılan veya uzatılan analog insülinler üretildi. İnsulinler etkinlik sürelerinin başlamasına göre de; hemen etkili (rapid acting), kısa etkili (short acting), orta sürede etkili (intermediate acting) ve uzun etkili (long acting) insülinler olarak sınıflandırılmaktadır.[91] Hemen etkili insülin analogları (ör asparat, lispro), insan insülininden genetik olarak üretilen, etkinliği 15 dakkika içinde başlayan, 1 saatte tepe noktasına ulaşan ve 3-4 saat süren insülinlerdir. Yemeklerden hemen önce, sırasında veya hemen sonra enjekte edilebilirler. Kısa etkili insülinler (ör humulin, novolin) etkinlikleri 15-30 dakika içinde başlayan, 2-6 saatte tepe noktasına ulaşan ve 8 saatte kadar süren insülinlerdir. Yemeklerden 15-30 dakika önce enjekte edilirler. Orta etkili insülinler (ör NPH) etkinlikleri 2-4 saat içinde başlayan, 6-7 saatte tepe noktasına ulaşan ve 20 saatte kadar süren insülinlerdir, günde 1 veya 2 kere kullanılırlar. Uzun etkili insülin analogları (ör detemir, glargine) etkinlikleri 1 saat içinde başlar ve platoya ulaşarak 20-24 saat devam eder, normal bazal insülin sekresyonunu taklit eder ve günde 1 veya 2 doz olarak kullanılırlar.

Gebelikte insülin tedavisi ile hedeflenen kan glukoz düzeyleri Tablo 8'de belirtildi. İnsulin tedavisi ile normal koşullarda pankreastan insülin salınımına benzer insülin sağlanması amaçlanmaktadır. Orta ve uzun etkili insülinler ile bazal insülin seviyeleri ve hemen veya kısa etkili insülinler ile de yemeklerden sonraki bolus insülin etkisi elde edilmeye çalışılır. Dolayısıyla gebelikte insülin rejimleri klasik olarak multiple enjeksiyonlar şeklinde, yatmadan önce orta veya uzun etkili insülin ile bazal insülin düzeyini sağlamak ve her bir öğün öncesi de hemen veya kısa etkili insülin enjeksiyonları yapmak şeklinde uygulanmaktadır.[91,92] İnsulin lispro ve aspart regüler insülinden daha hızlı etki ettiklerinden ve daha az hipoglisemik ataklara yol açtıklarından dolayı bolus insülin tedavisinde daha fazla tercih edilmektedir.[92,93] O'Neill ve ark'nın yaptıkları, farklı insülin tipleri ve rejimlerinin kıyaslandığı 5 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri Cochrane meta-analizinde, maternal ve perinatal sonuçlar açısından PGDM gebelerin tedavisinde farklı insülin tip ve rejimleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.[91] İnsulin sürekli subkutan infüzyon (insülin pompası) şeklinde de verilebilir. Gebelikte insülin pompası kullanımı artmaktadır. Farrar ve ark yaptıkları Cochrane meta-analizinde, gebelikte insülin pompası ve aralıklı insülin enjeksiyonları tedavileri arasında sonuçlar açısından anlamlı bir farkın olmadığını belirlediler.[94] İnsulin tedavi dozları kişilere göre bireysel olarak ayarlanır. Birinci trimesterde günlük ortalama insülin gereksinimi kabaca 0.7U/kg dolaylarındayken 3. trimesterde 1.2U/kg yükselmektedir, 16. gebelik haftasından sonra kabaca hafta %5 dolayında günlük insülin dozu gereksiniminde artış olur.[7,83] Doğuma yakın insülin dozlarında bir miktar azalma gözlenebilir.[7] Doğum sırasında da insülin ile nötralize edilmiş %5 dekstroz infüzyonu yapılması, her saat başı kan şekerine bakılması ve kan şekerinin 70-120 mg/dl arasında olamasının sağlanması önerilmektedir.[41,84]

Tablo 7 • Tedavide kullanılan insülin tipleri ve özellikleri

Insulin	Kaynak	Başlangıç (saat)	Tepe (saat)	Etkinlik süre (saat)
Kısa Etkili				
Humulin R	İnsan	0.5	2–4	5–7
Velosulin H	İnsan	0.5	1–3	8
Novolin R	İnsan	0.5	2.5–5	6–8
Hemen Etkili				
Lispro	Analog	0.25	0.5–1.5	4–5
Aspart	Analog	0.25	1–3	3–5
Orta Etkili				
Humulin Lente	İnsan	1–3	6–12	18–24
Humulin NPH	İnsan	1–2	6–12	18–24
Novolin I	İnsan	2.5	7–15	22
Novolin N	İnsan	1.5	4–20	24
Uzun Etkili				
Glargine	Analog	1	—	24
Detemir	Analog	1–2	—	24

Tablo 8 • Hedeflenen glukoz düzeyleri

Zaman	Glukoz (mg/dL)
Açlık	60–<95
Yemeklerden önce	60–105
Yemeklerde 1 saat sonra	<140
Yemeklerde 2 saat sonra	<120
Uyurken 2-6 arası	>60

Kaynaklar

1- Yuen L, Saeedi P, Riaz M et al. (2019) Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Prac, 107: 841

2- World Health Organization and International Diabetes Federation (2016). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. Available at: https://www.who. int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.

3- International Diabetes Federation (2019). IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.

4- World Health Organization Guideline (2014). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a Diabetes Res Clin Pract,103:341–63.

5- Hod M, Kapur A, Sacks DA et al (2015) The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet, 131: Suppl 3:S173-211

6- American Diabetes Association. (2017) Standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care,40(suppl 1):S1–S135.

7- Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG (2021) Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 871- 907

8- Moore TS, Haugel-de Mouzon S, Catalano P (2019) Diabetes in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1067- 1097

9- Hill DJ (2018)Placental control of metabolic adaptations in the mother for an optimal pregnancy outcome. What goes wrong in gestational diabetes? Placenta, 69: 162-168

10- Denney JM, Quinn KH (2018) Gestational Diabetes Underpinning Principles, Surveillance, and Management. Obstet Gynecol Clin N Am, 45: 299–314

11- Behboudi GS, Amiri M, Yarandi RB et al. (2019) The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr, 11:11

12- ACOG Committee on Practice Bulletin (2017) Practice bulletin no. 180 gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 130:e17–37.

13-Baz B, Riveline JP, Gautier JF (2016) Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol, 174: R43–R51

14- Monteiro LJ, Norman JE, Rice GE et al (2016) Fetal programming and gestational diabetes mellitus Placenta 48, Supplement 1, Trophoblast Research, 30: S54-S60

15- Rosik J, Szostak B, Machaj F et al (2020) The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. Ann Hum Genet, 84:114–124.

16-Prevention CfDCa. (2011) National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011, in: Department of Health and Human Services CfDCaP

17-Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO et al (2015) Gestational diabetes: A clinical update. World J Diabetes, 25; 1065-1072

18-Garrison A (2015) Screening, Diagnosis, and Management of Gestational Diabetes Mellitus. Am Fam Physician, 91:460-67

19- Yao D ,Chang Q,Wu QJ et al (2020) Relationship between Maternal Central Obesity and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Hindawi J of Diabetes Res, Article ID 6303820, 12 pages

20- Li Y, Ren X, He L et al (2020) Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. Diabetes Res Clin Prac, 162: 108044

21- Schwartz N, Nachum Z, Green MS et al (2015) The prevalence of gestational diabetesmellitus recurrence—effect of ethnicityand parity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 213:310-317

22- Pergialiotis V, Bellos I, Hatziagelaki E et al (2019) Progestogens for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 221: 429-436

23- Landon MB (2016) Changing the Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus? Obstet Gynecol, 127: 3-6

24-O'Sullivan JB, Mahan CM (1964) Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes, 13:278–285.

25- National Diabetes Data Group (NDDG)(1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes, 28: 1039–1057

26- Carpenter MW, Coustan DR (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol, 144:768–773.

27- World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of aWHOconsultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization;1999.

28- HAPO Collaborative Research Group (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med, 358:1991–2002

29- IADPSG Consensus Panel (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care,33: 676.

30- American Diabetes Association (ADA) (2016). Standards of medical care in diabetes—2016. Diabetes Care, 39(suppl 1):S1-S106

31- Johns EC, Denison FC, Norman JE et al (2018)Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trend Endocrinol Metabol, 29: 744-754

32- Long H, Cundy T (2013) Establishing consensus in the diagnosis of gestational diabetes following HAPO: where do we stand? Curr Diab Rep, 13:43–50.

33-Gupta Y, Kalra B, Baruah MP et al (2015) Updated guidelines on screening for gestational diabetes. Int J Journal of Women's Health, 7: 539–550

34-Horvath K, Koch K, Jeitler K et al. (2010) Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systemic review and meta-analysis. BMJ, 340:c1395.

35-Shah BR, Sharifi F (2020) Perinatal outcomes for untreated women with gestational diabetes by IADPSG criteria: a population-based study. BJOG, 127:116–122.

36-Caissutti C, KhalifehA, Saccone G et al (2018) Are womenpositive for the One Step but negative for theTwo Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes?.Acta Obstet Gynecol Scand, 97:122– 134.

37- Hod M, Kapur A, McIntyre D (2019): for the FIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy and the FIGO Pregnancy and Prevention of early NCD Committee Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019. Am J Obstet Gynecol, 221: 109-116

38-Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al (2005) for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med, 352: 2477–546.

39-Landon MB, Spong CY, Thom E et al (2009) A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med, 361:1339–48.

40-Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et al (2013) Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med, 159:123-9.

41- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2015). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical guideline NG3. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021. Accessed 22 September 2015.

42-National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement (2013) Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus, March 4–6

43- Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R et al (2016) Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 215: 287-297

44- Catalano PM, Drago NM, Amini SB (1993). Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 169: 874–881.

45- Farrar D, Duley L, Medley N et al (2015). Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art.No:CD007122.

46- Ribal RK, Hummelen R, Kelly L (2020) Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review. J Obstet Gynaecol Can, doi:10.1016/j.jogc.2019.12.015

47- American Diabetes Association. (2015) Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In standards of medical care-2015. Diabetes Care, 38(Suppl 1): S8–S16.

48-Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig D, Berger H, et al.(2018) Diabetes and pregnancy. Can J Diabetes, 42(Suppl 1): S255–82.

49- Carrasco-Wonga I, Moller A, Giachini FR et al (2020), Placental structure in gestational diabetes mellitus. BBA - Molecular Basis of Disease, 1866: 165535

50- Madazli R, Tuten A, Calay Z et al (2008) The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. Gynecol Obstet Invest, 65: 227-232

51-Madhuri K, Jyothi I (2017) A study on placental morphology in gesatational diabetes, J. Evid. Based Med. Healthc, 4: 71–75.

52-Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V et al (2008) Placental pathology in women with gestational diabetes, Acta Obstet. Gynecol. Scand, 87: 403–407

53-Abdelghany AH, Eissa TM (2018) Study of the ultrastructure of the placenta in gestational diabetes mellitus, Int J Anat Var, 11: 4–10.

54-Zhu Y, Zhang C (2016) Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Curr Diab Rep, 16: 7

55- Li Z, Cheng Y, Wang D et al (2020) Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. J Diabetes Res, 27: 3076463. doi: 10.1155/2020/3076463

56- Szmuilowicz ED,Josefson JL, Metzger BE (2019) Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin N Am, 48: 479–493

57- Kamana KC,Shakya S,Zhang H (2015) Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. Ann Nutr Metab, 66(suppl 2):14–20

58-Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF et al. (2010) Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. Diabet Med, 27, 436–441

59-Feig DS, Hwee J2, Shah BR et al. (2014) Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. Diabetes Care, 37: 1590–1596

60- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M et al (2014) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 9(3):e92485

61- de Veciana M, Major CA, Morgan MA et al (1995) Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med, 333:1237–41

62-Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL et al (2016). Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs. J Diabetes, 8:770-781

63-Han S, Crowther CA, Middleton P et al (2013) Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. Cochrane Databese Syst Rev, 3:CD009275

64-Castorino K, Paband R, Zisser H, et al.(2012) Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. Curr Diab Rep,12:53-59

65-Balsells M, García-Patterson A, Solà I et al (2015) Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ, 350:h102.

65- Gui J, Liu Q, Feng L (2013) Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta analysis. PLoS One, 27;8:e64585

66-Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C et al (2015) Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. Diab Res Clin Prac, 109: 521–532

67- McCance DR (2015) Diabetes in pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol, 29: 685-699

68-SOGC Clinical Practice Guideline (2019) Guideline No. 393-Diabetes in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can, 41:1814–1825

69- McCance DR , Casey C (2019) Type 1 Diabetes in Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am, 48: 495–509

70-Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B et al. (2012) Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. Diabet Med, 29:558–66.

71- Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ (2018) Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. Diabetologia, 61:1012–1021

73- Sugrue R (2018) Pregestational Diabetes in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 45: 315–331

74- deVeciana M (2013) Diabetes ketoacidosis in pregnancy. Seminar Perinat, 37: 267 – 273

75- Yu L, Zeng XL, ChengML, et al. (2017) Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. Oncotarget, 8: 61048-61056

76- American Diabetes Association (2020) Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes -2020. Diabetes Care, 43(Suppl. 1):S183–S192

77-Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, (2015) Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. World J Diabetes, 6: 481-488

78-Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, et al. (2020) Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. Am J Obstet Gynecol, 222:176.e1-11.

79- Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW et al (2012) Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. Diabetologia. 55:936–47.

80- Starikov R, Dudley D, Reddy UM (2015) Stillbirth in the Pregnancy Complicated by Diabetes Curr Diab Rep, 15: 11

81- Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al (2008) Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. BJOG ,115:445–52.

82- Kerr B, Leiva A, Farias M et al (2018) Foetoplacental epigenetic changes associated with maternal metabolic dysfunction. Placenta, 69:146-152

83-American Diabetes Association.(2019) 14. Management ofdiabetes in pregnancy: standards of medical care inDiabetes-2019. Diabetes Care, 42(Suppl 1):S165–S172.

84-ACOG Practice Bulletin (2018) No 2. Pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 132:e228–e248.

85-Tsakiridis J, Mamopoulos A,Athanasiadis A et al (2020) Management of pregestational diabetes mellitus: a comparison of guidelines, J Matern Fetal Neonat Med, DOI: 10.1080/14767058.2020.1719481

86- Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL (2019) Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy. A Review. JAMA, 321:1811-1819

87- Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ et al.(2018) Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. Diabetologia. 61:1081-8.

88- Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER (2019) Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. Nature Reviews Endocrinolgy, 15:406-416

89-Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al.(2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet,390(10110):2347–2359.

90-Moy FM, Ray A, Buckley BS, West HM(2017) Techniques ofmonitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD009613.

91- O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS et al. (2017) Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2. Art. No.: CD011880

92- Toledano Y,Hadar E, Hod M (2018) Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy –The new insulins. Diab Res Clin Pract, 45:59-66

93-Rys P, Pankiewicz O, Łach K et al.(2011) Efficacy and safetycomparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Metab, 37:190–200.

94- Farrar D, Tunell DJ, West J et al (2016) Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2 Issue 6. Art. No.: CD005542.

BÖLÜM 4

TİROİD HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Tiroid hastalıkları doğurganlık çağındaki kadınlarda nispeten sıkça karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir.[1] Gebelikte ortaya çıkan metabolik, hormonal ve immünolojik değişikliklerin tiroid fonksiyonları üzerine önemli etkileri olur. Ayrıca fetusun beyin, somatik ve kemik gelişimi için maternal kaynaklı iyot ve tiroid hormonlarına gereksinimi vardır.[2] Dolayısıyla gebelikte ortaya çıkan tiroid hastalıkları anne ve fetusun sağlığı açısından önemlidir.

Tiroid bezi dolaşımdaki iyotu kullanarak tiroid hormonlarını üreten endokrin organdır. Tiroid hormonları vücudun enerji metabolizması, ısı dengesinin sağlanması ve organların normal fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli olan hormonlardır.[3] Tiroid bezi iki lobdan oluşur ve her lobda da yaklaşık 20-40 adet folikül içeren lobüller vardır.[1] Her bir folikül, glikoproteinden zengin kolloid adı verilen sıvının etrafını çevreleyen ve hormon sentezleyen foliküler hücrelerden meydana gelir. Tiroid bezinden tiroid hormon yapım ve salınımı hipato-hipofizer aksın kontrolü altındadır. Hipotalamusdan salgılanan tirotropin releaising hormon (TRH), hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını uyarır, TSH'da tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotronin (T3) yapım ve salınımını kontrol eder. Hipofizden TSH salınımı, tiroid hormonları, dopamin ve somatostatinin negatif feedback etkisi altındadır.[3] Diyet ile alınan iyot iyodide indirgenir ve bunun yaklaşık olarak %20'si (80-100 μg/günde) tiroid bezi tarafından alınır, %80'i de böbreklerden atılır.[1] Tiroid bezinde iyodid tekrar iyota dönüştürülür ve tiroid peroksidaz enzimi yardımıyla bir glikoprotein olan tiroglobulin'e bağlanarak T4 (4 iyot bağlı) ve T3 (3 iyot bağlı) oluşturulur. İyodinizasyon sonrası oluşan T3 ve T4 folikül içinde kolloid olarak depolanır. TSH kontrolü altında kolloid içindeki triglobuline bağlı T3 ve T4, bağlı oldukları troglobulinden ayrılarak serbest formda dolaşıma salınır (90 μg/gün T4; 30 μg/gün T3).[4] Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu tiroid-bağlayıcı globulin'e (TBG) ve az miktarda albumine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının ancak %1'i serbest formdadır ve hücreler içine girerek etkili olan da dolaşımdaki bu serbest tiroid hormonlarıdır.[3] Hedef hücreye giren tiroid hormonları, nükleer resöptörlerine bağlanarak hücrelerin büyüme, gelişme, metabolizma ve protein sentezi üzerine etkili olurlar.[3] T3'ün, T4'den 10 kat daha fazla nükleer resöptörlere bağlanma yeteneği vardır ve bundan dolayı biyolojik aktivitesi T4'den çok daha fazladır.[4] T4'ün yarılanma ömrü yaklaşık 1 hafta, T3'ün ise 1 gündür.[4] Dolaşımdaki T4 yalnızca tiroid bezinden salgılanırken, T3'ün %80'i periferde T4'ün T3'e dönüşümü ile elde edilir.[3] T4'ün T3'e dönüşümü, iyotun mo-

nodeiyodinaz enzimi ile ayrıştırılması ile gerçekleşir. Monodeiyodinaz tip I ve II enzimleri T4'ü T3'e, tip III enzimi ise inaktif metabolit olan reverse T3'e (rT3) dönüştürür.[5] Monodeiyodinaz tip II ve III enzimleri plasentada bol miktarda mevcuttur.[6]

– Gebelikte Tiroid Fizyolojisindeki Değişiklikler

Gebelikte meydana gelen hormonal ve fizyolojik değişiklikler, anne ve fetusun artan metabolik ihtiyaçları maternal tiroid fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olur. Gebelik tiroid hormon ihtiyacını arttırır, tiroid bezi daha çok çalışmak durumundadır ve maternal tiroid hacmi bazal iyot depolarının durumuna bağlı olarak %10-30 oranında artar.[7] Ortaya çıkan değişiklikleri aşağıdaki başlıklarda özetleyebiliriz;

a- Gebelikte artan östrojen miktarına bağlı olarak, 7. haftada başlayarak 16. haftada tepe noktasına varan ve gebelik boyunca yüksek düzeyde (normalin 2.5-3 katı) devam eden TBG seviyelerinde artış olur*.[7] TBG miktarındaki artış da serbest tiroid hormonu miktarlarında düşüşe neden olur ve ötiroid durumu koruyabilmek için hipoto-hipofizer-tiroid aks uyarılır. Total tiroid hormonu (TT4 ve TT3) miktarları yaklaşık %50 oranında artar.[8] Gebelikte tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için total T3 ve T4 kullanılmamalıdır.

b- Human koryonik gonadotropin (hCG) ve TSH benzer alfa unitelerine sahiptir ve hCG'nin zayıf tiroid uyarıcı etkisi vardır.[9] hCG'nin en yüksek seviyelerde olduğu gebeliğin 8 ile 14. haftaları arasında salınımı artan T3 ve T4 negatif feedback yoluyla TSH miktarlarında geçici olarak azalmaya neden olur. hCG seviyelerinin yüksek olduğu gebeliğin ilk 12 haftasında TSH seviyeleri nispeten düşük, serbest T4 seviyeleri ise yüksektir.[1] Buradaki asıl amaç özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında fetusa yeterli T4 geçişini sağlayabilmektir.[7]

c- Plasentada bulunan deiyodinaz tip II ve III enzimleri nedeniyle özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde tiroid hormonlarının periferik metabolizması artar.[10] Aktif T3 ve T4 hormonlarının inaktif rT3'e dönüşümü de artar.[2] Bu değişim fetusun yüksek miktarlarda aktif tiroid hormonu etkisi altında kalmasını engeller.[11]

d- Maternal plazma hacmindeki artış, tiroid hormon gereksiniminde de artışa neden olur.[7]

e- Gebelikte glomerüler filtrasyondaki artış böbreklerden iyot kaybına, tiroid hormon yapımındaki artış da iyot kullanımında artışa yol açar. Dolayısıyla iyot yetmezliği olasılığı artar ve iyot ekliği olan kişilerde gebeliğin "fizyolojik guatr" tablosu ortaya çıkabilir.[2] Maternal iyot eksikliği durumlarında fetusa geçen iyot miktarı da azalır.[3]

Gebelikte İyot Gereksinimi; Gebelikte, iyot gereksinimi tiroid hormon sentezinin artması ve idrar ile daha fazla iyot kaybedilmesi nedenleriyle artar.[1] İyot plasentadan kolaylıkla geçer. Besinlerden aldığımız iyot, mevcut bölgedeki toprak ve suda bulunan iyotu yansıtır ve belirli coğrafi bölgelerde iyot yetersizliği vardır. Bazı ülkelerde besin kaynaklarına (örneğin tuz, ekmek vb) iyot ilavesi yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü gebe ve emziren kadınlara günde 250 μg iyot alımını önermektedir.[1] Yeterli iyot alınımının sağlanabilmesi için gebelikte 150 μg /günde iyot takviyesi yapılması ve prenatal vitamin tabletlerinin iyot içermesi önerilmektedir.[1,12] Gebe-

likte iyot alınımı yetersiz ise, tiroid hormon sentezinde azalmaya, TSH sekresyonunda artışa ve sonucunda da tiroid hacminde artış ve guatra yol açar. Ağır iyot yetmezliği (20-25 μg/günde iyot alımı) gebelikte maternal hipotiroidizim nedenidir.[3] Ağır iyot yetmezliğinde fetus ve yenidoğanda nörokognitif gelişim bozuklukları ve daha ağır formlarında da kretenizm olur.[13]

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testleri; Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi sorunludur. Gebelikte tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede en etkili ve güvenilir metot TSH ölçümüdür.[5] TBG miktarlarındaki artış nedeniyle total tiroid hormanlarına bakmanın anlamı yoktur. Serbest T4 ve T3 tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede total hormon değerlerine kıyasla daha güvenilirdir. Ancak yüksek TBG ve düşük albumin seviyeleri serbest T4 ve T3 ölçümlerinin de doğruluğunu etkiler.[14] Serbest T4 düzeyini belirlemede kullanılacak en etkili laboratuvar metodu "online extraction liquid chromatography/tandem mass spectrometry" dir fakat bu teknik yaygın olarak kullanılmamaktadır.[5] TSH referans değerleri de gebelikte değişir ve daha düşük seviyelere iner.[1] Gebe olmayan kadınlarda TSH referans değerleri 0.4 - 4.0 mIU/L'dir.[15] Birinci trimesterde TSH referans değerlerinin alt sınırı ~0.4 mIU/L ve üst sınırı da ~0.5 mIU/L aşağıya çekilebilir.[15] Çalışılan gebe popülasyonu için her bölgenin kendine özgü TSH referans değerlerini belirlemesinin daha uygun olacağı düşünülmekedir.[2] Bu veriler mevcut değilse değişik kılavuzlar TSH üst sınırı için 1.trimesterde 2.5 mIU/L, 2. ve 3. trimesterde ise 3.0 mIU/L'nin kabul edilmesini önermektedir.[15,16,17] Ancak değişik çalışmalarda önerilen bu sınır değerlerin düşük olduğu gösterilerek hipotiroidi tanısında gereksiz artışa neden olduğu öne sürülmüştür.[18,19,20] Tiroid fonksiyon testlerinin gebelikteki değişimi Tablo 1'de belirtildi.

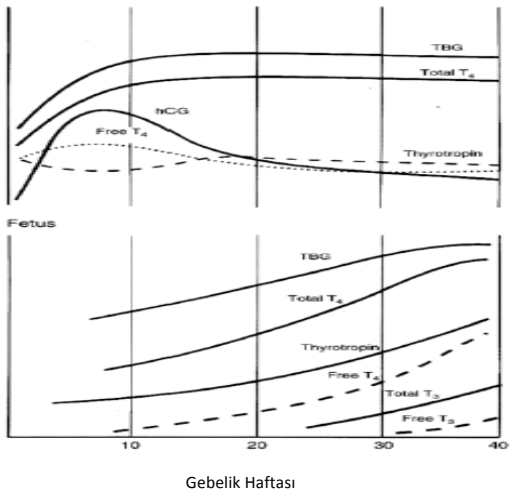
Tablo 1 • Tiroid fonksiyon testlerinin gebelikteki değişimi

Tiroid Fonksiyon Testleri	Gebe değil	Gebelik değerleri	Hipotiroidi	Hipertiroidi
TSH (mIU/L)	0.4-4.0	1.trm 0.1-2.5 2.trm 0.2-3.0 3.trm 0.3-3.0	Yükselir	Düşer
TBG (mg/L)	11-21	23-25	Değişmez	Değişmez
Total T4 (μg/dL)	3.9–11.6	10.7–11.5	Düşer	Yükselir
Serbest T4 (ng/dL)	0.8–2.0	Laboratuvar trimester özel veriler kullanılmalı	Düşer	Yükselir
Total T3 (ng/dL)	91–208	205–233	Normal/ Düşer	Normal/ Yükselir
Serbest T3 (pg/dL)	190–710	250–330	Düşer	Yükselir

– Fetal Tiroid

Fetal tiroid bezi ve hipofiz-tiroid aksı 1. trimester sonlarına doğru çalışmaya başlar.[1] Fetusta tiroid foliküleri ilk olarak 9-10. gebelik haftalarında görülür ve fetal tiroid bezinde iyot tutulumu ve T4 sentezi başlar.[3] Fetal serumda T4 ve TBG 10-12. gebelik haftalarında saptanabilir düzeylere çıkar ve hipofizer portal sistem çalışmaya başlar.[1] Fetusta tiroid hormon sentezi asıl olarak 18-20. gebelik haftasından itibaren başlar, gittikçe artmaya devam ederek 35-37. haftarda en üst seviyeye ulaşır.[21] Fetusta 18-20. gebelik haftasından itibaren artan TSH düzeyine bağlı olarak T4 yükselir, T3 seviyeleri ise 30. gebelik haftasına kadar düşüktür.[22] Fetusta hipotalomo-hipofizer aks yeterince olgunlaşmadığından T4'ün TSH üzerine negatif feedback etkisi düşüktür.[22] Miadındaki fetusta serum TSH düzeyi maternal dolaşımdakinden yüksek, T4 seviyesi hafifce düşük ve T3 düzeyi ise annedekinin yarısı kadardır.[3] Plasentada yüksek miktarlarda deiyodinaz tip III enzimi bulunur ve bu enzim T4'ü rT3'e dönüştürür.[21] Fetus dolaşımında inaktif formadaki rT3 hormon düzeyleri aktif form olan T3 hormon düzeylerinden daha yüksektir.[21] Fetusun farklı organları T4 ve T3 transport proteinlerine değişik oranlarda sahip olduğu için T4 ve T3 hormonlarından etkilenimleri de farklıdır. Fetal beyin dokuları T3 transport proteinlerinden zengindir.[23] Fetal beyin hücrelerinde deiyodinaz tip II enzimi yüksek seviyelerdedir ve T4'ü aktif hormon olan T3'e dönüştürür.[23]

Maternal tiroid hormonları (T4, T3), iyot ve TRH plasentadan geçebilir, TSH ise geçemez.[24] Maternal T4 gebelik süresince fetal dolaşıma daha kolay geçerken, T3'ün plasentadan geçişi zayıftır.[24] Dolayısıyla anneden fetusa geçerek etkili olan asıl hormon T4'tür. Tiroid hormonları fetal beyin gelişimi için son derece önemli hormonlardır. Nöronal migrasyon, proliferasyon, farklılaşma, miyelenizasyon ve beyin korteksinin gelişiminde tiroid hormonları özel ve önemli fonksiyonlara sahiptir.[23] T3 kan-beyin bariyerini geçemez, T4 beyin dokusu içine girer ve T3'e dönüşerek beyin gelişimi üzerine etkili fonksiyonları yerine getirir.[3] Fetal tiroidin aktif olarak hormon üretmediği gebeliğin ilk 12-14 haftaları arasında maternal kaynaklı T4 fetus için gerekli hormon desteğini sağlar. Fetal beyin gelişimi açısından kritik öneme sahip gebeliğin ilk 12-14 haftalarındaki tiroid hormon gereksinimi anneden fetusa geçen T4 ile sağlanır.[1] Fetusun anneden geçen T4'e olan gereksinimi büyüdükçe azalır ancak doğumda bile kordon kanındaki T4'ün %20-30'u maternal kaynaklıdır.[22] Maternal ve fetal tiroid hormonlarının gebelik haftalarına göre değişim eğrisi Şekil 1'de gösterildi.[22]



Şekil 1: Maternal ve fetal tiroid hormonlarının gebelik haftalarına göre değişim eğrisi

Hipertiroidizim

Tirotoksikoz herhangi bir nedene bağlı olarak dolaşımda tiroid hormon düzeylerinin (T3, T4 veya ikisi birden) yüksek olması, hipertiroidizim ise tiroid bezinin aşırı üretimi nedeniyle tiroid hormonlarının yüksekliği olarak tanımlanmaktadır.[3] Tirotoksikoz nedenleri Tablo 2'de sunuldu. Gebelikte hipertiroidizim sıklığı belirgin ve subklinik formların dahil edilmesine bağlı olarak %0.1 ile %1 arasında değişmektedir.[25] Olguların yaklaşık %90-95'inde neden TSH resöptör stimüle eden antikorlar (TRAb) sonucu oluşan otoimmün Graves hastalığıdır.[25] Gebeliğin geçici tirotoksikozu (gestational transient thyrotoxicosis-GTT) da diğer sık gözlenen hipetiroidizim nedenidir.[3]

Gebeliğin Geçici Tirotoksikozu

GTT tiroid bezinde bir hastalığa bağlı olmaksızın hCG'ye bağlı tiroid stimulasyonu sonucu oluşan ve gebelerin %1-5'inde gözlenen geçici bir durumdur.[26] Tirotoksikoz bulgularının seyri kanda hCG'nin seyri ile paralel gider, 6-9 gebelik haftalarında başlayıp, 1. trimester sonu veya 2. trimester başında sonlanır.[25] Sinirlilik, tremor, taşikardi, sık defekasyon, terleme, uykusuzluk ve kilo kaybı gibi hipertiroidizim bulguları vardır. Ağır formunda aşırı kilo kaybı, bulantı ve kusma ile karekterize hiperemesiz gravidarum bulguları ortaya çıkabilir. Laboratuvar bulguları olarak sT4 yüksektir, TSH düşüktür ve tiroid otoantikorları mevcut değildir.[3] Gebelik öncesi bulguların olmaması, kendiliğinden düzelmesi, otoantikorların ve göz bulgularının bulunmaması ile Graves hastalığından ayrılır. Anne ve fetus açısından önemli bir risk oluşturmaz.[28] Semptomları ağır olan olgularda beta-blokerler (propranolol) kullanılabilir.[26] GTT öyküsü olan kişilerde sonraki gebeliklerde tekrarlama riski artar.[27]

Tablo 2 • Tirotoksikoz nedenleri
Graves hastalığı
Toksik adenoma
Toksik multinoduler guatr
Kronik tiroidit
De Quervain (subakut) tiroidit
Gestasyonel tirotoksikoz
Gestasyonel trofoblastik tümörler
Struma ovari
Aşırı levotiron alınımı

Subklinik Hipertiroidizim

Subklinik hipertiroidizim, TSH seviyesinin düşük, sT4 seviyesinin ise normal sınırlarda olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır.[2] Casey ve ark. yaptığı bir çalışmada gebelikteki prevelansı %1.7 olarak bildirilmiştir.[29] Klinik bulgusu yoktur, laboratuvar buılguları ile tanı koyulabilir.[2] Gebelik komplikasyonlarında herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir.[2,3] Gebelikte subklinik hipertiroidizmin antitiroid ilaçlar (ATI) ile tedavisi önerilmemektedir.[28]

Graves Hastalığı

Gebelerin % 0.4. ile %1.0'inde gebelik öncesi bilinen Graves hastalığı vardır ve teorik olarak da %0.05'inde GH tanısı gebelikte koyulabilir.[30] Graves hastalığı TSH resöptörlerine bağlanarak tiroidi uyaran otoantikorlar (TRAb) sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır.[30] Çarpıntı, yorgunluk, terleme, sıcağa tahamülsüzlük, sık defekasyon, uykusuzluk, kilo kaybı, sinirlilik ve tremor sık gözlenen semptomlarıdır.[31] Hafif ve orta derecede hipertiroidizim olgularında bulgular gebeliğin hipermetabolik durumu ile karışabilir. Olguların %25'inde Graves hastalığına özgü göz bulguları saptanabilir, pretibial miksödem ve tiroidde büyüme olabilir.[31] Laboratuvar bulgularında TSH gebelik haftası referanslarına göre düşük, sT4 ise yüksek seviyededir. Gebeliğin 1. trimesterinde TSH normalde de 0.03 mU/l'ye kadar inebileceğinden, tanı için TSH düzeyinin 0.01 mU/l'nin altında ve sT4'ün de gebelik haftası referans değerlerinin üzerinde olması gerekir.[3] Graves hastalığının potansiyel maternal ve fetal komplikasyonları Tablo 3 belirtildi.[2]

Tablo 3 • Graves hastalağının maternal ve fetal komplikasyonları

Maternal
Preeklampsi
Erken doğum
Konjestif kalp yetmezliği
Tiroid fırtınası
Dekolman
Enfeksiyon
Fetal
Düşük doğum ağırlığı
Fetal gelişim kısıtlılığı
Fetal kayıp
Tiroid disfonksiyonu
Fetal hipertiroidizim
Fetal hipotiroidizim
Neonatal
Neonatal hipertiroidizim
Neonatal guatr
Neonatal santral hipotiroidizim

– Gebeliğin Graves Hastalığı Üzerine Etkisi

Graves hastalığı olan gebelerde 10-15. gebelik haftalarında semptomlarda artma gözlenebilir.[30] Geç ikinci ve üçüncü trimesterlerde immün toleransta artmaya ve TRAb seviyelerinde düşüşe bağlı olarak semptomlarda gerileme ve remisyon saptanır.[30] Postpartum dönemde (özellikle doğum sonrası 7-9 ay) ise TRAb seviyelerindeki tekrar artışa bağlı olarak semptomlarda alevlenme gözlenir.[30,32] Postpartum dönemde yeni Graves hastalığının ortaya çıkma olasılığı 2-4 kat daha fazladır.[33]

– Graves Hastalığı - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Graves gastalığı olan gebelerde düşük, fetal kayıp, erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, maternal kalp yetmezliği ve tiroid fırtınası riskleri artar.[2,7,34] ABD'de yapılan çalışmada 417 hipertiroidi ve gebelik olgusu ile 217.000 kontrol olgusunun kıyaslandığı çalışmada hipertirodizm olgularında preeklampsi riskinin 1.8 kat, erken doğum riskinin 1.8 kat ve maternal yoğun bakıma yatırılma riskinin de 3.7 kat arttığı bildirildi.[35] Danimarkada yapılan başka bir çalışmada da düşük, ölü doğum, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı risklerinin hipertiroidi olgularında anlamlı olarak yükseldiği bildirildi.[36] Aggarawal ve ark'nın yaptığı bir diğer çalışmada preeklampsi riskinin 3.9 kat, erken doğum riskinin 1.7 kat ve FGK riskinin de 2.2 kat arttığı bildirildi.[37] Bu konudaki yayınların çoğunda tedavi olmamış veya uygun tedavi edilmemiş olgular da çalışmalara dahil edilmektedir. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında uygun tedavi edilen ve tiroid hormon düzeyleri istenilen seviyelerde olan gebelerde maternal ve obstetrik komplikasyonlar anlamlı olarak azalmaktadır.[7]

Tiroid Fırtınası: Hipertiroidili olguların %1-2'sinde aşırı tiroid hormonu salınımı nedeniyle oluşan ve maternal mortaliye de neden olabilecek acil obstetrik bir komplikasyondur.[38] Ateş, taşikardi, şuur bulanıklığı, konvülziyon, hipertansiyon ve kalp ritim bozuklukları vardır. Tedavi edilmez ise çoklu organ yetmezliği, kalp yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Literatürde %10-30 oranlarında maternal mortalite bildirilmektedir.[39] Annenin durumu kötüleşirse fetüs da riske girer ve kaybedilebilir. Acil müdahele gereklidir, damar yolu açılarak destek tedavisi yapılmalıdır. Sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi sağlanmalıdır. Kalp ritmi ve kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. Propiltiourasil veya metimazol ile antitiroid ilaç (ATI) ve iyot tedavisine başlanmalıdır. İyot tedavisi aktif tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımını engeller. Ancak iyot tedavisi başlangıcında hormon salınımında artışa neden olabileceğinden iyot uygulamasına ATI tedavisine başladıktan en az 1 saat sonra başlanmalıdır.[38] Kortikosteroidler ve beta-bloker ilaçlar da kullanılmalıdır. Tiroid fırtınası erken ve gecikmeden tanı koyulması ve tedavisinin yoğun bakım koşulları altında yapılması gereken önemli bir komplikasyondur. Tiroid fırtınası tedavisi Tablo 4 gösterildi.

Tablo 4 • Tiroid fırtınası tedavisi

- Destekleyici tedavi
  - Yoğun bakım koşullarını sağla
  - Konsültasyonları yap
  - Damar yolunu aç
  - Ateşi düşür (tiroid hormon salınımını artırabileceğinden aspirin kullanılmamalıdır)
  - Pulse oksimetre

- Labratuvar
  TSH, sT3/sT4, tam kan sayımı, metabolik profil, EKG

- Tiroid T3 ve T4 salınımını önle
  - Propiltiourasil, 1,000 mg PO yükleme, sonrası 200 mg PO 6 saat arayla
  - Iyot, Propiltiourasilden 1-2 saat sonra başlayarak
    - Sodyum iyodür 500–1,000 mg IV 8 saat arayla veya
    - Potasyum iyodür 8 saat arayla 5 damla veya
    - Lugol solusyonu 8 saat arayla 10 damla veya
    - Lityum karbonat 300 mg PO 6 saat arayla

- Periferik T4'ün T3 dönüşümünü engelle
  - Dexamethasone, 2 mg IV 6 saat arayla toplam 4 doz veya
  - Hydrocortisone, 100 mg IV 8 saat arayla toplam 3 doz

- Taşikardi tedavisi için beta blokör (Propranolol, labetalol, and esmolol / propranolol 60 - 80 mg 4 saat arayla oral veya1 mg/dk IV)

- Fenobarbital 30-60 mg PO 6-8 saat arayla kullanılabilir

- Kolestramin 4 gr PO 6 saat arayla tiroid hormonlarının enterohepatik dönüşümünü engellemek için kullanılabilir

– Graves Hastalığı - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

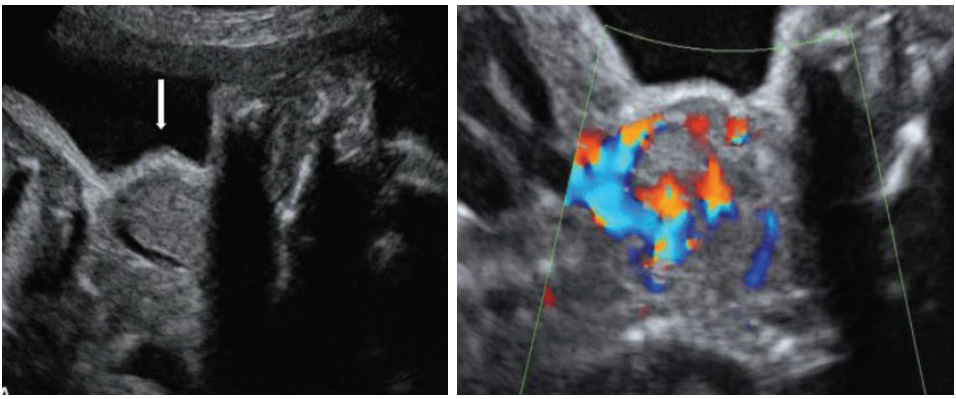
Graves hastalığında düşük, ölü doğum, FGK, düşük doğum ağırlığı ve neonatal morbidite oranları artar. Fetal ve neonatal olumsuz sonuçlar hastalığın kontrol altında olması ile yakından ilişkilidir.[1,2,7,34] Uygun tedavi edilmeyen veya aktif hastalık bulguları olan gebelerde komplikasyonların görülme olasılığı yükselir.[1,3] Gebelik süresince hastalığın kontrol altında olduğu gebelerde ise genel popülasyona benzer sonuçlar elde edilir.[2,34] Graves hastalığında maternal dolaşımdaki TRAb otoantikorları plasentadan fetusa geçerek fetal hipertiroidiye neden olabilir.[40] Buna karşılık tedavide kullanılan ATI'da plasentadan geçerek fetusta hipotiroidi oluşturabilir.[40]

Fetus ve Yenidoğanda Hipertiroidizim; Otoimmün fetal veya neonatal hipertiroidizim annede TSH resöptörlerine karşı oluşmuş otoantikorların (TRAbs) plasentadan geçerek fetüs tiroidini uyarması sonucu olşur. Fetal hipertiroidizm, fetus TSH resöptörlerinin fizyolojik olarak olgunlaştığı ve cevap verebilir hale geldiği gebeliğin 20. haftaları dolaylarında başlar ve anneden geçen otoantikor miktarları ile de ilişkilidir.[40] Tiroidektomi veya tiroid ablasyonu uygulanan Graves hastası gebelerin de kan dolaşımında TRAb antikoru bulunur ve bu hastalar ATI'de kullanmadıkları için fetal hipertiroidi açısından riskli gebelerdir.[41]

Neonatal otoimmün hipertiroidizm Graves hastalığı olan gebelerin yaklaşık %2'sinde gözlenir ve çoğunlukla geçicidir ve ciddi sorun oluşturmaz.[40] Ancak daha az oranda fetal dönemde ağır hipertiroidizme neden olabilir. Fetal hipertiroidizm bulguları fetal taşikardi, fetal guatr, FGK, kemik maturasyonunda artma, kraniosinostoz, kalp yetmezliği, fetal hidrops ve intrauterin ölümdür.[3] Graves hastalarında gebeliğin başında TRAb bakılması ve yüksek ise 18-22 ve 30-34 gebelik haftalarında tekrarlanması önerilmektedir.[15,42] Fetal tirotoksikoz ile ilişkili olabilecek maternal TRAb düzeyi, üst sınır referans değerin 3-4 katı olarak değerlendirilmektedir.[42] van Dijk ve ark yaptığı 20 çalışma ve 53 fetal/neonatal tirotoksikoz olgusunun değerlendirildiği meta-analizde, fetal tirotoksikoza neden olabilecek en düşük maternal TRAb seviyesini 4.4U/L, üst sınırın 3.7 katı olarak belirlendi.[43] Ultrasonografi ile fetal gelişim, kemik dansitesi ve fetal tiroid değerlendirilmesi yapılmalıdır. Fetal guatr saptanması durumunda fetal hipertiroidi veya ATI'ye bağlı fetal hipotirodi düşünülmeli ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Fetal hipertiroidi tanısı koyulursa maternal ATI tedavisine başlanmalı veya doz artırılmalıdır.

- Fetal Guatr; sıklığı 1/ 5000 doğum ve Graves hastası gebelerin de yaklaşık %10'u olarak bildirilmektedir.[44] Fetal guatr, fetal hipertiroidiye (Graves hastalığı), fetal hipotiroidiye (ATI ilaçlar), yetersiz veya fazla iyot alınımı ve genetik konjenital fetal dismorfogeneze bağlı olabilir.[44] Fetal guatr tanısı ultrasonografi ile koyulur (Şekil 2).[44] Fetal hipertiroidi durumunda fetusta taşikardi, kemik dansitesinde artma ve fetal tiroidde özellikle santral damarlanma ve kan akımında artış gözlenir.[45] Fetal hipotiroidide ise fetal tiroidin periferinde damarlanma vardır.[45] Fetusta hipo veya hipertiroidiyi ayırmak amacıyla fetal kan örneklemesi de yapılabilir.[40,44]

Fetus ve Yenidoğanda Hipotiroidizim; ATI'ler plasentadan geçerek fetusta guatr ve hipotiroidizme neden olabilir.[40] Polihidramnios fetal hipotiroidinin bir göstergesi olabililir.[44] ATI dozu mümkün olan en düşük ve sT4'ü üst sınırlarda tutacak şekilde ayarlanmalıdır.[41] Fetal hipotiroidi tedavisinde öncelikle maternal ATI tedavi dozu azaltılır veya belli bir süre ara verilir.[1] İkinci seçenek olarak 100 μg/kg intraamniyotik levotiroksin 1-2 hafta arayla denenebilir.[44] Kontrol altına alınamamış maternal hipertiroidizim olgularında, nadiren anneden fetusa fazla miktarlarda geçen T4'ün fetal hipofizi baskılaması sonucu santral kaynaklı fetal hipotiroidizm gelişebilir.[42]



Şekil 2: Fetal guatr ve fetal hipertiroidide santral kan akımında artış

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Hastalığın ve kullanılan anti-tiroid ilaçların etkileri detaylı olarak konuşulmalıdır. Gebeliğin planlı olması ve ötiroid iken gebe kalınması sağlanmalıdır. American Thyroid Association ötiroid durumunu, 1 ay ara ile yapılan iki ayrı testte tiroid hormonlarının normal referans değerler arasında olması olarak tanımlamaktadır.[15] ATI tedavisinde kullanılan metimazole (MMI) ve propiltiourasile (PTU) olası teratojenik etkilerinin olabileceği bilgisi verilmelidir.[3] MMI'nın teratojenik etkisi PTU'dan fazladır ve gebeliğin 1. trimesterinde PTU tercih edilmelidir.[3] MMI, parmak ve yüz deformitelerine koanal ve özafagus atrezisine neden olabilir.[3] Anti-tiroid ilaç dozlarının da mümkün olan en düşük seviyeye indirilmesi sağlanmalıdır.

Gebelik Takibi; Mutidisipliner yaklaşım gerekir. Obstetrik ve maternal sonuçlar ve riskler doğrudan hastalığın klinik durumu ile ilişkilidir. Dolayısıyla gebelik öncesi ve gebelik süresince hastalığın uygun tedavisinin yapılması ve ötiroid durumun sağlanması gerekir.[28] Graves hastalarında gebeliğin başında TRAb bakılmalı ve yüksek ise 18-22 ve 30-34 gebelik haftalarında tekrarlanmalıdır.[15,42] Fetusun gelişimi, anatomisi, iyilik hali ve amnios sıvı miktarı yakından takip edilmelidir. Fetal tiroidin büyüklüğü ve kanlanması ultrasonografi ile takip edilmelidir.

Tedavi ve İlaçlar; Tedavi thioamide deriveleri olan propiltiourasil ve metimazole ile yapılır. Bu grup ilaçlar iyot organifikasyonu ve mono ve diiodotyrosine bağlanmasını engelleyerek etkili olur.[28] İlaçların majör maternal yan etkileri agranülositozis (%0.1-%0.4) ve özellikle PTU için karaciğer yetmezliğidir (%0.1- %0.2).[41,46] ATI alan gebeler tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmelidir. MMI'un teratojenik, PTU'nun ise hepatatoksik etkisi ön plandadır.[28] Gebeliğin ilk yarısında PTU, ikinci yarısında ise MMI tercih edilebilir.[15] ATI ilaçlar plasentadan geçerek fetus tirodini de etkiler. Tedavide amaç mümkün olan en düşük doz ile maternal ötiroid durumu yakalamaktır. İlaç dozu ayarlamasında sT4 düzeyinin üst sınırın biraz

üzerinde olması hedeflenmelidir.[15] Tiroid fonksiyon testleri her 4-6 haftada bir tekrarlanmalıdır.[15] Gebeliğin ikinci yarısından sonra TRAb seviyelerinin azalmasına bağlı olarak ATI dozları azaltılabilir ve hatta %20-30 oranlarında ATI kullanımı kesilebilir.[28] ATI dozlarında azalma veya ilacın kesilmesi fetusun etkilenmesini de önleyecektir. Doğum sonrası da ATI'lere devam edilmelidir. Alternatif tedaviler olarak tiroidektomi, potasyum iodide ve beta-bloker ilaçlar kullanılabilir.[25] ATI kullanımında sorunlar yaşanıyorsa veya yüksek doz ATI tedavisine rağmen iyileşme sağlanamıyorsa tiroidektomi bir seçenek olabilir.[25] Beta- blokerler teratojenik değildir ancak uzun süreli kullanımları FGK'ye neden olabilir.[47] Dolayısıyla aşırı metabolik durumlarda kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

Hipotiroidizim

Hipotiroidizim tiroid hormon yapım ve salınımında azalma ve TSH düzeylerinde artış ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Gebelikte hipotiroidizm sıklığı, TSH değerinin 5 mIU/L üzerinde olması sınır değer kabul edildiğinde, %2-4 arasında bildirilmektedir.[2] Geblikte hipotiroidizmin başlıca nedenleri Hashimoto tiroiditi, iyot yetmezliği, tiroid ablasyonu (cerrahi veya ^{131}I) ve antitiroid ilaç kullanımıdır.[2] Belirgin, subklinik ve izole hipotiroksinemi olmak üzere üç farklı klinik tablo oluşturabilir. Fetusun maternal tiroid hormonlarına gereksinimi ve tiroid hormonlarının da fetus beyin gelişimi üzerine etkilerinden dolayı önemlidir.

İzole Hipotiroksenemi

İzole hipotiroksenemi (IH), sT4 değerinin alt 2.5-5 persantilde, TSH düzeyinin ise normal referans değerleri arasında olması olarak tanımlanmaktadır.[15] Gebelikte IH sıklığı iyot alınımının yeterli olduğu ülkelerde % 1-2 oranında bildirilmektedir.[48] IH'nin fetal beyin ve nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkilediğine, çocukların kognitif ve psikomotor gelişiminde, görsel ve konuşma yeteneklerinde azalma ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur.[49,50] Buna karşılık maternal IH ile olumsuz obstetrik sonuçlar ve çocukların psikomotor ve nörolojik gelişim bozuklukları ile aralarında anlamlı ilişkinin bulunmadığına yönelik yayınlar da mevcuttur.[48,51] Korevaar ve ark.'nın Hollanda'da yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında erken gebelikte (<18 hafta) maternal sT4 düzeylerinin düşük ve aynı zamanda standartların üzerinde olmasının da çocukların (ortalama 6 yaş) IQ'larında 1.4 ile 3.8 arasında azalmaya neden olduğunu saptadılar.[52] Maternal IH'de iyot eksikliği mevcutsa, iyot replasman tedavisi önerilmektedir.[15] Maternal IH'de tiroid replasman tedavisinin yararı gösterilmemiş olduğundan, gebelikte sT4 taraması ve tiroid hormon tedavisi önerilmemektedir.[15]

Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidizim (SCH), klinik hipotiroidi bulguları olmaksızın TSH değerinin yüksek, sT4 değerinin ise normal referans değerleri arasında olması olarak tanımlanmaktadır.[15] SCH tanısı ancak TSH taraması ile koyulabilir. Gebelikte TSH üst sınırını belirlemede ise sorunlar

vardır. Çalışılan gebe popülasyonu için her bölgenin kendine özgü TSH referans değerlerini belirlemesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.[2] Bu veriler mevcut değilse değişik kılavuzlar TSH üst sınırı için 1. trimesterde 2.5 mIU/L, 2. ve 3. trimesterde ise 3.0 mIU/L'nin kabul edilmesini önermektedir.[15,16,17] Ancak bu sınır değerlerin düşük olduğu ve gebelere gereksiz yere SCH tanısı konmasına neden olduğunu savunanlar da vardır. [18,19,20] Önerilen sınır değerler ile yaklaşık gebelerin %10-15'ine SCH tanısı koyulmaktadır.[53] TSH sınır değeri 3.5-4 mIU/L'nin kabul edildiğinde ise bu oran %1.5 ile 4 arasındadır.[1]

Subklinik hipotiroidizm ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki belirgin değildir. Preeklampsi, düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite risklerinde artışa neden olduğunu gösteren çalılmaların olduğu gibi,[54,55,56] olumsuz obstetrik sonuçlar ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.[57,58] SCH'li gebelerde tiroid peroksidaz antikor (TPOAb) varlığının obstetrik sonuçlar üzerine etkili olduğunu, TPO-Ab(+) gebelerde riskler artarken, TPO-Ab(-) gebelerde anlamlı fark bulunmadığı gösteren çalışmalar vardır. [59,60] Maternal subklinik hipotiroidizim ile çocukların nörolojik gelişim ve kognitif fonksiyonları arasındaki ilişki de açık değildir. Su ve ark.'nın Çinde yaptıkları çalışmada, maternal subklinik hipotiroidi ile vizüel gelişim bozukluğu (OR = 12.14, %95CI = 1.22–120.70) ve nörolojik gelişim bozukluğu (OR = 10.49, %95 CI =1.01–119.19) arasında ilişki olduğu bildirildi.[61] Hollanda[62] ve İspanyada[63] yapılan diğer iki geniş çaplı çalışmada ise maternal subklinik hipotiroidi ile çocukların nöromotor ve kognitif gelişim bozuklukları arasında anlamlı ilişki ortaya koyulamamıştır. Gebelikte tanısı koyulan SCH'nin tiroid hormonu ile tedavisinin yararları da tartışmalıdır. American Thyroid Association (ATA) TPOAb otoantikorları pozitif olan SCH gebelerde tiroid replasman tedavisini önermekte, negatif olanlar için ise yorumda bulunmamaktadır.[15] ACOG ise gebelikte belirlenen SCH tedavisi konusunda yorumda bulunmamaktadır.[41]

Belirgin veya Klinik Hipotiroidi

Belirgin hipotiroidizim, TSH'ın yüksek, sT4'ün de gebelik haftası referanslarına göre düşük seviyelerde olması (TSH 10 mIU/L üzerinde ise sT4 bakılmaksızın) olarak tanımlanmakta ve gebelikteki sıklığı % 0.2 ile %1 arasında bildirilmektedir.[2] Belirgin hipotiroidinin bulgu ve semptomları halsizlik, kabızlık, soğuğa dayanıksızlık, kas krampları, kilo alımı, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, ödem, derin tendon reflekslerinde azalma ve algılamada yavaşlamadır.[41] Bu bulguların çoğu normal gebelik şikayetleri ile kolaylıkla karışabilir. Guatr olabilir veya olmayabilir. Guatr çoğunlukla iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda veya Hashimoto tiroiditi olanlarda gözlenir.[41] Belirgin hipotiroidizmin dünyadaki en yaygın nedeni iyot yetmezliğidir. İyot alınımının yeterli olduğu bölgelerde ise öne çıkan neden otoimmün Hashimoto tiroitidir (%95 oranında TPOAb pozitiftir).[1] Maternal TPOAb antikorlarının fetusta hipotiroidizim oluşturma olasılığı çok düşüktür, Hashimoto tiroiditli gebelerde fetal hipotiroidi riski 180.000'de 1 olarak bildirilmektedir. [64] Tiroidektomi, anti-tiroid, amiodarone ve lityum ilaçlarının kullanımı da hipotirodi nedenleri olabilir.[64]

– Hipotirodi - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Tedavi edilmeyen belirgin hipotiroidizm, düşük, erken doğum, preeklampsi, abruptio plasenta, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm risklerinde artışa neden olmaktadır. [1,2,41,65] Mannistö ve ark.'nın yaptıkları 223.512 gebeliğin değerlendirildiği ve 3183 hipotiroid olgunun bulunduğu çalışmalarında, primer hipotiroidizmin preeklampsi (OR, 1.47), gestasyonel diyabet (OR,1.57), sezaryen (OR, 1.31), erken doğum (OR, 1.3) ve neonatal yoğun bakım ünitesinde kalma (OR, 2.08) oranlarında artışa neden olduğu bildirildi.[66] Gebelikte uygulanan tiroid hormon replasman tedavisi hipotiroidiye bağlı artan risklerin normale dönmesine olanak sağlar.[1,2]

– Hipotirodi - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Tedavi olmamış belirgin hipotiroidizimli gebelerden doğan çocukların nörolojik ve kognitif fonksiyonlarında bozukluklar olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.[52,67,68] Haddow ve ark.'nın olgu-kontrol çalışmalarında, hipotiroidili anneden doğan 62 çocuk ile ötiroid anneden doğan 124 çocuğun ortalama 8 yaşlarındaki IQ skorlarının kıyaslanmasında, hipotiroid annelerden doğanların ortalama IQ skorlarının 7 puan daha düşük olduğu ve IQ skoru 85'in altında olanların 3 kat daha fazla olduğu gösterildi.[67]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelikte hipotiroidi, levotiroksin (LT4) hormon replasmanı ile tedavi edilir. Gebelikten önce hipotiroidisi bilinen kadınların, ötiroid koşullarda gebe kalmaları sağlanmalıdır. [41] Uygun tedavi olumsuz perinatal ve obstetrik sonuçların önlenmesinde etkilidir.[69] Levotiroksin replasman dozu 50-150 μg /gün olarak önerilmektedir.[3] Tiroid hormon replasmanı alan kadınlar gebe kaldıklarında hormon replasman dozunda yaklaşık %25-50 oranlarında artış gereksinimi doğar.[41] Gebelikte T4 gereksinimindeki artış 4-6. haftalarda başlar, 16-20. haftalara kadar yükselir ve daha sonra plato çizer. [68] Levotiroksin doz ayarlaması da bu seyre göre düzenlenmelidir. Bir yöntem, günde tek tablet LT4 alan ötiroid kadının ilaç dozunun gebe kalınca haftada iki tablet artırılması olabilir (Haftada 5 tablet alırken 7'ye çıkarılması, %29 doz artışı sağlar).[68] Tedavinin düzenlenmesi maternal TSH düzeylerine göre yapılır. TSH seviyelerine 4-6 haftada bir bakılarak, hormon yetersizliği durumlarında T4 dozu 25-50 μg /gün arttırılır.[41] Doğum sonrası tiroid hormon replasman dozlarında azaltılmaya gidilir.

Gebelikte Hipotiroidi Taraması

Gebelikte tiroid taraması ilk prenatal muayenede TSH ve sT4'e bakılarak yapılır. Taramadaki amaç tiroid disfonksiyonunun belirlenmesi ve uygun tedavisinin yapılarak olası olumsuz fetal ve maternal sonuçların önlenmesidir. Taramanın asıl hedefi de klinik bulgu vermeyen subklinik hipotiroidinin yakalanmasıdır. Ancak çok az oranda gebelik öncesi tanı koyulmamış klinik hipo ve hipertiroidili olgularda saptanabilir. Gebelikte tiroid taraması konusunda iki farklı yaklaşım söz konusudur; biri gebeliğin başında TSH ve sT4 ile "tüm gebelere rutin -universal" tiroid tara-

ması, diğeri ise "seçilmiş yüksek riskli grupta-hedeflenmiş" tarama yaklaşımıdır. ACOG, American Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) ve ATA hedeflenmiş taramayı önermektedir.[15,41,70] Cochrane analizinde universal tiroid taramasının maternal ve fetal sonuçları olumlu yönde etkilediğine yönelik yeterli kanıtın bulunmadığı belirtilmektedir.[69] Tarama uygulanacak seçilmiş grubun belirlenmesinde de kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur. ACOG ve SMFM ait kılavuzlarda "seçilmiş gruplar" tiroid bozukluğu bulguları olan semptomatik gebeler, tiroid, tip 1 diyabet veya otoimmün hastalık öyküsü bulunan ve kuvvetli aile öyküsü olan gebeler olarak tanımlanmaktadır.[41,70] American Thyroid Association kılavuzunda ise, ailede veya kendinde tiroid hastalığı öyküsü olan, 30 yaş üzerinde, guatrlı, tiroid bozuluğuna ait semptom ve bulguları olan, tiroid cerrahi öyküsü olan, tiroid otoantikorları, tip 1 diyabet ve otoimmün hastalığı olanlar, boynuna radyasyon tedavisi uygulananlar, infertilite, düşük ve erken doğum öyküsü olanlar, iyot yetmezliği olan bölgelerde yaşayan ve morbid obez olan gebeler, "yüksek riskli grup" olarak tanımlanmaktadır. Doğal olarak da tarama yapılması önerilen gebe popülasyonun sayısı artmaktadır.[15]

Seçilmiş yüksek riskli grupta tiroid taraması ile klinik veya subklinik tiroid disfonksiyonu olan gebelerin %18-89'unda tanının atlanabileceği belirtilmektedir.[71] Bu grup gebenin büyük çoğunluğu SCH'dir.[71] Buradan hareketle, gebelere rutin tiroid taramasını önerenler basit ve nispeten ucuz tarama yöntemi ile (TSH ve sT4) tiroid sorunu olan gebelerin belirlenerek, nispeten ucuz levotiroksin replasman tedavisi ile olumsuz fetal ve obstetrik sonuçların önlenebileceğini ileri sürmektedir. Buna karşılık, fayda-maliyet hesabı, laboratuvar yöntemlerindeki zorluklar nedeniyle tarama sonuçlarının doğru değerlendirilememesi, gereksiz endişe ve belki de gereksiz tedavi konuları da rutin taramaya karşı görüşlerdir.

İtalyada yapılan seçilmiş yüksek riskli grup (2282 gebe) ile rutin taramanın (2280 gebe) kıyaslandığı çalışmada, yüksek riskli gruptaki gebelerin %4.4'ününde hipo, %0.4'ününde ise hipertiroidi saptandığı, düşük riskli olarak tanımlanan gebelerin ise %1.9'unda hipo, %0.2'sinde ise hipertiroidi olduğu belirlendi. Dolayısıyla seçilmiş tarama yöntemi ile tiroid disfonksiyonu olan gebelerin az bir kısmının kaçırılabileceği belirlendi.[72] Çalışmanın asıl önemli sonucu ise, rutin tarama ile seçilmiş tarama gruplarında preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet, dekolman, perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı, RDS gibi maternal ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farkın oluşmadığıdır. Dolayısıyla bahsi geçen randomize kontrollü çalışma, maternal ve perinatal sonuçlar açısından her iki tiroid tarama yöntemi arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Diğer iki ayrı randomize kontrollü çalışamada (RCT) ise, Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) ve United States National Institutes of Health çalışmaları, tiroid taraması yapılan ve yapılmayan gebe grupları arasında, tarama sonucu maternal SCH saptanarak LT4 replasmanı yapılan gebelerin çocukları ile tarama uygulanmayan gebelerin çocukları arasındaki kognitif ve entelektüel gelişim farkı değerlendirildi.[73,74] Her iki RCT çalışmada da gebeliklerinde tiroid taraması sonrası hipotiroidi saptanarak tedavi edilen gebelerden ve tarama uygulanmayan gebelerden doğan çocukların 3 ve 9 yaşlarındaki IQ ve nörolojik gelişimleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.[73,74] Dolayısıyla gebelikte tiroid taraması ile subklinik

hipotiroidisi belirlenen gebelere replasman tedavisinin çocukların kognitif ve entellektüel gelişimleri üzerine yararı gösterilememiştir. Ancak her iki çalışmada da maternal LT4 tedavisine ortalama 13-18. gebelik haftaları arasında, fetusun nörolojik gelişimi üzerine etkili olabilecekleri haftalardan daha geç başlatılmıştır.

Tiroid Otoantikorları

Tiroid otoimmünitesi tiroperoksidaz (TPOAb) ve tiroglobulin (TGAb) veya tiroid stimulan hormone resöpterlerine karşı antikor varlığı olarak tanımlanmaktadır.[75] TRAbs otoantikorları Graves hastalığının nedenidir. Bu bahiste konu edilen TPOAb ve TGAb antikorlarıdır. Gebelikte TPOAb ve TGAb otoantikor prevelansı sırasıyla %5-14 ve %3-18 olarak bildirilmektedir ve tiroid otoantikorlarına sahip kadınların çoğu ötiroiddir.[75] Tiroid otoantikorları plasentadan geçerler ancak TPOAb ve TGAb fetal tiroid fonksiyonlarını etkilemez.[64]

– Otoantikorlar - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Tiroid otoantikorları (TOAk) pozitif olan gebelerde, gebeliğin ilerleyen haftalarında klinik veya subklinik hipotiroidi gelişme olasılığı antikoru negatif olanlara kıyasla daha yüksektir.[75] ATA gebelik öncesi TOAk pozitif olan gebelerde 4 hafta ara ile TSH taraması önermektedir.[15] Tiroid otoantikorları ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi değerlendiren meta-analizde, riskin ötiroid olup otoantikorlara sahip kadınlarda 2.3 kat (OR 2·3, %95 CI 1·5–3·5) arttığı bildirildi.[76] Kılavuzlar tekrarlayan gebelik kaybı ve TOAk pozitif olan kadınların düşüğü önlemek amacıyla LT4 ile tedavisi konusunda yorumda bulunmamaktadır.[75] Tiroid otoantikorları ile ilişkilendirilen diğer bir konu erken doğum riskidir. Bu konuda yapılan meta-analizde ötiroid TOAk pozitif olan gebelerde erken doğum riskinin 1.98 kat (OR 1·98, %95 CI 1·29–3.04) arttığı bildirildi.[77] Erken doğumun önlenmesi amacıyla da LT4 tedavisinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.[75] Plasenta dekolmanı ve gestasyonel diyabet ile ilişkileri açısından farklı sonuçların sunulduğu çalışmalar mevcuttur ve yorumda bulmak için yetersizdir.[75] Postpartum depresyon olasılığının arttığına yönelik veriler de mevcuttur.[78] Postpartum tiroidit oluşumu ile ise yakından ve çok kuvvetli bir ilişkisi vardır.[75]

– Otoantikorlar - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Fetal gelişim kısıtlılığının artığına yönelik çalışmalar olmakla birlikte bu konudaki veriler yorumda bulunmak için yetersizdir.[75] Aynı şekilde yenidoğanların kognitif ve entelektüel gelişimi üzerine etkileri konusunda yorumda bulunulabilecek yetrli veri yoktur.[75]

– Gebelikte Tarama

Kılavuzlar gebelikte tiroid otoantikor taramasını ve ötiroid gebelere replasman tedavisini önermemektedir.[15,41,75] ATA, subklinik hipotiroidisi olan gebelerde TPOAb otoantikoru bakılmasını ve pozitif olanlarda tiroid replasman tedavisine başlanmasını önermektedir.[15]

Tiroid Nodülleri

Gebelikte tiroid nodulü saptanma oranı %1-2 dolayındadır.[41] Tiroid nodülünde de sorun tiroid kanserinin dışlanmasıdır. Tek veya solid tiroid nodülünde kanser olma olasılığı %5-10 dolayındadır.[2] Klinik olarak muayenesi yapılmalı, tiroid hormonları ve TSH bakılmalı ve malignite açısından değerlendirilmelidir. Ultrasonografik olarak bakılmalı ve şüpheli durumlarda iğne biyopsisi uygulanmalıdır.[41] ATA 1-1.5 cm'den küçük nodüllerin değerlendirilmesinin doğum sonrasına bırakılabileceğini belirtmektedir.[15] Biyopsi sonucu tiroid kanseri gelen olgularda, gebelik haftası ve tümörün durumu değerlendirilerek cerrahinin zamanlaması yapılmalıdır.

Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit (PPT), gebelik döneminde ötiroid olan kadınlarda doğum sonrası ilk 1 yıl içinde hiper veya hipotirodi klinik bulguları ile ortaya çıkan tiroid disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.[41] PPT sıklığı %4 dolayında bildirilmektedir ve Tip 1 diyabet ve diğer otoimmün hastalığı olanlarda risk artar.[1] Önceki gebeliklerinde PPT öyküsü olan kadınlarda tekrarlama oranı %60-70 dolayındadır.[1] TPOAb pozitif olan kadınlarda da doğum sonrası PPT gelişme oranları %33-50'lere varmaktadır.[3,79] Klasik olarak öncelikle tiroid bezinin hasarı sonucu açığa çıkan aşırı tiroid hormonlarına bağlı hipertiroidizmin klinik bulguları (yorgunluk, irritabilite,uykusuzluk, çarpınıtı vb), daha sonra da tiroid yetmezliğine bağlı hipotirodi klinik bulguları (halsizlik, depresyon, kabızlık vb) oluşur.[2] Klinik bulgular postpartum 6 hafta ile 6 ay arasında (ortalama 13 hafta) ortaya çıkar.[1] Ancak her olguda klasik tablo oluşmayıp, tek başına hipo veya hipertiroidi olarak da kendini gösterebilir.[1] PPT tanısı, lohusalık bulguları ile karıştığından zordur ve özellikle şüpheci olmayı gerektirir. Klinik olarak tiroid bezi büyümüştür ve ultrasonografik olarak hiperkojendir.[80] Laboratuvar olarak, TSH düşük, T4 yüksek ve TPOAb müspettir.[1] PPT'nin postpartum depresyon ile yakın ilişkisi vardır ve postpartum depresyon olgularında tiroid hormonlarına bakılması önerilmektedir.[81] PPT tedavisinde, hipertiroidi bulgularının olduğu dönemde semptomatik düşük doz beta-bloker uygulaması, hipotiroidik fazda ise tiroid hormon replasman tedavisi önerilmektedir.[41] Olguların çoğunda tablo kendiliğinden düzelir, %30'unda ise kalıcı hipotiroidi gelişir.[41]

Kaynaklar

1- Nader S (2019) Thyroid Disease and Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1116-1134

2- Sullivan AS, Goodier C, Cuff RD (2021) Thyroid and Parathyroid Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 919- 944

3- Edlow AG, Norwitz ER (2019) Endocrine Diseases of Pregnancy. In London DRS, Jerome F Strauss III, Robert L Barbieri, Antonio R. (eds) Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 8th Edition, Philadelphia, Elsevier pp 662-708

4- Neale DM, Cootauco AC, Burrow G (2007) Thyroid Disease in Pregnancy. Clin Perinatol 34;543–557

5-Sterrett M (2019) Maternal and Fetal Thyroid Physiology Clin Obstet Gynecol, 62:302-307

6- Burrow GN, Fischer DA, Larsen PR (1994) Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med, 331:1072–8.

7- Huget-Penner S, Feig DS (2020) Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. Prenat Diagn, DOI: 10.1002/pd.5684

8- Pearce EN (2015) Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 29; 700-706

9- Krajewski DA, Burman KD (2011) Thyroid Disordersin Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am, 40;739–763

10- Fitzpatrick DL, Russell MA (2010) Diagnosisand Management of Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 37; 173–193

11- Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL et al ((2019) Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. Arch Gynecol Obstet, 299:327–338

12- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. (2014) 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J, 3:76–94.

13- Yalamanchi S, Cooper DS (2015) Thyroid disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 27:406–415

14- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH et al. (2009) Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 200: 260.e1–260.e6.

15-Alexander EK, Pearce EN, Sullivan S et al. (2017) Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid, 27:315–389.

16-De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 97:2543–2565.

17-Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. (2014) European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J, 3:76–94.

18-Li C, Shan Z, Mao J et al. (2014) Assessment of thyroid function during first trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serm TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? J Clin Endocrinol Metab, 99:73

19-Tyler PN, Minassian C, Rehman A et al. (2014) TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. J Clin Endocrinol Metab, 9:3895–3902.

20-Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S et al. (2008) Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. Br J Obstet Gynaecol, 115:602–660.

21- Polak M, Luton D (2014) Fetal hyroïdology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28: 161–173

22- Eng L, Lam L (2020) Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. NeoReviews, 21: e30-e34

23- Moog NK, Entringer S, Heim C et al (2017) Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience, 342:68-100

24- Krajewski DA, Burman KD (2011) Thyroid Disordersin Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am , 40;739–763

25- Moleti M, Mauro M, Sturniolo G et al (2019) Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects, J Clin Transl Endocrinol, doi: 10.1016/j.jcte.2019.100190

26- Nguyen CT, Sasso EB, Barton L (2018) Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clin Diabet Endocrinol, 4:4

27-Goldman AM, Mestman JH. (2011) Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. J Thyroid Res, 142:413.

28-Cuff RD, Hyperthyroidism During Pregnancy: A Clinical Approach. Clin Obstet Gynecol, 62:320-29

29-Casey B, Dashe J, Wells C et al. (2006) Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol, 107:337–341.

30- Kobaly K, Mandel SJ (2019) Hyperthyroidism and Pregnancy Endocrinol Metab Clin N Am, 48 533–545

31- De Leo S, Lee SY, Braverman E (2016) Hyperthyroidism. Lancet, 388: 906–18

32-Amino N, Tanizawa O, Mori H et al. (1982) Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. J Clin Endocrinol Met, 55:108–12.

33-Andersen SL, Olsen J, Carle A et al. (2015) Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. J Clin Endocrinol Metab, 100: 1164–71.

34- Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ et al (2017) Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management Nature Rews Endocrinol, 13:610-622

35-Mannisto T, Mendola P, Grewal J et al. (2013) Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. J Clin Endocrinol Metab, 98:2725–2733.

36-Andersen SL, Olsen V, Wu CS, Laurberg P (2014) Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism:a danish population-based study. Eur. Thyroid J, 3: 164–172.

37-Aggarawal N. Suri V, Singla R et al. (2014) Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. Gynecol Obstet Invest, 77, 94–99

38- Goodier C (2019) Emergencies in Obstetrics. Clin Obstet Gynecol, 62:339-346

39-Tietgens ST, Leinung MC(1995) Thyroid storm. Med Clin North Am, 79:169–184.

40- Léger J (2017)Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. Horm Res Paediatr, 87:1–6

41- American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (2015)Practice Bulletin Thyroid Disease in Pregnancy. Number 148, Obstetand Gynecol, 125:999-1005

42- Andersen S , Knøsgaard L (2020) Management of thyrotoxicosis during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, doi: 10.1016/j.beem.2020.101414.

43-van Dijk MM, Smits IH, Fliers E et al.(2018) Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. Thyroid , 28:257-64.

44- Panaitescu AM, Nicolaides K (2018) Maternal autoimmune disorders and fetal defects. J Matern Fetal Neonatal Med, 31:1798-1806

45- Iijima S (2019) Current knowledge about the in utero and peripartum management of fetal goiter associated with maternal Graves' disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, doi: 10.1016/j.eurox.2019.100027

46-Abraham P, Avenell A, McGeoch SC et al. (2010) Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev, Cd003420.

47-Cooper DS, Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol, 1:238–49.

48- Dosiou C, Medici M. (2017) Isolated hypothyroxinemiaduring pregnancy: knows and unknowns. Eur J Endocrinol, 176:R21.

49-Li Y, Shan Z, TengW et al. (2010) Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. Clin Endocrinol, 72:825–9.

50-Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H (2014) Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R study. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28:221–32.

51-Graua G, Aguayoa A, Velaa A et al. (2015) Normal intellectual development in children born from women with hypothyroxinemia during their pregnancy. J Trace Elem Med Biol, 31:18–24

52-Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M et al. (2016) Association of maternal thyroid function during early pregnancy with off spring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study Lancet Diabetes Endocrinol, 4: 35–4

53-Maraka S, Ospina MRG, O'Keeffe DT et al (2016) Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid, 26:580-589

54-Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al (2005) Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol, 105:239–245

55-Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J et al (2009) Highermaternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol, 160:985–91.

56-Chen S, Zhou X, Zhu H, et al.(2017) Preconception TSH levels and pregnancy outcomes: a population- based cohort study in 184,611 women. Clin Endocrinol, 86:816

57-Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G et al (2008) Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol, 112:85–92

58-Kuppens SMI, Kooistra L, Carwford WS et al (2010) Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. Clin Endocrinol,72:820-4.

59-Chan S, Boelaert K. (2011) Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. Clin Endocrinol, 82:313–326.

60 Liu H, Shan Z, Li C et al. (2014) Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid. 24:1642–1649.

61-Su PY, Huang K, Hao JH et al (2011) Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. J Clin Endocrinol Metab, 96: 3234–3241.

62-Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al (2010) Maternalthyroidfunctionduring early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. J Clin Endocrinol Metab, 95: 4227–4234.

63-Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M et al (2013) Thyroxine levels during pregnancyin healthy women and early child neurodevelopment. Epidemiology, 24: 150–157.

64-Springer D, Jiskra J, Limanova Z E (2017) Thyroid in pregnancy: From physiology to screening, Crit Rev Clin Lab Sci, 54:2, 102-116,

65- Hou J, Yu P, Zhu H et al (2016) The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol, 32: 9–13

66-Mannistö T, Mendola P, Grewal J et al (2013) Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. J Clin Endocrinol Metab, 98;2725–2733

67- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med, 341:549–55.

68- Sullivan SA (2019) Hypothyroidism in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 62:308-319

69- Spencer L, Bubner T, Bain E et al (2015) Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancyand during pregnancy for improving maternal and infant health. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9.

70-Society for Maternal-Fetal Medicine (2012) Screening for thyroid disease during pregnancy. Contemporary OB/GYN, 57:8

71- Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD (2019) Universal screening for thyroid disease during

pregnancy should be performed. Best Prac Endocrinol Metabol, doi: 10.1016/j.beem.2019.101320

72-Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. (2010) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J ClinEndocrinolMetab, 95:1699–707.

73-Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S et al. (2012)Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med, 366: 493–501.

74-Casey BM, Thom EA, Peaceman AM et al. (2017) Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. N Engl J Med, 376:815–25

75- De Leo S, Pearce EN (2018)Autoimmune thyroid disease during pregnancy Lancet Diabetes Endocrinol, 6: 575–86

76-van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA et al. (2011) Significance of(sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity beforeconception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update, 17: 605–19.

77-He X, Wang P, Wang Z et al. (2012)Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Endocrinol, 167: 455–64.

78-Dama M, Steiner M, Lieshout RV. (2016) Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: a systematic review. J Affect Disord, 198: 108–21.

79- Lazarus JH. The continuing saga of postpartum thyroiditis. (2011) J Clin Endocrinol Metab,96:614.

80-Adams H, Jones MC, Othman S, et al. (1992) The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. Clin Radiol, 45:311.

81-De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. (2012) Management of thyroid dysfunction duringpregnancy and postpartum: an EndocrineSociety clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 97:2543.

BÖLÜM 5

HİPOFİZ, ADRENAL VE PARATİROİD HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Hipofiz bezi kafa tabanındaki sella turcicada oturan 0.5-1 gram ağırlığında küçük bir endokrin organdır.[1] Bu küçük endokrin bez tüm vücudun hormonal sisteminin düzenlenmesinde kritik rol oynar ve "master gland" olarak tanımlanır. Hipofiz bezinin gebeliğin oluşumu ve devamlılığının sağlanmasında da önemli fonksiyonları vardır.[2] Hipofiz bezi anterior (adenohipofiz) ve posterior (nörohipofiz) olmak üzere iki farklı kısmdan oluşur; anterior kısım bezin %80'nini oluşturur ve hipotalamus ile ilişkisi kan dolaşımı yoluyladır, posterior kısım ise hipofiz sapı ile hipotalamus ile direkt bağlantılıdır. [3] Adenohipofizde 5 hücre grubu vardır; somatotrop hüreler büyüme hormonu (GH), gonadotrop hücreler gonadotropinleri (FSH, LH), laktotrop hücreler prolaktini (PRL), tirotrop hücreler tiroid stimulan hormonu (TSH) ve kortikotrop hücreler adrenokortikotropinleri (ACTH) hipotalamusun kontrolü altında salgılar.[3] Salgıladıkları bu hormonlar yoluyla da hedef organların hormon sekresyonlarını klasik endokrin negatif-feedback yoluyla kontrol eder. Nörohipofizden de vazopressin ve oksitosin hormonları salgılanır.

Hipofiz bezi gebelik süresince %136 oranında büyür, maksimum seviyesine doğum sonrası 3. günde ulaşır ve doğum sonrası 6 ay içinde de doğum öncesi büyüklüğüne döner.[3] Bezdeki büyüme daha çok yukarıya doğru olur, 5-10 mm olan yüksekliği 12 mm'ye kadar çıkabilir ve çok nadiren üzerindeki optik kiazmaya bası oluşturabilir.[2] Hipofizdeki büyüme gebelikte artan östrojen hormonun etkisiyle PRL salgılayan laktotrop hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisine bağlıdır. [2] Laktotrop hücreler gebe olmayan kişilerde ön hipofiz hücrelerinin %20'sini oluştururken, gebelikte %60'ına çıkar.[4] Serum PRL seviyesi gebelik boyunca artar, miadında bir gebede ortalama 207 ng/mL (range 35–600 ng/mL) düzeyine çıkar ve emzirmeyen bir kadında doğum sonrası 7. gün dolaylarında normal seviyelerine döner.[5] Gebelikte hipofizde gonadotrop hücrelerin sayısı azalırken, kortikotrop ve tirotrop hücrelerin sayısı değişmez.[2,4] Gebelikte serum gonadotropin seviyeleri artan östrojen ve progesteronun negatif feed-back etkileriyle azalır.[3] Ayrıca plasenta kaynaklı gonadotropin relasing hormona (GnRH) karşı da hipofiz hücreleri yeterli cevabı vermez.[3] Serum TSH seviyeleri gebeliğin başında plasenta kaynaklı artan hCG seviyeleri nedeniyle bir miktar azalır.[2] Gebelikte hipotalomo-hipofiz-adrenal aksta aktivasyon vardır.[2] Plasenta kökenli kortikotrop relasing hormon (CRH) hipofizden ACTH salınımı uyarır.[3] Gebelikte serum serbest ve total kortizol ve kortizol bağlayıcı globülin düzeyleri yükselir.[3] Somatotroplar gebelikte artan insülin like growth faktör -1 (IGF-1) etkisiyle baskılanır ve laktotroplara benzer fonksiyon yapabilirler.[4] Gebelikte hipofiz kaynaklı GH miktarı azalır, buna karşılık plasentanın ürettiği GH miktarı ise artar.[3]

Hipofiz Hastalıkları

Hipofiz hastalıkları gebelikte fetus ve anne için ciddi sorunlar yaratabilir. Gebelikte hipofiz hastalıklarının yönetimi endokrinolog ve beyin cerrahının da dahil olacağı multidispliner yaklaşım gerektirir.

Prolaktinoma

Prolaktinomalar hipofizin en sık rastlanılan tümörleridir ve doğurganlık yaşındaki kadınlardaki insidansı yaklaşık 500 kadında 1 olarak bildirilmektedir.[6] Tanısı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile koyulur. Prolaktinomaların 10 mm'den küçük olanları mikroadenom, ≥10 mm olanları ise makroadenom olarak tanımlanmaktadır.[7] Prolaktinomalar hiperprolaktinemi ve büyüklüklerine bağlı olarak görme kaybı, baş ağrısı gibi kafa içi bası bulguları oluştururlar. Hiperprolaktinemi galaktore, adet düzensizliği (çoğunlukla amenore) ve infertilite nedenidir. Hiperprolaktinemi GnRH'ı baskılayarak LH atım amplitüd ve sıklığını azaltır, ovulasyonu engeller, östrojen ve progestron yapımını azaltır ve embriyonun implantasyonu üzerine de olumsuz etkileri vardır.[8] Prolaktinomaların medikal tedavisinde dopamin agonistleri kullanılır. Dopamin hipofizdeki laktotrop hücre membran resöpterlerine bağlanarak adenil siklaz enzimini down regüle eder ve PRL salınımını durdurur.[9] Tedavide kullanılan dopamin agonist etkili ilaçlar bromokriptin (2.5-5 mg günde 2 veya 3 kere) ve kabergolindir (0.25-0.5 mg haftada 2 kere).[2] Kabergolin daha etkili olduğundan ve kullanım kolaylığından dolayı daha çok tercih edilen ilaçtır.[2] Bromokriptin kullanımdaki en eski ilaçtır, yarılanma ömrü kısadır ve gebeliğin erken dönemindeki kullanımında gebelik sonuçları ve fetus üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir.[7,8,10] Ayrıca gebelik süresince kullanımında da olumsuz etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.[10] Kabergolinin gebeliğin erken döneminde kullanımına ait veriler daha sınırlı olmakla birlikte, onun da gebelik sonuçları ve fetus üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir.[7,8,10] Kabergolinin yarılanma ömrü uzudur, PRL baskılayıcı etkisi aylarca devam edebilir.[11] Dopamin agonistlerinden bromokriptin ve kabergolin sırasıyla %80 ve %90 oranlarında ovulasyonu sağlar. Bromokriptin kullanımında tümör hacminde %50 veya üzerinde küçülme %50-75 oranında görülürken, kabergolinde bu oran %90'dır.[7] Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda veya büyük makroadenomlarda cerrahi girişim uygulanabilir, invaziv prolaktinomalarda cerrahi tedavi sonrası radyoterapi de kullanılabilir.[2]

– Gebeliğin Prolaktinoma Üzerine Etkisi

Dopamin agonisti kullanımının gebelik tanısı ile birlikte bırakılması önerilmektedir.[2,7,12] Gebelikte östrojen hormonunda artış ve dopamin agonistlerinin kesilmesine bağlı olarak tümörün büyümesi beklenen bir sonuçtur. Ancak bu büyüme çoğunlukla sorun yaratmaz ve semptomatik (optik kiazma basısına bağlı görme kaybı, baş ağrısı) değildir. Semptomatik tümör büyümesi mikroadenomların %2.5'unda, gebelik öncesi cerrahi veya radyoterapi yapılmamış makroadenomların %18.1'inde, cerrahi veya radyoterapi uygulanan makroadenomların ise %4.7'sinde bil-

dirilmektedir.[8] Semptomatik olgularda dopamin agonist tedavisine tekrar başlanır ve çok büyük oranda başarılı olur, çok nadir olguda gebelik esnasında cerrahi müdahale gerekebilir.[7]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Gebelik öncesi adenomun büyüklüğü ve yeri değerlendirilmelidir. Mikroadenom ve infrasellar veya aşağıya yerleşimli (optik kiazmaya bası olasılığı az) olan makroadenomlarda dopamin agonist tedavisi altında gebe kalınması önerilir.[6] Büyük, invaziv veya suprasellar büyüyen makroadenomlarda dopamin agonist tedavisi ile tümör küçüldükten ve sella sınırları içine sokulduktan sonra gebe kalınması önerilmelidir.[6] Medikal tedavi ile başarılı olunamayan olgularda gebelik öncesi cerrahi tedavi endikasyonu vardır.[6]

Gebelik Takibi; Gebelik tanısı koyulunca dopamin agonist tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.[2,7,12] Mikroadenom ve infrasellar veya aşağıya yerleşimli makroadenomların klinik bulgular ile takibi yeterlidir.[6,7] Tümör büyüme bulguları olarak baş ağrısı veya görme bozukluklukları gelişirse (semptomatik), kontrastsız MRG çekilmesi ve görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır.[6,7] Tümörün büyüdüğü belirlenen olgularda dopamin agonisti tedavisine tekrar başlanır.[7] Gebelikte PRL düzeyleri arttığından takipte PRL ölçümünün değeri yoktur. Büyük ve invaziv makroadenomlarda gebelik süresince dopamin agonist tedavisine devam edilmesi kararı hekime bırakılmıştır.[6] Bu olgular 3 ayda bir görme alanı ile takip edilmelidir ve semptomatik olurlarsa kontrastsız MRG ile değerlendirilmelidir.[6] Medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda 1. trimesterden sonra transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulanabilir.[7] Prolaktinomaların gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.[13] Doğum sonrası emzirmelerinde sakınca yoktur.[3]

Diğer Hipofiz Adenomları

Gonadotropin ve TSH salgılayan tümörler çok nadirdir.[10] Gebelikte çok az sayıda (6 tane) TSH salgılayan tümör olgu bildirimi vardır ve bunların çoğu da makroadenomdur.[7] Gebelikte tümör büyüyebilir ve tümörü küçültmeye yönelik cerrahi, radyasyon veya octreotide tedavisi ile hipertiroidizme karşı thionamide tedavisi uygulanır.[7,10] Klinik fonksiyonu olmayan adenomlar (CNFA) hormon salınımları olmadığı için klinik sendrom oluşturmazlar, bası bulgularına veya hipogonadizme neden olabilirler.[10] Gebe olmayan popülasyonda hipofiz adenomlarının %30-40'ı CNFA'dır.[14] CNFA'ların çoğunun boyutu gebelikte değişmez.[14] Ancak gebelikte boyutlarının arttığını ve laktotropların hipertofisi ile yukarı doğru itilerek optik kiazmaya bası oluşturduğunu bildiren yayınlar vardır.[13,15] Tümörün ani büyümesine bağlı ciddi bir komplikasyon olan hipofiz apopleksisi olgusu da bildirilmiştir.[13] CNFA'ların gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.[13] Gebelikte genellikle tedavi gerektirmezler.[14] Dopamin resöptörlerine sahip olduklarından dopamin agonist tedavisi denenebilir, ancak tümor boyutunun küçülmesinde çok etkili değildir.[7] Gebeliklerin tümör büyümesinden şüphelendirecek baş ağrısı ve görme alanı ile takibi ve gerektiğinde MRG incelemesi uygundur. Gereken olgularda cerrahi müdahale yapılabilir.

Akromegali

Akromegali adenohipofizde genellikle makroadenomlardan aşırı GH salgılaması sonucu oluşur.[16] Akromegalide yumuşak dokularda hipertrofi, osteoartrit, kemik yapısında bozukluklar, organomegali ve hiperglisemi gibi somatik ve metabolik değişiklikler olur. Bu değişiklikler hipertansiyon, kadiyomegali, kalp yetmezliği ve diyabet gibi ko-morbiditelere neden olarak mortalite riskini arttırır.[2] Akromegali öncellikle adenomun cerrahi olarak çıkartılması ile tedavi edilir, radyoterapi ve medikal olarak da somatostatin anologları, dopamin agonistleri ve GH resöptör antagonistleri (pegvisomant) de kullanılabilir.[10] Akromegali olgularının çoğunda hipotalomo-hipofizer- gonad aksı da bozuktur ve anovulasyon, amenore ve infertilite eşlik eder.[17] Ovaryan aksın bozulmasının nedenleri oguların yaklaşık 1/3'ünde PRL sekresyonun da artması, makroadenomun hipofizde oluşturduğu kitle etkisi ve GH ve IGF-1'in direkt olarak ovaryan aks üzerine olumsuz etkileridir.[16] Dolayısıyla akromegalik kadınlarda spontan gebelik olasılığı çok düşüktür. Ancak akromegali tedavisindeki ilerlemeler sayesinde tedavi sonrası gebelik sayıları artmaktadır.[16]

– Gebeliğin Akromegali Üzerine Etkisi

Gebelik hafif akromegalik bir durumdur. Gebelikte plasentanın sentezleyerek salgıladığı GH (büyüme hormonu varyantı, PGH) vardır. PGH miktarları 10. gebelik haftasından itibaren artmaya başlar ve 37. haftalarda en üst düzeye yükselir.[18] Plasenta kaynaklı GH salınımı hipotalamusun kontrolü altında değildir, direkt olarak plasenta kitlesi ile ilişkilidir ve hipofizer GH gibi pulsatif değildir.[18] PGH karaciğerde diğer bir somatotrop hormon olan IGF-1 salınımını da arttırır.[18] IGF-1 de hipofizden GH salınımını negatif feed-back etki ile azaltır. Dolayısıyla gebelikte hipofizer GH miktarı azalır, buna karşılık PGH ve IGF-1 miktarları artar.[18] Plasental GH ve IGF-1 anneden fetusa yeterli miktarda besin maddelerinin geçişini sağlar.[14] Akromegalik olgularda ise gebelikte hipofiz kayanaklı GH miktarında olması gereken azalma gerçekleşmez, hipofizer ve plasental GH'ların her ikisi de yüksektir.[14] Akromegalide gebeliğin tümör büyüklüğünde önemli bir değişikliğe neden olmadığı ve çok nadiren adenomda büyüme olduğu bildirilmektedir.[14,19] Cheng ve ark.'nın gebelik öncesi cerrahi tedavi uygulanmış 47 akromegali ve gebelik olgusunu içeren derlemelerinde, olguların %59.6'sında gebelikte ilave tedavi gerekmediği, geri kalanının da medikal tedavi ile yönetildiği bildirildi.[20] Gebelik öncesi tanısı koyulmadıysa gebelikte akromegali tanısı çok zordur, plasenta ve hipofiz kökenli GH'lar mevcut laboratuvar yöntemler ile birbirinden ayırt edilemez.[14]

– Akromegalinin Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Akromegali komplikasyonları olarak oluşan hipertansiyon, kalp hastalığı ve hiperglisemi gibi durumların gebelikte kötüleşebileceği öngörülebilir. Ancak bildirilen akromegali ve gebelik olgularında hafif oranda preeklampsi ve gebelik diyabeti sıklığının arttığı ve genel anlamda ciddi olumsuz sonuçların gözlenmediği bildirilmektedir.[19]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik öncesi biyokimyasal ve tümör büyüklüğü açısından optimal kotrolün sağlanması önemlidir. Gebelik tespit edildiğinde kullanılan medikal tedavilerin kesilmesi önerilmektedir.[10] Gebelik takibi sırasında gerekirse medikal tedaviye tekrar başlanabilir.[21] Gebelikte somatostatin analoglarının kullanımına yönelik olumsuz sonuçlar bildirilmemiştir. [10] Gebelik süresince diyabet ve preeklampsi açısından takipleri gerekir. Hipofizdeki tümörün büyüme bulguları olarak baş ağrısı ve görme şikayetleri sorgulanmalıdır. Tümör büyümesinde şüphenilen durumlarda hipofiz MRG çekilmelidir.

Hipopituitarizm

Hipopituitarizm çoğunlukla hipofizin ön kısmının total veya parsiyel fonksiyon kaybıdır.[2] Konjenital veya edinsel nedenlerden gelişebilir. Edinsel olarak hipofiz tümörlerinin büyüyerek etrafındaki dokulara hasar vermesi veya hipofiz cerrahisi veya radyoterapisi sonrası hipofiz dokusunun zarar görmesi sonucu oluşur. Hipofizdeki infitratif/enflamatuar lezyonlar, enfeksiyonlar, ilaçlar, dolaşım bozuklukları veya travma da hipopituitarizme neden olabilir.[2] Klinik bulgular mevcut hormon eksikliğinin derecesine ve eksilen hormonun cinsine göre değişiklik gösterir. Kronik semptomlar gelişebileceği gibi akut yaşamı tehdit eden tablolar da (akut adrenal yetmezlik gibi) oluşabilir.[3] Tedavisi, eksilen hormonların yerine koyulmasıdır ve gebelikte de aynı tedavi uygulanır.[2]

Sheehan Sendromu: Sheehan sendromu doğum sonrası ağır kanama, hipotansiyon ve şoka bağlı olarak gelişen hipofiz nekrozudur.[7] İskemi ve nekrozun derecesine bağlı olarak klinik tablo ortaya çıkar, günümüzde çok nadiren karşılaşılmaktadır.[2] Eksikliği olan hormonların replasmanı yapılmalıdır, öncelikle de glukokortikoid tedavisine başlanılmalıdır.

Hipofiz Apopleksisi: Diyabetik gebelerde damar hasarına bağlı olarak hipofiz dolaşımı bozularak nekroz oluşabilir.[3] Çoğunlukla 3. trimesterde ani şidettli baş ağısı, kusma ve insulin gereksiniminde azalma ile belirti verir. Tanı için öncelikle süphelenmek gerekir, erken tanı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır. [3] Diyabet dışında şiddetli baş ağrısı, kusma, şuur bulanıklığı, görme bozukluklukları ile bulgu veren çok nadir hipofiz nekrozu olgu sunumları da bildirilmiştir. [22] Olguların %60-80'ninde gebelik öncesi bilinmeyen hipofiz adenomu vardır ve adenom içine kanama ve infarkt söz konusudur. [22] Erken tanı koyulmaz ve tedavi edilmez ise anne ve fetus için ölümcül sonuçlara neden olur. [22]

Lenfositik Hipofizit: Gebelik veya doğum sonrası hipofizer hipofonksiyona neden olan çok nadir otoimmün bir hastalıktır.[7] Histolojik olarak hipofiz lenfositler, daha az oranlarda da plazma hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve nötrofiller ile infiltre olmuştur.[10] Baş ağrısı, görme zorlukları gibi kitle bulguları ve hipofizer yetmezlik bulguları gösterir.[7] Tanıda MRG yardımcı olur, kesin tanı histolojik olarak koyulur. [10] Hipofiz yetmezliği tedavisi uygulanır.

Diyabetes İnsipidus

Diyabetes insipidus (DI) çok miktarda (poliüri, >2-2.5 L/24 saat idrar yapmak), hipotonik, hipo-osmolar (<250-300 mOsm/kg H_2O) idrar yapmak anlamına gelir.[23] Su ihtiyacı hipotalamustaki osmolariteye duyarlı susama hissi merkezleri tarafından düzenlenir. Böbreklerden su atılımı da hipotalamusta sentezlenerek posterior hipofizde depolanarak salınan antidiüretik etkili arginin vasopressin (AVP) hormunu ile düzenlenmektedir. AVP böbrek tubuluslarından suyun reabsorpsiyonunu sağlar.[24] Gebelikte hCG AVP salınımına neden olan plazma osmolarite düzeyini düşürür.[23] Plasentadan vasopressinaz enzimi salgılanır ve vasopressini inaktive eder, buna karşılık nörohipofizden salgılanan AVP miktarı artar.[23] Posterior hipofizden yetersiz AVP salınımı santral DI'a, böbreklerde AVP'ye kaşı duyarlılığın azalması ise nefrojenik DI'a neden olur.[24] Santral DI primer (%30) veya kafa travması (%25), enfeksiyonlar veya suprasellar tümörler (%25) veya vasküler lezyonlara bağlı olarak oluşur.[3] Gebelikte DI sıklığı 100.000 gebelikte 2-4 oranında bildirilmektedir.[25] Poliüri, polidipsisi olan ve serum Na seviyesinin >140 mEq/L, serum osmalaritesinin >280 mOsm/kg ve idrar osmalaritesinin <300 mOsm/kg olduğu durumlarda DI'den şüphelenilmelidir.[25]

– Gebeliğin Diyabetes İnsipidus Üzerine Etkisi

Gebelikte DI üç farklı şekilde ortaya çıkabilir. Birincisi gebelik öncesi DI tanısı koyulan gebelerdir. Gebelikte plasenta kaynaklı vasopressinaz enzimi arttığından DI bulgularında kötüleşme beklenir. Hime ve Richardson yaptıkları derlemede, DI ve gebelik olgularının %58'inde hastalığın ağırlaştığını, %20'sinde iyileşme ve %15'inde değişiklik olmadığını belirlediler.[26] DI tedavisinde kullanılan 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP, desmopressin), plasentadan salgılanan vasopressinaz enzimine dirençlidir ve gebelikte etkin olarak kullanılır.[7] İkincisi, gebelikte geçici olarak ortaya çıkan ve gebelik sonrası düzelen AVP-dirençli ve desmopressine duyarlı DI'dur.[3] Vasopressinaz enzimi karaciğerde yıkıma uğrar. Karaciğer hasarı olan HELPP sendromu, akut yağlı karaciğer gibi gebelik patolojilerinin vasopressinaz enzimininin yıkımındaki azalma ve dolaşımda artmasına bağlı olarak oluştuğu kabul edilmektedir.[3] Üçüncüsü latent DI'un gebelikte belirgin hale geldiği geçici gestasyonel DI'dur. Genelikle 3. trimesterde vasopressinaz enziminin en yüksek seviyelere çıktığı dönemde belirginleşir.[23] Gebelikte çok nadiren genetik bozukluğa bağlı böbreklerde AVP direnci nedeniyle olan nefrojenik DI da olabilir.[23]

– Diyabetes İnsipidusun Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi

DI'un gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir.[3,7,23,25]

– Gebeliğin Yönetimi

Tedavi de DDAVP (desmopressin) kullanılmaktadır. Gebelikte desmopressin kulanımı güvenlidir.[7] Günde bir veya iki kere 10-20 μg, intranasal veya oral olarak verilir.[7]

Adrenal Hastalıkları

İnsanlarda adrenal korteksin hayati metabolik fonksiyonları vardır ve fonksiyonu hipotaloma-hipofizer-adrenal (HPA) aks tarafından kontrol edilmektedir. Adrenal steroid hormon üretimi böbrek üstü bezinin 3 farklı kısımından olur; minerokortikoidler zona glomeruloza, glukokortikoidler zona fasikulata ve seks steroidleri zona retikülariste sentezlenir. Gebelikte HPA aksında ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) önemli değişiklikler olur.[27] Fetoplasental ünite maternal adrenal steroid hormon üretimini önemli ölçüde etkiler. Gebelik genel anlamda HPA aksında aktivasyona ve fizyolojik hiperkortizolizm yol açar.[27] Maternal hiperkortizolizm gebelerde klinik olarak çabuk yorulma, kilo alımı, ödem, hipergisemi ve emasyonel dengesizlikler ile kendini gösterir. Plasentadan CRH (pCRH) ve ACTH (pACTH) hormonları salgılanır. pCRH maternal CRH'dan farklı olarak kortizolun pozitif-feedback etkisi altındadır, gebeliğin 7. haftasında maternal dolaşımda miktarı yükselmeye başlar ve gebeliğin sonlarında yaklaşık 20 kat yüksek düzeylere ulaşır.[28] pCRH maternal hipofiz üzerine etkili değildir ve hipofizden ACTH salınımını uyarmaz.[28] pACTH miktarları gebeliğin 7-10. haftaları arasında maternal dolaşımda hızla yükselir (3-4 kat) ve daha sonra daha az hızla artarak doğuma yakın 5 katı düzeylerine ulaşır.[28] Gebelikte artan östrojen miktarları karaciğerde kortizol-bağlayıcı-protein miktarlarını artırarak maternal serumda total kortizol düzeylerinin artmasına (2, 2.5 kat) neden olur.[28] Serbest kortizol düzeyleri de maternal serumda yükselir (yaklaşık 1.5 kat) ve pCRH nedeniyle özelikle 3. trimesterde kortizolun diurnal salınım paterni bozulur.[28] Fetus plasentada bulunan 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin maternal kortizolü kortizona çevirerek inaktive etmesi sayesinde maternal hiperkortizolizmden korunur.[29]

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi de gebelikte aktive olur.[3] Östrojen karaciğerden renin ve anjiotensinojen üretimini arttırır, renin ayrıca overler ve plasenta tarafından da üretilir.[28] Anjiotensin II artar ve zona glomerulozadan aldesteron salınımını arttırır ve maternal plazmada aldosteron düzeyleri 8 kat kadar yükselir.[28] Gebelikte adrenal dışında progesterondan dönüştürülerek üretilen mineralokortikoid etkili deoksikortikosteron (DOC) düzeyleri de yükselir.[29] Ancak progesteronun böbrek tubulusları üzerinde natriüretik etkisi vardır ve gebelikte artan antiüretik aldesteron hormonunun etkisi dengelenir.[29] Dolaşım sisteminde de gebelikte anjiotensin II'ye karşı gelişen direnç artan anjiotensin II etkisini dengeler.[3] Gebelikte maternal total testesteron düzeyleri artar, serbest testeron düzeylerinde ise 28. haftadan sonra az miktarda artış saptanır.[3] Androstenodion düzeyleri gebeliğin ikinci yarısında bir miktar yükselir, dehidroepiandrosteron düzeyleri ise metabolik klirensindeki artış nedeniyle düşer.[3] Fetusun adrenali 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimine sahip değildir ve glukokortikoid ve mineralokortikoidleri üretemez, başlıca üretimi plasentada östrojen üretiminde kullanılan dehidroepiandrosterondur.[29] Fetusdaki kortizolün %90-95'i maternal kaynaklıdır.[29]

Cushing Sendromu

Cushing sendromu (CS) hipofiz adenomu (aşırı ACTH salınımı, Cushing hastalığı), adrenal tümörü veya nöroendokrin tümörler nedenleriyle uzun süreli ve yüksek miktarda endojen glukokortikoidlere maruz kalınması neticesinde ortaya çıkan klinik tablodur.[30] Gebe olmayan kadınlarda hipofiz kaynaklı Cushing hastalığı (%60 oranında) ön planda iken, gebelikte adrenal kaynaklı nedenler (%70 oranında) ön plana çıkar.[31] Bunun nedeni hipofizden aşırı ACTH salınımı sonucunda adrenallerden kortizol ve androjenlerin aşırı salınımı ve bu durumun gebe kalmayı zorlaştırmasıdır. Buna karşılık adrenal adenomlar yalnızca kortizol salınımında artışa neden olur ve nispeten daha kolay gebe kalınabilir. Ancak her iki durum da ovulasyon problemlerine ve gebe kalmada zorluklara neden olur. Dolayısyla CS ve gebelik olguları çok nadirdir ve literatürde 250-300 CS ve gebelik olgusu bildirilmiştir.[32]

Gebelikte CS bulguları ile gebeliğe özgü bulgular karışacağından tanısı güçtür. Halsizlik, yorgunluk, kilo alımı, ödem, kıllanma, akne, ciltte sitria ve emasyonel dengesizlikler gibi CS bulguları, gebelikte normalde de sıkça gözlenen bulgulardır.[7] CS bulguları olan hipertansiyon, hiperglisemi ve hipokalemi gebelikte başka nedenler ile de sıklıkla oluşur. Gebelerde hipertansiyon, ekimoz, kas zayıflığı, ciltte derin mor renkli stria ve osteoporoz saptanması durumlarında CS de akla getirilmelidir.[30] Gebelikte CS'nin laboratuvar tanısı da zorluklar içerir. Serum total ve serbest kortizol ve ACTH düzeyleri ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarları gebelikte yükselir ve CS tanısını güçleştirir.[7] 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarının normalin 2-3 katından daha fazla artması ve günlük kortizol sirkadiyen ritminin bozulması CS tanısı açısından şüpheyi güçlendirici laboratuvar bulgulardır.[30] CS'dan şüphelenilen olgularda adrenal tümörleri için ultrasonografi ve MRG ve hipofiz adenomları için MRG ile değerlendirme gerekir.[32]

– Cushing Sendromunun Anne ve Fetus Üzerine Etkisi

Medikal tedavi ile kontrol altında olmayan CS'li gebeliklerde maternal komplikasyonlar yüksektir; hipertansiyon (%68), diyabet veya glukoz intoleransı (%25), preeklampsi (%14), osteoporoz ve kırıklar (%5), psikiyatrik bozukluklar (%4), kalp yetmezliği (%3), yara enfeksiyonu (%2) ve maternal ölüm (%2).[30] Caimari ve ark.'nın 263 CS ve gebelik olgusunu irdeledikleri meta-analizlerinde; gebelik esnasında aktif hastalığı olan olguların tedavi edilmiş olanlara kıyasla gestasyonel diyabet (% 36.9 vs 2.3, $P = 0.003$) gestasyonel hipertansiyon (%40.5 vs 2.3, $P < 0.001$) ve preeklampsi (%26.3 vs 2.3,$P = 0.001$) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler.[33]

CS'li gebeliklerde perinatal mortalite ve morbidite yüksektir; prematürite, fetal gelişim kısıtlılığı, fetal kayıp, abortus ve yenidoğanda hipoadrenalizm oranları sırasıyla %43, %21,%6,%5 ve %2 olarak bildirilmektedir.[34,35] Perinatal mortalite ve morbidite oranları gebelikte aktif hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksektir (%23.6 vs 8.5, $p=0.021$ mortalite ve %33.3 vs 4.9, <0.001 morbidite).[33] Ayrıca gebelikte tanısı koyulan olgular ante ve postnatal tanı alanlara kıyasla daha olumsuz sonuçlara sahiptir.[32] Gebelikte uygulanan cerrahi veya medikal tedavinin perinatal sonuçlar üzerine olumlu etkisi vardır.[32]

– Cushing Sendromunun Gebelikte Tedavisi

Öncelikle kortizol üretiminin kaynağı (hipofiz veya adrenal) belirlenmelidir. Birinci tedavi seçeneği cerrahi olarak kaynağın çıkartılmasıdır, cerrahi uygulanamayan gebelerde medikal tedavi denenir.[32] Hipofiz adenomları transspfenoidal rezeksiyon ile adrenal tümörler de laparatomi veya laparoskopi ile çıkartılmalıdır.[7] Cerrahi müdahale için en uygun zaman ikinci trimesterde 24. hafta öncesi olarak bildirilmektedir.[30] Laparoskopik adrenal cerrahisinin gebelerde teknik olarak 32. haftadan sonra uygulanması zordur.[30] Steroid biyosentezini inhibe eden ve CS medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar metirapon, ketokonazol, siproheptadin, aminoglutetemid, mitotan ve kabergolin.[32] Metirapon içlerinde en güvenli olan ve en sık kullanılan ilaçtır.[32] Ketokonazol, mitotan ve aminoglutetemidin gebelikte kullanılması önerilmemektedir.[32] Medikal tedavi ancak ikinci seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Adrenal Yetmezlik (Addison Hastalığı)

Adrenal yetmezlik (AY) farklı nedenler ile adrenal bezin hasar görmesi sonucu adrenal bezden salgılanan glukokortikoid, mineralokortikoid ve/veya androjen hormonlarının yetmezliklerinin ortaya çıkmasıdır (Primer AY, Addison hastalığı).[32] AY sekonder olarak hipofiz bezinden ACTH veya hipotalamustan CRH salınımındaki yetersizlikler veya dışardan steroid alınımına bağlı olarak adrenal bezin baskılanması sonucu da oluşabilir.[32] Primer AY'de bezdeki hasar otoimmün adrenalitis, adrenalde kanama (sepsis ve yanıklara bağlı), enfeksiyonlar (tüberküloz, mantar enf) veya infiltratif lezyonlara (metastaz, lenfoma, amiloidoz) bağlı olarak oluşur.[7] Gelişmiş ülkelerde primer AY nedeni %80-90 oranında otoimmün hastalıktır, gelişmekte olan ülkelerde ise tuberküloz daha ön plana çıkmaktadır.[36] Gebelikte AY sıklığı 3000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[37] Adrenal korteksteki bezlerin %90'ından fazlası hasar gördükten sonra klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar.[38] Gebelikte AY tanısını koymak zordur, bulgular gebelik şikayetleri ile karışabilir. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, kusma, hiperpigmentasyon ve elektrolit bozukluklukları varlığında Addison hastalığı da düşünülmelidir.[36] Hiponatremi (serum Na düzeyinde 5mmol/L'den fazla azalma) ve metabolik asidoz durumlarında da AY hatırlanmalıdır.[36] Gebelik ve AY olgularının büyük çoğunluğu gebelik öncesi tanısı koyulmuş olgulardır.[36] Gebelikte yaşamı tehdit eden akut adrenal kriz stresin arttığı durumlarda - hyperemesis gravidarum, enfeksiyonlar, operasyonlar ve doğum sırasında- gelişebilir.[7] Sabah kortizol düzeyinin <5 μg/dL olması ve ACTH'ın 2 katın üzerinde artması laboratuvar tanısında kullanılan parametrelerdir.[36] Ayrıca AY'de hiponatremi, hipokalemi ve hipoglisemi mevcuttur.[7]

– Adrenal Yetmezliğin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Fetoplasental ünite fetusun hormonal ortamını kontrol ettiğinden maternal adrenal yetmezlik genelde fetusta ciddi sorunlara yol açmaz.[7] Addison hastalığı olan gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve sezaryen oranlarının arttığı bildirilmektedir.[39] Addison hastalığı diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir (hipotiroidi, antifosfolid sendrom vb) ve bu durum da gebelik sonuçları üzerine etki eder.

– Gebeliğin Yönetimi ve Adrenal Yetmezliğin Tedavisi

Tedavide amaç eksik olan glukokortikoid ve minerolokortikoidlerin uygun dozlarda yerine koyulması ve akut adrenal krizin önlenmesidir. Yüksek doz kullanımı ödem, gestasyonel diyabet, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarında artışa, düşük doz kullanımı ise hiperemezis gravidarum ve akut adrenal kriz riskinde artışa neden olur.[36] AY olan gebeliklerin kilo alımı, diyabet ve hipertansiyon açısından yakın takibi önerilmektedir.[40] Glukokortikoid replasmanı için plasentada metabolize olarak fetusa geçmeyen hidrokortizon (15–25 mg günde 2–3 doza bölünerek) tercih edilir.[28] Addison hastalığı bilinen ve replasman tedavisi alan kadınlarda birinci trimesterde doz arttırılmasına genelde gereksinim duyulmaz, ikinci ve üçüncü trimesterde glukokortikoid dozu %20-40 arttırılır.[28] Doğum stres etkisiyle glukokortikoid gereksinimini arttırır. Vaginal doğumda 2. evrenin başında ve sezaryen operasyonuna başlamadan önce 100mg hidrokortizon iv stres dozu ve 100-200 mg/24 saat infüzyon dozu önerilmektedir.[36] Doğum sonrası 24-48 saat içinde doz tedricen indirilir.[36] Mineralokortikoid olarak fludrokortizon (50–100 mcg/gün) kullanılmaktadır ve 3. trimesterde progesteronun anti-minerokortikoid etkisinden dolayı hafif doz artışı gereksinimi doğabilir.[28] Ortostatik hipotansiyon ve serum potasyum seviyelerinin takibi uygun olur, hipokalsemi, hipertansiyon veya preeklampsi gelişirse fludrokortizon tedavisine ara verilebilir.[36] Replasman tedavisi alan kadınların doğum sonrası emzirmelerinde sakınca yoktur.[28]

Akut adrenal kriz, yaşamı tehdit eden ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı <100 mmHg), bulantı, kusma, aşırı yorgunluk, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperkalemi bulgularından en az ikisinin bir arada bulunduğu ve parenteral glukokortikoid tedavisi gereksinimi olan durum olarak tanımlanmaktadır.[41] Tedavide acil olarak 100 mg hidrokortizon enjeksiyonu ve 200 mg/24 saat hidrokortizon infüzyonuna başlanmalıdır.[28] Uygun steroid tedavisi ile Addison hastalığında geçmişte gözlenen %35'lerdeki maternal mortalite oranları günümüzde %0.5'lere inmiştir.[28,37]

Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu)

Primer aldosteronizm (PA), zona glomerulozadaki adenom, hiperplazi veya kanser nedeniyle aşırı miktarda aldesteron üretimi sonucu oluşan ve hipokalemi, hipertansiyon ve hafif metabolik asidoz ile karakterize klinik tablodor.[32] Gebelik ve PA çok nadirdir ve literatürde 50 civarında olgu bildirimi mevcuttur.[27,42] Gebelikteki sıklığı bilinmemekle birlikte %0.6-0.8 oranında olabileceği speküle edilmektedir.[42] Gebelikte PA tanısını koymak zordur. Hipertansiyonu olan gebede hipokalemi, serum aldosteron seviyesinin yüksek (>20 ng/dl) ve serum renin seviyesinin düşük olduğu durumlarda PA tanısı koyulur.[7,42] Adrenal MRG veya ultrason ile değerlendirilmeli ve tümör araştırılmalıdır.

Gebelikte PA seyri değişkenlik göstermektedir, durumu ağırlaşan olgular olduğu gibi, klinik bulgularda düzelme olanlar da vardır.[42] PA olan gebelerde erken doğum, FGK (fetal gelişme kısıtlılığı), fetal kayıp, preeklampsi, dekolman ve sezaryen oranları yüksektir.[7] Tedavide ana amaç hipertansiyon ve hipokaleminin yönetimidir. PA medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar spironolakton ve eplerenondur.[32] Spironolakton plasentadan geçerek fetusta antiandrojenik etki

yapabileceğinden gebelikte kullanımı önerilmemektedir.[32] Ancak gerektiği durumlarda birinci trimesterden sonra kullanılabilir.[42] Hipertansiyon antihipertansifler, hipokalemi de oral potasyum replasmanı ile tedavi edilir. Adrenal tümör belirlendiği durumlarda gebelikte cerrahi müdahale ile çıkartılabilir.[32]

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal steroid üretiminde rol alan enzimlerin kalıtsal olarak bozukluğu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli genetik hastalıklardır.[3] Enzim defektine bağlı olarak, kortizol üretiminde azlık veya yokluk, ACTH ve preküsör steroid maddelerin miktarlarında ise artış söz konusudur. KAH sıklığı 1/2000 ile 1/10000 arasında değişmektedir.[43] En sık saptanan 21-hidrosiklaz eksikliğidir, ikinci sıklıktada 11-hidroksilaz eksikliği gelir.[43] 21-hidrosiklaz eksikliğinde 11-deoksikortizol ve kortizol üretiminde blokaj vardır. Yetersiz kortizol üretimi ACTH salınımında artırır, aşırı ACTH uyarımı da adrenallerden prekürsör steroidlerin özellikle de 17-hidroksiprogesteron artışına yol açar. Yüksek miktarlarda oluşan 17-hidroksiprogestrondan da androjenlerin üretimi artarak dişi fetusta ambigus genitaleye, erkek fetusta da aşırı maskülanizasyona neden olur.[3] KAH'de enzim defektinin derecesine bağlı olarak farklı klinik tablolar ortaya çıkar. KAH klinik tablosu yaşamı tehdit eden tuz kaybettirici ağır formdan, hafif virilizasyon ve çok hafif androjen fazlalığı ile karakterize geç başlangıçlı KAH'a (LOKAH) kadar geniş bir spektrum oluşturur.[3] Tanı serumda 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin yüksekliği, hafif formlarda da ACTH stimülasyon testi ile koyulur.[3] Tedavide fizyolojik dozlarda kortizol replasman tedavisi uygulanmaktadır.[3]

KAH'lı kadınlar androjen fazlalıkları nedeniyle tedavi edilmezlerse gebe kalamazlar. Replasman tedavisi ile kontrol altında olanlar gebe kalabilir ve gebeliklerinde de genel popülasyondan farklı riskler taşımazlar.[3] Gebelik süresince genellikle kullandıkları kortizol ilaç dozlarında artışa gerek duyulmaz.[3] Gebelikte maternal androjen miktarları artabilir ancak plasentada bulunan aromataz enzimi dişi fetusun maternal androjenlerden etkilenmesini önler.[3] Fetusta prenatal tanı amniyosentez veya koryon villus biyopsisinde CYP21A2 gen analizi ile koyulabilir.[44] KAH riski olan fetuslarda, anneye gebeliğin başından itibaren deksametazon (20 μg/kg) tedavisine başlanır. Anneye verilen deksametazon fetusa geçerek fetusun ACTH salınımını baskılar ve dişi fetuslarda virilizasyonu önler.[3]

Feokromositoma

Feokromositoma (FKS) adrenal bezin medullasında bulunan katekolamin salgılayan kromaffin hücrelerin tümörüdür.[45] FKS'nın bulguları paroksismal veya süregen ağır hipertansiyon, baş ağrısı, terleme ve çarpıntıdır. Tedavi edilmez ise kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, enfarktüs, beyin kanaması, pulmoner ödem ve ölüme neden olur.[45] Gebelikte FKS sıklığı %0.00002-0.007 arasında bildirilmektedir.[46] Çok nadiren görülmesine karşın tanı koyulmaz ve tedavi edilmez ise maternal ve fetal mortalitesi çok yüksektir.[45] Gebelikte tanısında gecikilen FKS olgularında

%50'lere varan maternal mortalite bildirilmektedir.[7] Gebelikte FKS'den paroksismal ve süregen hipertansiyon ve özellikle de proteinüri yoksa şüphelenilmelidir.[45] Nadiren katekolamine bağlı kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok tablosu ile de ortaya çıkabilir, gebelikte kardiyomiyopati olgularında FKS de akla getirilmelidir.[47] Labaratuvar olarak plazma ve 24 saatlik idrarda metanefrin ve katekolamin ve/veya fraksiyone metanefrin miktarlarına bakılır.[27]

– Feokromositomanın Fetus ve Yenidoğan Üzerine Etkisi

Fetus plasentada bulunan enzimlerin (monoamin oksidaz ve katekol-O-metiltransferaz) maternal dolaşımda yüksek miktarda bulunan katekolaminleri metabolize etmesi nedeniyle katekolaminlerden direkt olarak etkilenmez.[45] Ancak maternal hipertansiyon ve katekolaminlerin uteroplasental dolaşım üzerine etkileri nedeniyle fetal kayıp, FGK ve perinatal mortalite oranları yüksektir.[45] Son yıllarda erken tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde 1960-70'lerdeki %55'lerde olan fetal mortalite oranlarında düşüş izlenmiştir.[45] Iijima'nın 2000 ile 2017 yılları arasında bildirilen 63 FKS ve gebelik olgusunu değerlendirmesinde, fetal ve neonatal kayıp oranlarını sırasıyla %9.5 ve % 1.8 olarak saptandı.[45]

– Gebeliğin Yönetimi ve Feokromositomanın Tedavisi

FKS tedavisinde öncelikle α-adrenerjik reseptör blokerleri (çoğunlukla fenoksibenzamin veya ikinci seçenek doksazosin) ile katekolaminlerin etkisi önlenir.[27,45] Daha sonra beta-adrenerjik blokerler (propranolol) ile kalp ritmi kontrol altına alınır. Acil medikal tedavi sonrası da uygun zamanda cerrahi olarak adrenal tümörün çıkartılması planlanmalıdır.[45]

Paratiroid Hastalıkları

Kalsiyum hemostazı parathormon (PTH) ve D vitamin (D vit) tarafından düzenlenir ve serum kalsiyum düzeyleri belirli sınırlar içinde tutulur.[48] Serum kalsiyumunun %50'si proteine (albumin), %10'u anyonlara bağlıdır, %40'ı da serbest iyonize kalsiyum halindedir.[49] D vitamini (kolekalsiferol, D3) deride ultraviyole ışını etkisiyle kolestrolden sentezlenir veya yiyecekler yoluyla gastrointestinal sistemden alınır.[50] D vit'e karaciğer (25-hidrosikalsiferol) ve böbrekte birer OH eki eklenerek aktif formu olan 1,25(OH)2D3'e (1,25-dihidroksikalsiferol D3, kalsitriol) dönüşür.[50] Bu aktif form barsak ve kemikten kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu arttırarak kan kalsiyum seviyesini yükseltir.[48] PTH, paratiroid bez tarafından sentezlenir, hipokalsemi PTH sentezini uyarır, kan kalsiyum, magnezyum ve 1,25(OH)2D3 seviyelerindeki artış ise PTH sentezini baskılar.[3] PTH da kemikten kalsiyum absorpsiyonunu ve 1,25(OH)2D3 yapımını artırır.[3]

Gebelikte yüksek miktarda kalsiyum ve fosfor fetusun kemik gelişimini sağlamak amacıyla anneden fetusa aktif transport ile geçer.[49] Miadında bir gebelikte fetusta 25-30 gram (yaklaşık %80'i 3. trimesterde olmak üzere) kalsiyum birikir.[49] Gebelikte total kalsiyum seviyesi az bir miktarda azalır (%8, albumin seviyesindeki düşüşten), iyonize kalsiyum düzeyleri ise değiş-

mez.[48] Serum kalsitonin seviyeleri gebelikte bir miktar yükselir.[48] Maternal serum PTH düzeyleri 1. trimesterde bir miktar azalır, daha sonra gebelik boyunca normal seviyelerde devam eder.[49] Maternal serum 1,25(OH)2D3 seviyeleri yükselir, 3. trimesterde gebelik öncesi değerin 2 katına çıkar.[49] Gebelikte kalsitriol düzeylerindeki artış PRL, östrojen, human plasental laktojen ve plasenta kaynaklı paratiroid hormone-related peptid (PTHrP) düzeylerindeki artıştan kaynaklanmaktadır.[50] PTHrP plasentada üretilerek salgılanan bir protein hormondur, kalsitriol sentezini uyarır, kalsiyumun plasentadan fetusa geçişinde aktif rol alır ve maternal kemiklerden kalsiyum kaybını engelleyici rolü de vardır.[48] Sonuç olarak gebelikte artan kalsiyum gereksinimi karşılamak amacıyla barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu yaklaşık 2 kat artar ve maternal kemiklerden de dolaşıma kalsiyum mobilize edilir.[51] Gebelikte artan kalsiyum ihtiyacı annede anlamlı miktarda kemik kaybına neden olmaz ve fazla kalsiyum suplemantasyonu da annedeki kemik kaybı miktarını azaltmaz.[3,51] The Endocrine Society Clinical Practice Kılavuzu, gebelikte D vitamini taraması için 1,25(OH)2D3 seviyelerine bakılmasını önermekte, 30 ng/mL veya üzerini normal, 21-29 ng/mL yetersiz ve 20 ng/mL altını eksiklik olarak tanımlamaktadır.[52] Aynı kılavuz gebelere ve emziren lohusalara 600 IU/günde D vit takviyesi önermektedir.[52]

Hiperparatiroidizim

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) sıklığı genel popülasyonda %0.5 dolayındadır.[48] Gebelikteki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte oldukça nadirdir.[49] Gebelikte PHPT nedenleri; tek paratiroid adenomu (%80), paratiroid bezlerinin hiperplazisi (%15), multiple paratiroid adenomları (%3) ve çok az oranda da paratiroid kanseridir.[49] Gebelik dışında PHPT olan kişilerin çoğu asemptomatiktir ve tanı serum kalsiyum seviyelerindeki artış ile koyulur. Gebelikte ise rutin serum kalsiyum düzeylerine bakılmadığından ve semptomatik olgularda PHPT arandığından gebelik ve PHPT olgularının çoğu (%70) semptomatiktir.[49] Klinik bulgular hiperkalsemiye bağlıdır; böbrek taşı ön plandaki bulgudur (1/3'ünde), bulantı, kusma, kilo kaybı, anoreksiya gibi gastrointestinal şikayetler, yorgunluk, baş ağrısı, emasyonel bozukluklar, letarji, konvülsyon, ajitasyon, hipertansiyon ve akut pankreatit bulguları olabilir.[49, 53] Gebelikte akut pankreatit ve inatçı bulantı, kusma ve karın ağrısı durumlarında ayırıcı tanıda PHPT düşünülmelidir.[49] Aşırı bulantı kusma, düşkünlük, mental durumda bozukluk, dehidratasyon ve bazen hipertansiyon ile karakterize hiperparatiroid krizi PHPT'nin önemli bir komplikasyonudur ve gebelikte de ortaya çıkabilir.[48] Serum kalsiyum seviyesi 14 mg/dL üzerindedir, hipokalemi ve kreatinin düzeyleri yüksektir.[48] Tanı koyulamaz ve tedavi edilmez ise üremi, koma ve ölüme neden olabilir.[48] PHPT tanısında laboratuvar olarak serum kalsiyum, PTH düzeyleri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılır. Serum kalsiyum düzeyinin 9.5 mg/dL üzerinde olması, PTH düzeyinin yüksek veya kalsiyum seviyesi ile uyumsuz olarak normal olması ve idrarda kalsiyum atılımının yüksek olması tanı koydurucudur.[49, 53] Ultrasonografi ve MRG ile paratiroid bezinin değerlendirilmesi gerekir.[48]

– Primer Hiperparatiroidizmin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Eski çalışmalarda gebelik ve PHPT olgularında erken doğum, preeklampsi, FGK, fetal kayıp, neonatal hipoglisemi risklerinin arttığı bildirilmektedir.[49] Ancak yeni kohort çalışmalar gebelik ve PHPT olgularının çoğunda hiperkalseminin hafif olduğunu, erken tanı ve cerrahi müdahale uygulandığını ve obstetrik ve perinatal sonuçların olumlu ve genel popülasyondan anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmektedir.[54,55,56]

– Gebeliğin Yönetimi ve Hiperparatiroidizmin Tedavisi

PHPT'nin öncelikli tedavisi cerrahi olarak paratiroiddeki kaynağı ortadan kaldırmaktır. [49] Asemptomatik ve serum kalsiyum seviyesi normalin 1 mg'ından daha fazla artmamış gebelerde hidrasyon ve serum kalsiyum seviyelerini arttırıcı durumların engellenmesi ile konservatif yaklaşılabilir.[48] Semptomatik olgularda cerrahi birinci seçenektir. Cerrahi tedavi uygulanamıyor ise oral fosfataz (1.5-2.5 gram/gün) ve kalsiyum üzerine direkt etkili oral sinakalset hidroklorid tedavileri uygulanabilr.[49] Cerrahi tedavi uygulanan gebelere operasyon sonrası kalsiyum ve D vitamini suplemantasyon tedavisi yapmak gerekir.[49]

Hipoparatiroidizim

Hipoparatiroidizm paratiroid bezinden yetersiz veya hiç PTH salgılanmamasına bağlı olarak hipokalsemi gelişmesi ve kalsiyum eksikliği bulgularının ortaya çıkmasıdır.[57] Tanısı hipokalsemi ve PTH düşüklüğü ile koyulur. Klinik olarak tetani, parestezi, kas krampları ve mental değişiklikler söz konusudur.[3] Hipoparatiroidizm tamamına yakın oranda tiroid cerrahisi sırasında paratiroidlerin zarar görmesine bağlı olarak oluşur.[48] Nadiren otoimmün hastalıklar da hipoparatiroidiye neden olabilir.[48] Kalsiyum aktif transport yoluyla anneden fetusa geçer.[57] D vitamini ve PTH plasentadan geçemez.[3] Fetusun kalsiyum düzeyleri maternal hipokalsemi çok ağır olmadığı sürece anlamlı olarak etkilenmez ve normal sınırlarda tutulur.[57]Ancak ağır maternal hipokalsemide fetusta da hipokalsemi oluşur, fetusun paratiroid bezi uyarılarak fetal hiperparatiroidi ve buna bağlı olarak fetal kemiklerde demineralizasyon gelişir.[57] Hipoparatiroidizmin tedavisi kalsiyum ve D vitamini destek tedavisidir. Gebelikte normal kalsiyum suplemantasyon dozu 1.2 gr/gündür.[48] D vitamini 50,000 - 150,000 IU/ haftada verilir, aktif D vit formu olan kalsitriol ise 1- 3 μg/günde dozlarda uygulanır.[48] Gebelik ve lohusalık süresince 3-4 haftada bir serum kalsiyum seviyelerinin takibi önerilmektedir.[57]

D Vitamini Yetersizliği

Diyet ile D vitamini gereksiniminin ancak %10'u karşılanabilir. Gereksinimin çoğu güneş ışığı ve deriden sağlanmaktadır. Yeterli güneş ışığı alamayanlarda ve cilt melanin seviyesi yüksek (cilt rengi koyu) olanlarda D vitamini yetersizliği beklenen bir durumdur. Gebelikte D vitamini eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur. Serum 1,25 (OH)2D3 düzeyleri için 20-40 ng/mL (50 - 100 nmol/L) arası normal değerler olarak kabul edilmektedir. Gebelikte D vitamini eksikliği ile

maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlar arasında ilişki olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur.[48] Palacios ve ark.'nın yaptığı, 3 randomize kontrollü çalışma ve 447 gebeliği içeren Cochrane meta-analizinde, gebelikte D vitamini suplemantasyonunun erken doğum (RR, 0.36; %95 CI, 0.14-0.93) ve düşük doğum ağırlığı (RR, 0.44; %95 CI,0.24-0.67) risklerini azalttığı belirlendi.[58] Kullanılan D vitamini suplemantasyon dozları çalışmalarda farklılıklar göstermektedir ve düşük dozlarda olumlu etkilerini gösteremeyeceği öne sürülmektedir.[49] The Endocrine Society Clinical Practice Kılavuzu gebelere ve emziren lohusalara 600 IU/günde D vit takviyesi önermektedir.[52] Ancak son yıllardaki çalışmalar D vitamini replasmanının etkili olabilmesi için gebelerde günde 2000-4000 IU D vitamini takviyesi gerektiğini bildirmektedir.[49] ACOG gebelikte D vitamini taraması için henüz yeterli kanıtın bulunmadığını ve taramanın isteğe bağlı olduğunu, D vitamini yetersizliği saptanan gebelerde de günde 1000 - 2000 IU D vitamini takviyesi yapılmasını önermektedir.[49]

Kaynaklar

1 - Edlow AG, Norwitz ER (2019) Endocrine Diseases of Pregnancy. In London DRS, Jerome F Strauss III, Robert L Barbieri, Antonio R. (eds) Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 8th Edition, Philadelphia, Elsevier, pp 662-708

2- Woodmansee WW (2019) Pituitary Disorders in Pregnancy. Neurol Clin, 37: 63–83

3- Nader S (2019) Other Endocrine Disorders of Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevie,r pp 1135- 1157

4- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT et al (1990) The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc, 65:461–74.

5- Nitsche JF, Braunstein GD, Berga SL (2020) Endocrine Changes in Pregnancy. In Melmed S, Koenig R, Rosen C,Auchus R,Goldfine A (eds) Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition. Philadelphia, Elsevier, pp 808- 824

6- Maiter D (2016) Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. Annales d'Endocrinologie,77:128–134

7-Huang W, Molitch ME (2021) Pituitary and Adrenal Disorders in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier, pp 945- 953

8- Molitch ME.(2015) Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol,172:R205–R213.

9- Levin G, Rottenstreich A (2019) Prolactin, prolactin disorders, and dopamine agonists during pregnancy.Hormones, 18:137–139

10- Chrisoulidou A, Boudina M,Karavitaki N et al. (2015) Pituitary disorders in pregnancy. Hormones, 14:70-80

11-Ciccareli E, Camanni E (1996) Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. Drugs, 51: 954-965.

12- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al, (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 96: 273-288.

13- Lambert K, Rees K, Seed PT et al.(2017) Macroprolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol, 129:185–94.

14- Huang W, Molitch ME (2019) Pituitary Tumors in Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am, 48: 569–581

15-Molitch ME (2003) Pituitary tumors and pregnancy. Growth Horm IGF Res, 13(Suppl A):S38–44

16-Abucham J, Bronstein MD, Dias ML (2017) Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. European Journal of Endocrinology, 177: R1–R12

17- Muhammad A, Neggers SJ, Lely AJ (2017) Pregnancy and acromegaly, Pituitary, 20:179–184

18- Verhaeghe J (2008) Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? Gynecol Obstet Investig, 66:217–226.

19- Laway BA (2015) Pregnancy in acromegaly Ther Adv Endocrinol Metab, 6: 267– 272

20- Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA et al (2012)Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers andsystematic review of the literature. Clin Endocrinol, 76: 264–271

21-Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al, (2013) A consensus on the diagnosis and treatment of acromegalic complications. Pituitary, 16: 294-302.

22- Jemela M, Kandaraa H, Riahia M et al (2019) Gestational pituitary apoplexy: Case series and review of the literature. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 48: 873–881

23- Chanson P, Salenave S (2016) Diabetes insipidus and pregnancy. Annales d'Endocrinologie, 77:135–138

24-Refardt J (2020) Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. Best Prac Res Clin Endocrinol Metabol, https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101398.

25- Ananthakrishnan S (2016) Diabetes insipidus during pregnancy. Best Prac Res Clin Endocrinol Metabol, 30: 305-315

26- Hime MC, Richardson JA(1978) Diabetes insipidus and pregnancy: case report, incidence and review of literature. Obstet Gynecol Surv, 33:375

27- Abdelmannan D (2011) Adrenal Disorders in Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am, 40:779–794

28- Langloisa F, Lima DST , Fleseriua M (2017)Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy.Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 24:184–192

29- Levin G, Elchalal U, Rottenstreich A (2019) The adrenal cortex: Physiology and diseases in human pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 240: 139–143

30- Brue T, Amodru V, Castinetti F (2018) Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. Eur J Endocrinol, 178: R259–R266

31- Machado MC, Fragoso MCBV,Bronstein MD (2018) Pregnancy in Patients with Cushing's Syndrome

Endocrinol Metab Clin N Am, 47: 441–449

32-Manoharan M, Sinha P, Sibtain S (2019): Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum – an overview. J Obstet Gynecol, 40:749-758

33-Caimari F, Valassi E, Garbayo P et al (2017) Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: asystematic review of published cases. Endocrine, 55: 555–563.

34-Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC (2015) Management of endocrine disease: management of pregnant patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol, 173:R85–R91.

35-Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS (2013) The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 168:1–6.

36- Anand G, Beuschlein F (2018) Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency

Eur J Endocrinol,178: R45–R53

37-Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA (2017) Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 million births. BJOG, 124: 1772–1779.

38-Napier C, Pearce SH (2012) Autoimmune Addison's disease. Presse Medicale, 41: e626–e635

39-Bjornsdottir S, Cnattingius S, Brandt L, et al.(2010) Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. J Clin Endocrinol Metab, 95:5249–57.

40-Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. (2016) Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 101:364–389

41-Allolio B(2015) Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. Eur J Endocrinol, 172: R115–R124

42- Landau E, Amar L (2016) Primary aldosteronism and pregnancy. Annales d'Endocrinologie, 77:148–160

43-Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE (2012) Adrenal disorders in pregnancy. Nat Rev Endocrinol, 8:668.

44-New MI, Carlson A, Obeid J et al. (2001) Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 86:5651.

45-Iijima S (2019) Impact of maternal pheochromocytoma on the fetus and neonate, Gynecological Endocrinology, 35:4, 280-286,

46-Oliva R, Angelos P, Kaplan E et al. (2010) Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. Hypertension, 55:600–606

47-Kim HJ, Kim DK, Lee SC et al. (1998) Pheochromocytoma complicated with cardiomyopathy after delivery: a case report and literature review. Korean J Intern Med, 13:117–122.

48-Sullivan AS, Goodier C, Cuff RD (2021) Thyroid and Parathyroid Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier, pp 919- 944

49-Sullivan AS. (2019) Parathyroid Diseases. Clin Obstet Gynecol, 62: 347-358

50- Karras SN ,Wagner CL, Castracane VD (2018) Understanding vitamin D metabolism in pregnancy:From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metab Clin Experiman, 86: 112 – 123

51- Kowacs CS (2011) Calcium and bone metabolism disorders in pregnancy and lactation. Endocrin Metab North Am, 40:795–826.

52-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 1911;96.

53- Kamenicky P ,Lecoq A, Chanson P (2016) Primary hyperparathyroidism in pregnancy Annales d'Endocrinologie, 77:169–171

54- Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL et al (2019) Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. J Clin Endocrinol Metab, 104: 721–729

55- Hirsch D, Kopel V, Nadler V et al (2015) Pregnancy Outcomes in Women With Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 100: 2115–2122

56- Cassir G, Sermer C, Malinowski AK (2020) Impact of Perinatal Primary Hyperparathyroidism on Maternal and Fetal and Neonatal Outcomes: Retrospective Case Series. JOGC, 42:750-756

57- Khan AA, Clarke B, Rejnmark L et al (2019) Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. Europ J Endocrinol, 180: R37–R44

58-De-Regil Palacios C, Lombardo L et al. (2016) Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Datab Syst Rev, 194:274–275.

BÖLÜM 6

HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Prof Dr Rıza MADAZLI

Gebelikte gelişen fetoplasental unitenin gereksinimlerini karşılamak amacıyla vücudun bütün organ ve sistemlerinde önemli değişiklikler oluşur. Hematolojik sistemde meydana gelen başlıca değişiklikler; fizyolojik anemi, lökositoz, hafif trombositopeni, prokoagulant faktörlerde artış ve fibrinoliz'de azalmadır.[1] Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2.5-97.5 persentilleri) Tablo 1 de gösterildi.[2]

Maternal plasma hacmi gebeliğin ilk 6 haftası içinde hafifçe azalır, 6. gebelik haftasından sonra artmaya başlar ve 30 - 34. gebelik haftalarında gebelik öncesi düzeyinin yaklaşık %50 üzerine çıkar.[3] Miadında bir gebelikte total plazma hacmi ortalama 1100 – 1600 ml artar.[4] Plazma hacmi doğum sonrası kısa süreli bir azalışı takiben postpartum 2 ile 5 gün arasında tekrar hafifçe yükselir ve daha sonra düşüşe geçerek postpartum 6. hafta dolaylarında doğum öncesi seviyelerine döner.[4] Eritrosit miktarı (RBC) gebeliğin 8 ile 10. haftalarında artmaya başlar ve gebeliğin sonuna doğru gebelik öncesi düzeylerinin yaklaşık %20-30 üzerine çıkar.[5] Eritrositlerin yaşam süreleri hafifçe azalır, 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) düzeyleri ise yükselir.[1] Yüksek 2,3 DPG seviyesi, eritrositlerin oksijen afinitesinde azalmaya neden olur. Gebelikteki ventilasyon artışına bağlı olarak maternal kan pCO2 düzeylerindeki azalma ve eritrositlerin O2 afinitesindeki artış, anneden fetusa plasenta yoluyla oksijen transferinin kolaylaşmasını sağlar.[1] Gebelikte eritrosit miktarındaki artış, plazma hacmindeki artışa kıyasla nispeten daha az olduğundan hemoglobin düzeylerinde düşüş gözlenir, ki buna gebeliğin fizyolojik anemisi adı verilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı gebelerin gebelik haftalarına göre hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin alt 5. persentil değerleri; 12. gebelik haftasında 11.0 g/dl ve %33, 16. gebelik haftasında 10.6 g/dl ve %32, 20. gebelik haftasında 10.5 g/dl ve %32, 24. gebelik haftasında 10.5 g/dl ve %32, 28. gebelik haftasında 10.7 g/dl ve %32, 32. gebelik haftasında 11.0 g/dl ve %33, 36. gebelik haftasında11.4 g/dl ve %34, ve 40. gebelik haftasında 11.9 g/dl ve %36 olarak bildirilmektedir.[6] Gebelikte eritrosit parametrelerinden mean korpusküler volum (MCV) hafifçe azalır, mean korpusküler hemoglobin (MCH) ve mean korpusküler hemoglobin konsontrasyonu (MCHC) ise değişmez.[1] Gebelikte lökosit (WBC) sayısında artış gözlenir. Beyaz kürelerdeki artışın başlıca nedeni nötrofil miktarındaki artıştır.[4] Nötrofil miktarı gebeliğin 2. ayından itibaren artmaya başlar ve 3. trimesterde en üst, yaklaşık 9,000-15,000/microL düzeylerine ulaşır.[4] Lökosit sayısı

antepartum dönemde 16,000, erken postpartum dönemde ise 25,000'nin üzerinde ise patolojik olarak kabul edilir.[1] Lökosit seviyeleri doğum sonrası 6. gün dolaylarında gebelik öncesi düzeylerine döner.[1] Gebelikte lenfosit ve monosit miktarlarında anlamlı değişiklikler olmaz, bazofil sayısı hafifçe azalır ve eozinofil miktarı ise hafifçe artar.[1] Trombosit sayısı gebeliklerin çoğunda anlamlı olarak değişmez ancak bazı gebeliklerde hafif bir düşüş gözlenebilir (gestasyonel trombositopeni).[4] Gebelikte trombosit miktarı alt sınırı olarak 115,000/microL bildirilmiştir, ancak sağlıklı gebeliklerin yaklaşık %1'inde bu değer herhangi bir sorun yaratmadan 70,000 ile 100,000 seviyelerine inebilir.[5] Trombosit seviyeleri doğum sonrası 3 ile 4 hafta içinde doğum öncesi düzeylerine yükselir.[1]

Eritrosit yapımı üzerine etkili olan mineral ve vitaminlere hematinik faktörler adı verilir. Demir (Fe), bakır, kobalt, Vitamin A, B12, B6, C, E, folik asit, riboflovin ve nikotinik asit hematinik faktörlerdir.[1] Bunların içinde Fe, folik asit ve B12 en önemli olanlarıdır. Erişkin bir kadın vücudunda yaklaşık 3,500-4,000 mg Fe mevcuttur. Bunun %75'i eritrositlerde, %5'i kas ve enzimlerde,%20'si ise karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin olarak depo halde bulunur.[3] Demir, eritrositlerde hemoglobin, kas hücrelerinde ise miyoglobulin yapımında kullanılır. Ayrıca vücudun hemen her hücresinde önemli işlevler gören Fe-bağımlı enzimlerin fonksiyonları için de demire ihtiyaç vardır. Dolayısıyla vücudun Fe dengesi sağlık açısından son derece önemlidir. Vücudun demir kaynağı diyet ile alınan ve eritrosit yıkımından elde edilen demirdir. Diyet ile alınan Fe duodenum ve jejenumdan emilir. Normal bir diyet günde 15 mg Fe içerir ve bunun %10'u barsaklardan emilir.[5] Gebelikte barsaklardan demir emilimi yaklaşık 3 kat artar.[5] İki değerlikli ferröz demir, üç değerlikli ferrik demirden daha iyi emilir ve C vitamini Fe emilimini artırır.[5] Gebelikte Fe gereksinimi, 1. trimesterde 0.8 mg/gün'den, 3.trimesterde 7.5 mg/gün'e kadar yükselir.[7] Eritrosit miktarındaki artış, fetoplasental ünitenin kendisi ve metabolik ihtiyacın artmasına bağlı olarak, gebelikte demir gereksinimini artar. Gebelik süresince ortalama demir gereksinimi 4.4 mg/gün düzeyindedir.[5] Tüm gebelik boyunca ortalama demir gereksinimi 1240 mg'dır ve her bir gebelik yaklaşık 630 mg demir kaybına neden olur.[7] B12 vitamini diyet ile hayvansal proteinlerden alınır. Barsaklardan B12 vitamini emilimi için hidroklorik asit ve pepsinin B12 vitamini (kabalamin) molekülünü proteinden ayırması gereklidir ve ayrıca intrensik faktöre de gereksinim vardır.[5] Emilim sonrası B12 vitamini transkobalamin II'ye bağlanarak karaciğere gelir ve depolanır. Günlük B12 vitamini gereksinimi 2.4 μg.'dır ve B12 vitamini yetersizliği serum düzeyinin 160-200 pg/mL'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır.[5] Folik asit (vit B9), suda çözünür bir vitamindir, nöral tüpün kapanmasında, folat bağımlı karbon metabolizmasında ve bazı genlerin (özellikle nöral tüpün kapanması ile ilişkili) epigenetik düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir.[5] Folik asit kaynağı diyettir (çilek, yeşil sebzeler, karaciğer, yer fıstığı), gebe olmayan kadınlarda günde 400 μg, gebelerde ise 600 μg folik asite gereksinim vardır.[3] Gebelik planlayan kadınlarda nöral tüp defekti oranını azaltmak amacıyla günde 400 μg folik asit takviyesine başlanması ve 12 hafta süreyle devam edilmesi önerilmektedir.[8] Nöral tüp defektli çocuk anamnezi, antiepileptik ilaç kullanımı, orak hücre anemisi ve talasemisi olan "yüksek riskli" gebeliklerde ise günde 4 veya 5 gram folik asit replasmanı önerilmektedir.[9]

Tablo 1 • Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2.5- 97.5 persantilleri)

	Gebe Değil	Birinci Trimester	İkinci Trimester	Üçüncü Trimester
Hemoglobin (g/dL)	12–15.8	11.6–13.9	9.7–14.8	9.5–15.0
Hematokrit (%)	35.4–44.4	31.0–41.0	30.0–39.0	28.0–40.0
Mean korpusküler hemoglobin (pg/hücre)	27–32	30–32	30–33	29–32
Mean korpusküler volume (µm3)	79–93	81–96	82–97	81–99
Eritrosit sayısı (x10^6/mm^3)	4.00–5.20	3.42–4.55	2.81–4.49	2.71–4.43
Red cell distribution width (%)	<14.5	12.5–14.1	13.4–13.6	12.7–15.3
Eritropoetin (U/L)	4–27	12–25	8–67	14–222
Ferritin (ng/mL)	10–150	6–130	2–230	0–116
Transferrin (mg/dL)	200–400	254–344	220–441	288–530
Transferrin, satürasyonu (%)	22–46		10–44	5–37
Demir, serum (g/dL)	41–141	72–143	44–178	30–193
Demir bağlama kapasitesi (g/dL)	251–406	278–403		359–609
Folat, serum (ng/mL)	5.4–18.0	2.6–15.0	0.8–24.0	1.4–20.7
Trombosit (x109/L)	165–415	174–391	155–409	146–429
Ortalama tombosit hacmi (µm^3)	6.4–11.0	7.7–10.3	7.8–10.2	8.2–10.4
Beyaz küre sayısı (x10^3/mm^3)	3.5–9.1	5.7–13.6	5.6–14.8	5.9–16.9
Nötrofil (x10^3/mm3)	1.4–4.6	3.6–10.1	3.8–12.3	3.9–13.1
Lenfosit (x10^3/mm^3)	0.7–4.6	1.1–3.6	0.9–3.9	1.0–3.6
Monosit(x10^3/mm^3)	0.1–0.7	0.1–1.1	0.1–1.1	0.1–1.4
Eosinofil (x10^3/mm^3)	0–0.6	0–0.6	0–0.6	0–0.6
Bazofil (x10^3/mm^3)	0–0.2	0–0.1	0–0.1	0–0.1

Gebelikte prokoagulan faktörlerde artış, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitede azalma söz konusudur.[10] Ayrıca trombositlerde de morfolojik değşiklikler ve aktivasyonlarında artış olur.[10] Gebelikte ortaya çıkan bu hiperkoagülabilite durumu peripartum kanamayı önlemeye yönelik koruyucu bir mekanizmadır. Pıhtılaşma mekanizmasında rol alan faktör I, VII, VIII, IX ve X miktarları yükselir; II, V ve XII değişmez veya hafif yükselir; XI ve XIII ise azalır.[5] Doğuma yakın fibrinojen (faktör I) miktarı 2 kat, faktör VII, VIII, IX ve X miktarları ise %20-%1000 kat artar.[5] Gebelikte von Willebrand faktörü miktarı %400 oranında artarken, protien S düzeylerinde ise %40-60 oranında azalma olur.[5] Fibrinolitik sistemde de azalma söz konusudur; plazminojen aktivatör düzeyleri azalır, plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2 (PAI-1, PAI-2) seviyeleri sırasıyla 2-3 ve 25 kat artar.[10] Doğum sonrası pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler yaklaşık 3-6 hafta içinde normal seviyelerine döner.[10]

Anemi

Dünya Sağlık Örgütü, gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobin değerinin 11 g/dl, hematokrit değerinin ise %33'ün altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır.[12] Centers for Disease Control and Prevention ise, 1. ve 2. trimesterde hemoglobinin 11 gr/dl, hematokritin %33; 2. trimester için ise hemoglobinin 10.5 gr/dl, hematokritin %32'nin altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır.[6] Hemoglobin değerleri 10-10.9/dl hafif; 7-9.9 gr/dl orta; 4-6.9 gr/dl ağır; <4gr/dl çok ağır anemi olarak tanımlanır.[13]

Demir Eksikliği Anemisi

Gebelikte saptanan anemilerin %75-95'i demir eksiliği anemisidir.[13] Gebe popülasyonda demir eksikliği anemisinin dünyadaki ortalama prevalansı %38.2 olarak bildirilmektedir.[14] Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %52, gelişmiş ülkelerde ise % 20 dolaylarındadır.[15] Gebelik haftası ilerledikçe demir eksikliği anemisi oranları da artmaktadır; ABD'de yapılan çalışmada, birinci trimesterde %8, ikinci trimesterde %12 ve üçüncü trimesterde %34 oranlarında demir eksikliği anemisi bildirilmiştir .[16]

Demir eksikliği anemisi asemptomatik demir eksikliğinden, semptomatik anemiye kadar geniş bir spektrum oluşturur. Anemi semptomları doku hipoksisine bağlı olarak yorgunluk, halsizlik, efor dispnesi ve hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak da taşikardir ve çarpıntıdır. Demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden 2.5 kat daha sıktır ve anemi olmadan da doku gelişiminde sorunlara yol açabilir.[17] Demir eksikliğinde depo demir (serum ferritin düzeyi ile ölçülür) miktarı azalır, dolaşımdaki (serum transferin düzeyi ile ölçülür) ve fonksiyonel demir miktarları ise normal seviyelerdedir ve anemi yoktur. Demir eksikliği olan olgular vücudun ilave demir ihtiyacını karşılayacak depo demire sahip değildir. Depo demir düzeyleri azalmış kişilerde, Fe ihtiyacı artarsa dolaşımdaki demir de (transferrin) azalmaya başlar ve eritrositlerde protoporfirin miktarı artar. Demir eksiliği anemisinde, depo (ferritin↓), dolaşımdaki (transferin↓) ve fonksiyonel demir miktarları azalır ve hemoglobin düzeyleri de düşerek, mikrositer hipokrom anemi

ortaya çıkar.[18] Yeterli demir depolarına sahip olmayan kadınlarda gebelik, artan demir gereksinimi nedeniyle anemiye yol açar.

Serum ferritin düzeyi kemik iliği, karaciğer ve dalaktaki depo demir seviyesinin bir göstergesidir. Gebelikte yeterli demir alımı olanlarda bile serum ferritin düzeyinlerinde düşüş söz konusudur.[19] Gebelerde serum ferritin düzeyinin 15 μg/L altında olması depo demir seviyelerinin azaldığının ve demir eksikliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.[15] Serum soluble transferin reseptör (sTfR) konsantrasyonu, vücudun total demir miktarıyla ters orantılıdır ve Fe eksikliği durumlarında azalır.[19] Ancak sTfR ölçümünün teknik olarak zorluğu ve gebelikteki standartlarının netleşmemiş olması nedeniyle demir eksikliği tanısında kullanımı sınırlıdır. Demir eksikliği tanısında, serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi ölçümleri, diürnal değişimler göstermeleri, günlük diyet ve enfeksiyon gibi dış etkenlerden etkilenmeleri nedeniyle yeterince güvenilir değildir.[18] Hemoglobin ve serum ferritin düzeyleri demir takviyesi alan gebelerde tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan en etkili belirteçler olarak kabul edilmektedir.[3] Demir eksikliği anemisinde, eritrosit parametrelerinden MCV < 80 fl (mikrositoz), MCHC <%30 ve MCH < 30 mg/L (hipokrom) dır.[18] Demir eksikliğine bağlı anemilerde, 6 haftalık oral demir takviyesi Hb değerinde 1 gr/dl veya hematokrit miktarında ise %3 artışa neden olmalıdır.[17] Bu bulgu anemi nedeninin demir eksikliği olduğunu teyit etmek için de kullanılabilir. Hepsidin barsaklardan Fe emilimi ve retikuloendotelyal hücrelerden Fe salınımını belirleyen temel düzenleyici proteindir. Hepsidin düzeylerinde yükselme, barsaklardan Fe emiliminde azalmaya neden olur (negatif regülator).[20] Serum hepsidin seviyeleri demir eksikliği olan ve demir tedavisinden yarar sağlayacak kadınların belirlenmesinde etkilidir. Dolayısıyla düşük serum hepsidin seviyeleri olan gebeler demir eksikliği olan ve tedaviden fayda görecek gebelerdir.[20]

Maternal ve Perinatal Riskler

Demir eksikliği ile ilişkilendirilebilecek maternal ve obstetrik sonuçlar Tablo 2'de belirtildi.[21] Demir eksikliği anemisi annede enfeksiyonlara karşı direncin düşmesi ve enfeksiyon riskinin artması, iş kapasitesi ve performansın düşmesi ve postpartum duygudurum bozuklukları ve psikolojik sorunların artması gibi maternal morbiditilere neden olabilir.[17] Young ve ark yaptıkları meta-analizde maternal aneminin postpartum kanama, preeklampsi ve transfüzyon risklerinde sırasıyla OR 1.84 (%95 CI, 1.42–2.37), OR 1.84 (1.31–2.59) ve OR 6.57 (3.59–12.00) artışa neden olduğu belirlendi.[22] Ayrıca özellikle az gelişmiş ülkelerde obstetrik kanama ve enfeksiyonlara eşlik ederek maternal mortalitede de artışa yol açabilir.[18,22]

Maternal anemi erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişim kısıtlılığı ve perinatal mortalite ile ilşkilidir ve aneminin derinliği arttıkça olumsuz perinatal sonuçların sıklığı da artmaktadır.[18,22] Young ve ark.'nın yaptıkları 29 çalışmayı içeren meta-analizlerinde, maternal aneminin düşük doğum ağırlığı, erken doğum, ölü doğum, perinatal mortalite ve neonatal mortalite risklerinde sırasıyla OR 1.42 (%95 CI, 1.31–1.55), OR 1.36 (1.26–1.46), OR 1.49 (1.15–1.92), OR 1.73 (1.32–2.26) ve OR 1.49 (1.19–1.87) artışa neden olduğu saptandı.[22] Rahmati ve ark.'nın 18

çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, maternal aneminin erken doğum riskini 1.56 (%95 CI, 1.25–1.95) kat arttırdığını ve özellikle 1. trimesterde saptanan aneminin erken doğum ile ilişkili olduğunu bildirdiler.[23] Sukrat ve ark.'nın 20 çalışmayı değerlendirmeye aldıkları meta-analizlerinde, birinci trimesterde maternal hemoglobin değerinin 11 gramın altında olmasının erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı risklerini sırasıyla, 1.10 (%95 CI: 1.02–1.19), 1.17 (1.03–1.32), ve 1.14 (1.05–1.24) kat arttırdığını bildirdiler. [24] Aynı meta -analizde Hb değerinin 9 gramın altında olduğu olgularda erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı risklerinin sırasıyla, 1.72 (%95 CI: 1.30–2.26), 2.14 (1.57–2.91) ve 1.37 (0.73–2.56) kat arttığı gösterildi. [24]

Anemik annelerden doğan bebeklerde yenidoğan ve çocukluk dönemlerinde demir eksikliği anemisi riskinde 2.01 (%95 CI: 1.46–2.75) kat artış olduğu bildirilmektedir.[25] Ayrıca anemik annelerden doğan bebeklerin çocukluk dönemlerinde kognitif, emosyonel gelişim bozukluklukları ve öğrenme zorluklukarına uğradıklarına yönelik yayınlar da mevcuttur.[26,27]

Tablo 2 • Demir eksikliği anemisi ile maternal ve obstetrik sonuçların ilişkisi.

Maternal Sonuçlar	Obsterik Sonuçlar
Yüksek ilişkili Yok	Yüksek ilişkili Yok
Orta derecede İlişkili Postpartum enfeksiyon Erken doğum (<37hafta)	Orta Derecede İlişkili Düşük doğum ağırlığı
Zayıf ilişkili Gebelikte enfeksiyon	Zayıf ilişkili İnfantta nöromotor gelişim bozukluğu Neonatal mortalite Erken doğum (<34 hafta)
Çok zayıf ilişki Kognitif becerilerde azalma PROM Emosyonel bozukluk Postpartum depresyon Süt gelmemesi	Çok zayıf ilişki Ölü doğum

Tarama ve Proflaksi

Gebe kadınların büyük çoğunluğunda gebelikte artan demir gereksinimini karşılayacak rezerv yoktur.[18] Danimarka'da yapılan bir çalışmada, gebelerin ancak %14-20'sinin demir rezervlerinin gebelikte ortaya çıkan ilave demir ihtiyacını karşılayabilecek düzeyde, 500 mg veya üzerinde olduğu saptanmıştır.[28] Demir eksikliğinin gebelikte yaygın bir sorun olduğu, gebeliğin demir gereksinimini arttırdığı ve tarama metodunun basit, zararsız ve rutin uygulanan bir test olması, ayrıca uygulanacak tedavinin de yararları olabileceğine yönelik çalışmaların da bulunması nedenleriyle genel yaklaşım gebelikte demir eksikliğinin taranması yönündedir.[12,29,30] İlk gebelik muayenesi ve 28. hafta dolaylarında bir kere daha hemoglobin ölçümünün tekrarlanması önerilen tarama yöntemidir.[31] Demir eksikliği anemisi tanısı alarak demir tedavisi başlanılan gebelerde 2 ile 3 hafta sonra tedavinin etkinliğini göstermek amacıyla kan sayımının tekrarı önerilir.[31]

Gebelere rutin demir proflaksisi uygulanmasının yararı kanıta dayalı tıp açısından tam olarak ortaya konamamıştır. Pena-Rosas ve ark.'nın Cochrane analizlerinde, gebelikte demir proflaksisi uygulamasının maternal anemi sıklığını %70 (RR:0.30; %95 CI 0.19- 0.46), demir eksikliğini ise %57 (RR 0.43; %9 CI 0.27-0.66) oranlarında azalttığı bildirildi.[19] Aynı meta-analizde, düşük doğum ağırlığı (RR 0.84; %95 CI 0.69 to 1.03) ve erken doğum (RR 0.93; %95 CI 0.84-1.03) oranlarının demir proflaksisi olan grupta daha az olduğu ancak bunun istatistiki anlamlılık kazanmadığı, neonatal ölüm ve konjenital anomali oranları arasında ise anlamlı farklar olmadığı bildirildi.[19] Aralıklı oral demir proflaksisi (haftada 1 ile 3 kez) ile günlük alım arasında maternal ve fetal sonuçlar açısından anlamlı fark olmadığı ancak aralıklı kullanımın yan etkilerinin daha az olduğu da bildirilmektedir.[19]

WHO gebelere, demir eksikliği sıklığının %40'ın altında olduğu bölgelerde günde 30 mg; %40'ın üzerinde olduğu yüksek riskli popülasyonlarda ise günde 60-100 mg oral demir takviyesini önermektedir.[32] Amerika Birleşik Devletleri'nde, Centers for Disease Contol (CDS) 30mg/günde oral demir proflaksisi önermektedir.[6] Avustralya, İsveç ve Danimarka'da gebelere demir proflaksisi önerilmektedir.[33] İngiltere ve Norveçte gebelere rutin demir proflaksisi önerilmemekte, diyete yönelik önerilerde bulunulmaktadır.[33] The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), gebelikte rutin demir proflaksisinin maternal hematolojik parametrelerde iyileşmeye neden olduğunu ancak maternal ve gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisinin gösterilemediğini ve dolayısıyla gebelikte rutin demir proflaksisi uygulamasının yararının kanıtlanamadığını bildirmektedir.[34]

Besinler iki formda "heme" ve "nonheme" demir içerir. Heme demir, kırmız et, balık ve tavuk etinde bulunur. Nonheme demir ise sebze, meyva, tahıl ve süt ürünlerinde mevcuttur . Heme demir nonheme demire kıyasla barsaklardan daha yüksek oranda emilir (%15-35 vs %2-5).[18] Dolayısıyla et ürünlerinden elde edilen demir daha etkilidir ve vegeteryanlar demir eksikliği açısından riskli gruptur. Ayrıca demir takviyesi yapılmış ekmek ve tahıl ürünleri de demir için önemli kaynaktır. C vitamini özellikle nonheme demir emilimini arttırır. Kahve, çay, gastrik asititenin azalması, kalsiyum ve fosfat demir emilimini azaltır. Gebelere diyet kosunda bilgi verilmesi, demir içeriği zengin ürünler ve kullanımına yönelik tavsiyelerde bulunulması önerilmektedir.[31]

Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, oral veya paranteral demir tedavisi, rekombinant eritropoetin kullanımı ile eritropoezin uyarılması ve kan transfüzyonu yöntemleri kullanılır. İlk seçenek tedavi oral demir kullanımıdır. Oral demir kullanımında en önemli sorun %32'lere varan oranlarda gözlenen gastrointestinal yan etkilerdir.[35] Kabızlık, mide yanması, bulantı, dışkının koyulaşması gibi yan etkiler %30-40 oranlarında ilaç kullanımının bırakılmasına neden olabilmektedir.[35] Ortaya çıkan yan etkiler doz bağımlıdır ve genellikle 200 mg/gün dozlardan daha yüksek dozlarda ortaya çıkar. Yan etkilerin oluştuğu durumlarda, doz azaltılmalı veya başka bir oral demir prepatına geçilmelidir. Gebelikte oral demir tedavisinde alışılagelmiş uygulama her gün demir alımı yönündedir. Ancak son yıllarda aralıklı (haftada 1 ile 3 gün) oral demir tedavisi yöntemi de uygulanmaktadır.[17] Barsak epitelindeki mukozal hücrelerin turnoverı 5 ile 6 gündür ve haftalık oral demir tedavisi ile hücreler yenilendikten sonra demirin absorbsiyonu artmaktadır. Dolayısıyla aralıklı kullanım, her gün Fe alınmasına benzer etkinliğe sahip olmakta, buna karşılık yan etkiler azalarak ilaç kullanımının etkinliği artmaktadır.[36] Oral ve parenteral yol ile kullanılan demir preperatları Tablo 3'te gösterildi. Oral demir (II) tuzları, demir (II) sulfat, fumarat, suksinat ve glukonat formlarındadır. Bu formlar arasında etki ve yan etkiler açısından çok anlamlı farklar bulunmamaktır.[35] Tablet veya solüsyon formlarında bulunurlar. Demir (III) tuzları oral yoldan etkili olmadıkları için kullanılmazlar. Demir (III)'ün düşük salınımlı polimaltoz kompleksi oral yoldan etkili nadir demir (III) preparatıdır. Bu formun demir (II) tuzlarına kıyasla daha az gastrointestinal yan etkisinin olduğu ve yemeklerle birlikte de alınabileceği bildirilmektedir.[35] Demir eksikliği tedavisinde önerilen doz 100-200 mg/gün elementer demirdir.[31] Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra hemoglobin miktarı en az 1 gr artmalıdır.[37] Tedavi demir depoları dolana kadar (2-3 ay) ve postpartum 6 hafta devam etmelidir.[35]

Tablo 3 • Oral ve paranteral demir preparatları

Form	Doz tablet	Elementel demir
Oral		
Ferröz fumarat	200mg	65mg
Ferröz glukonat	300mg	35mg
Ferröz sülfat (7H2O)	300mg	60mg
Ferröz sülfat (1H2O)	200mg	60mg
Paranteral		
Sodyum ferrik glukonat		12.5mg/ml
Demir dekstran (LMW)		50mg/ml
Demir sükroz		20mg/ml
Ferumokistol		30mg/ml
Demir karboksimaltoz		50mg/ml
Demir polimaltoz		100mg/ml

Parenteral demir uygulaması, ağır anemi, hızlı tedavi gereksiniminin olduğu durumlar, oral tedavinin etkisiz kaldığı veya yan etkilerinden dolayı kullanılamadığı koşullar veya eritropoetin uyarıcı ajanlar ile birlikte kullanılmasının (rhEPO gibi) gerektiği olgularda tercih edilir.[37] Başlıca altı formda parenteral demir bulunur; demir sükroz, ferrik glukonat, ferrik karboksimaltoz, demir izomaltosid-1000, ferumoksitol, ve demir dekstran (düşük moleküler ağırlıklı form). Parenteral demir formlarında, ortada demir tuzu içeren bir çekirdek karbonhidrat bir kılıf ile sarılıdır, bu kompleks yapı retiküloendotelyal sistem tarafından işlenerek demir açığa çıkarılır ve dolaşıma verilir. Parenteral kullanım barsaktan emilim ve protein bağlanımını bypass ettiği için dolaşımda serbest demir miktarının artmasına neden olur. Serbest demir toksik bir ajandır, oksidatif bir maddedir ve doku hasarına yol açan serbest radikallerin oluşmasına neden olur.[37] Dolayısıyla parenteral uygulama öncesi kişinin demir durumu mutlaka bilinmeli ve aşırı yükleme yapılmamalıdır. Formlar arasında etki açısından anlamlı farklar gösterilmemiştir.[35] Parenteral demir uygulamaları, oral tedaviye kıyasla demir eksikliğinin tedavisinde daha etkilidir.[37]

Megaloblastik Anemi

Folik asit ve B12 vitamini yetersizliğinde megaloblastik anemi oluşur. Folat ve B12 vitamini nükleik asit ve DNA sentezinde kritik öneme sahip olan tetrahidrofolik asit sentezinde ve protein metilizasyonunda rol alırlar.[38] Bu vitaminlerin eksikliklerinde bütün hücreler etkilenir ancak hematopoetik hücrelerin döngüleri hızlı olduğundan esas olarak eritroid hücrelerde bulgular ortaya çıkar.[38] Folatın başlıca depolanma yeri karaciğerdir ve buradaki folik asit depoları yaklaşık 6 hafta için yeterlidir.[18] Üç hafta süreyle diyet ile yeterli folat alınmazsa serum folat seviyeleri düşer, 2 hafta sonra nötrofillerde hipersegmentasyon olur ve 17 hafta süreyle folat yetersizliği devam ederse eritrositlere folat düzeyi azalır ve kemik iliğinde megaloblastlar ortaya çıkar.[18] Gebelikte özellikle nöral tüp defekti proflaksisi amacıyla folik asit replasmanı sıklıkla uygulandığı için, folik asit yetersizliğine bağlı megaloblastik anemi görülme sıklığı çok azalmıştır. Serum folik asit düzeyinin 2 ng/mL altında olması folik asit yetersizliği tanısını koydurur, 2-4 ng/ml seviyeleri sınır değerlerdir ve bu değerlerde tanı için eritrosit folat düzeylerine bakmak gerekebilir (<160 ng/mL).[35] Gebelik planlayan kadınlarda nöral tüp defekti oranını azaltmak amacıyla günde 400 μg folik asit takviyesine başlanması ve 12 hafta süreyle devam edilmesi önerilmektedir.[8] Nöral tüp defektli çocuk anamnezi, antiepileptik ilaç kullanımı, orak hücre anemisi ve talasemisi olan "yüksek riskli" gebeliklerde ise günde 4 veya 5 gram folik asit replasmanı önerilmektedir.[9]

B12 vitamini hayvansal besinlerden alınır ve vücutta yüksek oranda depolandığı için eksikliğinin ortaya çıkması birkaç yıl alır.[38] Dolayısıyla gebelikte B12 vitamini yetersizliği çok nadirdir.[38] Obezite cerrahisi geçirenler, vejeteryan beslenmesi, malabsorbsiyon sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı ve pernisiyöz anemisi (intrensik faktöre karşı otoantikor varlığı) olanlar B12 vitamini yetersizliği açısından riskli olgulardır.[18] B12 vitamini yetersizliği olan gebelerden doğan çocuklarda gelişim geriliği, hipotoni ve nöromotor gelişim sorunları olduğu bildirilmektedir.[35] Serum kobalamin seviyeleri 120–180 pmol/L (170–250 pgm/L) arasındadır.[38] Kobalamin

yetersizliğinin tedavisinde 1 mg/günde intramüsküler hidroksikobalamin haftada 3 kere 2 hafta süreyle ve her 3 ayda bir tekrarlanarak uygulanmaktadır.[38] Diyet ile yetersiz alım söz konusuysa oral tedavi yapılabilir.

Herediter Sferositoz, Otoimmün Hemolitik Anemi, Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri

Herediter sferositoz (HS) eritrosit membran proteinlerini kodlayan genlerdeki defekte bağlı olarak oluşan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır.[3] Eritrosit membranındaki yapısal bozukluk hemolitik anemiye neden olur. Tanı aile öyküsü, hemolitik anemi bulguları, MCHC'd artma, retikülositoz, periferik yayma bulguları, ozmotik frajilite testi ve daha etkin olan flow sitometrik testler ile koyulur.[3] Az sayıda HS ve gebelik olgu serisi mevcuttur ve genel anlamda anne ile fetus açısından ciddi sorunlar bildirilmemektedir.[3] Gebelikte hemoltik krizler ortaya çıkabilir, gebelik öncesi splenektomi olanlarda gebelikte hemolitik kriz gelişme oranlarının azaldığı bildirilmektedir.[39] HS gebeliklerde kemik iliği fonksiyonunu desteklemek için folik asit takviyesi, hemolitik krizleri önlemeye yönelik tedbirler ve hemolitik kriz durumlarında da kan transfüzyonu ve gerekirse splenektomi önerilmektedir.[3]

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA), eritrositlere karşı oluşan otoantikorların (eritrositleri etkilediği ısıya bağlı olarak, sıcak (Ig G), soğuk (IgM) veya mikst otoantikorlar olarak isimlendirilir) eritrositlerde yıkıma neden olması sonucu ortaya çıkan hemolitik tablodur.[40] Genel popülasyondaki sıklığı 1/100,000 olarak bildirilmektedir, gebelikteki sıklığı konusunda yeterli bilgi yoktur.[40] Hiperproliferatif makrositik anemi, periferik yaymada sferosit ve normoblastların gözlenmesi, retikülositoz vardır ve direk Coombs testi pozitiftir.[3] Sıcak otoantikorlar IgG sınıfındadır, ektravasküler hemolize neden olur ve plasentadan geçerek fetusu da etkileyebilir.[40] Öncelikle kortikosteroid tedavisi ve kan transfüzyonu yapılır, dirençli olgularda immünsüpresif tedavi ve splenektomi uygulanabilir.[3] Fetal anemi açısından da MCA PSV ile takip yapılmalıdır. Soğuk otoantikorlar IgM sınıfındadır, plasentadan geçemez ve kompleman sistemini aktive ederek intravasküler hemolize neden olur.[40] Soğuk antikorların varlığında, hafif olgularda soğuktan korunmak yeterlidir, ağır olgularda ise immünsüpresif ve plazmaferez tedavileri uygulanmaktadır.[3]

Paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH), hematopoetik kök hücrelerde x-linked fosfatidilinozitol glikan-komplemantasyon sınıf A (PIG-A) genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan genetik bir hastalıktır.[41] Mutasyon eritrositlerin komplemana bağımlı intravasküler hemolize uğramalarına neden olarak hemolitik anemi, venöz tromboemboli ve kemik iliği yetmezliğine neden olur.[41] Klinik olarak, adından da anlaşılacağı üzere gece ortaya çıkan hemoglobinüriye bağlı olarak sabah idrarının siyah renkte olması, halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, pulmoner hipertansiyon, Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni vardır.[3,41] Flow-sitometrik FLAER (fluorescently labeled aerolysin) testi ile tanı koyulur.[3] PNH sıklığı milyonda 1-5 dolayında bildirilmektedir, gebelikte ise çok nadirdir ve olgu sunumları mevcuttur.[42] Gebelikte HELLP sendromu ve preeklampsiden ayrımı zordur, nedeni açıklanamayan ağır anemi,

trombositopeni ve hemoliz bulguları olan gebelerde PNH akla gelmelidir.[41] PNH ve gebelik olguları maternal ve perinatal sonuçları açısından oldukça riskli gebeliklerdir.[3,43] Fieni ve ark'nın eculizumab tedavisi almayan 43 PNH ve gebelik olgusunu içeren derlemelerinde, %12 oranında maternal mortalite, %35 oranında preeklampsi, Budd–Chiari sendromu, serebral sinüs trombozu ve pulmoner tromboemboli gibi majör komplikasyonlar ve %63 oranında anemi/trombositopenide artış ve transfüzyon gereksinimi gibi minör komplikasyonlar bildirdiler.[43] Eculizumab, kompleman C5 protein terminaline karşı oluşmuş monoclonal antikordur ve kompleman bağımlı eritrosit yıkımını engeller.[44] PNH kişilerde hemolizi ve transfüzyon gereksinimi azaltır ve yaşam kalitesini arttırır.[44] Gebelikte de eculizumab güvenle kullanılmaktadır ve PNH gebeliklerinin sonuçlarını olumlu olarak değiştirmiştir.[45] Miyasaka ve ark'nın 7 adet eculizumab tedavisi alan PNH ve gebelik olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında maternal mortalite ve tromboemboli oluşmadığı, %28.5 oranında preeklampsi geliştiği ve hemoliz ataklarının olabildiği bildirildi.[45] PNH gebeliklerde eculizumab tedavisine ilave olarak proflaktik antikoagülasyon tedavisi de önerilmektedir.[41]

Orak Hücre Anemisi (Hemoglobin S)

Orak hücre anemisi (OHA), hemoglobin A'nın β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin olan Hb S'in oluşması ile gelişen ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir hemoglobinopatidir.[46] Hb S'i homozigot durumda (HbSS) taşıyan hastalar için OHA terimi kullanılırken, Hb S'yi diğer anormal hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları denilmektedir. Bu sendromlardan en sık görülenleri HbSC hastalığı, HbS/Beta talasemi, HbS/DPunjab, HbS/OArab, HbS/E'dir.[47] Klinik bulgular eşlik eden mutasyona göre değişmektedir. Örneğin HbSC'de klinik bulgular HbSS'e kıyasla daha hafif seyreder.[47] OHA dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir.[47] OHA taşıyıcılığı sıklığı Türkiye genelinde %0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır.[48]

HbS düşük oksijen basıncında polimerize olarak uzun zincirler oluşturur ve eritrositlerin orak şeklini almasına neden olur.[47] Oraklaşan eritrositler yıkıma uğrarlar, yaşam süreleri kısalır (5-10 gün) ve hemolitik anemi gelişir.[18] Ayrıca oraklaşan eritrositler bükülerek küçük kapillerlerden geçemezler, damarlarda tıkanıklığa ve damarların beslediği alanlarda mikroinfaktlara neden olurlar. Damarlardaki tıkanıklıklarda, oraklaşmış eritrositlerin endotele bağlanma yeteneğinin artması ve trombotik faktörleri aktive etmeleri de ilave olarak etkilidir.[47] OHA olan bireylerde kronik anemi (Hb düzeyi 6-9 gr) mevcuttur ve vazo-oklusif ataklara bağlı olarak tekrarlayan eklem, kemik ve karın ağrıları olur.[18] OHS vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren multisistemik bir hastalıktır ve yaşam boyu morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.[18] Akciğer damarlarının etkilenmesine bağlı olarak akciğerlerde infaktlar ve akciğer enfeksiyonu riski artar. Böbreklerde piyelonefrit, papiller nekroz, tubuler disfonksiyon ve kronik böbrek hastalığı, hemolize bağlı olarak sarılık, yüksek debili kalp yetmezliği ve tromboz ve emboli riskinde artış

vardır.[18,47] Hipoksi, soğuk hava, dehidratasyon, asidoz, enfeksiyon, stres ve aşırı egzersiz oraklaşma ve kriz riskini arttıran faktörlerdir.[46] Tanı hemoglobin elektroforezi (High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)) ile HbSS'in tespiti ile koyulur.[47]

Maternal ve Perinatal Riskler

Gebelik, OHA'yı olumsuz olarak etkiler, anemi derinleşir, ağrılı krizlerin sıklığı artar, pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyonlar ve tromboemboli riskleri artar.[47] OHA gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilere sahiptir, OHA gebeliklerinde perinatal ve maternal mortalite ve morbidite yüksektir.[18] Boafor ve ark'nın 16 çalışmayı içeren meta-analizlerinde, OHA'nın gebeliklerde fetal gelişim kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, perinatal mortalite, preeklampsi, eklampsi, maternal enfeksiyon ve maternal mortalite risklerinde sırasıyla OR 2.79 (%95 CI, 1.85–4.21), OR 2.00 (1.42–2.83), OR 2.14 (1.56–2.94), OR 3.79 (2.34–6.06), OR 2.05 (1.47–2.85), OR 3.02 (1.20–7.58), OR 2.48 (1.23–5.01) ve OR 10.91 (1.83–65.11) kat artışa neden olduğu belirlendi.[49] Oteng-Ntim ve ark'nın yaptıkları 21 çalışmayı (26 349 OHA ve 26 151 749 normal gebelik) içeren başka bir meta-analizinde, HbSS genotipinin maternal mortalite RR 5.95 (%95 CI,1.94–18.44), preeklampsi RR 2.43 (%95 CI,1.75–3.39), ölü doğum RR 3.94 (%95 CI,2.60–5.96), erken doğum RR 2.21 (%95 CI,1.47–3.31) ve düşük doğum ağırlığı RR 3.72 (%95 CI,2.32–5.98) risklerini arttırdığı bildirildi.[50] Inparaj ve ark'nın pulmoner komplikasyonları değerlendirdikleri meta-analizlerinde, pulmoner tromboemboli riskinin genel popülasyona kıyasla RR 7.74(%95 CI,4.65–8.25) kat arttığı ve akut göğüs sendromu ve pnömoni oranının da %6.46 (%95 CI,4.66–12.89) olduğu belirlendi.[51]

Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışmanlık: OHA olan kadınlarda böbrek hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve proliferatif retinopati (özellikle HbSC) riskleri yüksektir.[47] Dolayısıyla gebelik öncesinde böbrek ve kalp fonksiyonları değerlendirilmeli ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır.[47] Gebelik öncesi tekrarlayan transfüzyon tedavileri uygulanan kişiler demir yüklenmesi açısından değerlendirilmelidir.[18] Hastalığın genetik geçişi açısından, eşlerin hemoglobin durumu tanımlanarak (hemoglobin elektroferezi ile), fetusun olası riskleri belirlenmelidir. Her iki ebeveynin taşıyıcı veya birinin hasta diğerinin taşıyıcı olduğu durumlarda fetusta uygulanacak prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı yöntemleri konusunda bilgi verilmelidir. Oraklaşma krizine yol açabilecek hipoksi, soğuk, stress, enfeksiyon ve dehidratasyon açısından bilgilendirilmelidir. OHA olan kişilerde hemolize bağlı olarak folik asit gereksinimi artmıştır ve gebeliği planlayanlara günde 4-5 mg (yüksek doz) folik asit desteğine başlanmalıdır.[47] Pnömoni ve influenza aşılarının yapılması önerilmelidir.

Antenatal Takip: OHA gebelikleri multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir. Hemosiderozis riskini arttıracağından demir eksikliği belirlenmeden rutin demir proflaksisi uygulanmamalıdır. Kanıta dayalı tıp açısından OHA gebeliklerinde yararı bilinmese de preeklampsi riskini azaltmak amacıyla 12. gebelik haftasından itibaren düşük doz aspirin (75-150mg/gün) proflaksisi uygulanabilir.[47] Derin ven trombozu proflaksisi açısından ilave risk faktörü yoksa rutin proflaksi önerilmemekte, ancak hastaneye yatırılan olgularda LMWH ile proflaksi önerilmektedir.[52] Üriner enfeksiyon riski açısından her ay idrar kültürü yapılmalıdır. Fetusun gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir, plasentasyon sorununu tespite yönelik uterin arter Doppler değerlendirmesinin yararı vardır. Gebelikte proflaktik tekrarlayan kan transfüzyonu uygulamasının anne ve fetus açısından yararı gösterilememiştir.[53] Dolayısıyla OHA ve gebelik olgularında kan tranfüzyonu proflaktik değil, endikasyonu varsa önerilmektedir.[18] OHA sezaryen endikasyonu değildir, vaginal doğum tercih edilmelidir.[18] Doğum sırasında oksijenizasyon sağlanmalı ve dehidratasyon önlenmelidir. Genel anestezi oraklaşma riskini arttıracağından, sezaryen olacak olguların anestezistler tarafından önceden değerlendirilmesi gerekir ve epidural anestezi tercih edilmelidir.[47] Postpartum varis çorabı giydirilmelidir ve LMWH ile DVT proflaksisi önerilmektedir.[52]

Tedavi

Akut ağrı atakları; Akut ağrı atakları OHA gebeliklerin %27-50'sinde gözlenir ve 3. trimesterde daha sıktır.[47] Ağrı taklarına neden olabilecek faktörler araştırılmalıdır. Hafif olgularda yatak istirahati, sıvı takviyesi ve hafif analjezikler (parasetamol, NSAID 12-34 gebelik haftası arası ve zayıf opiadlar) kullanılır. Daha ağır olgular hastaneye yatırılır, oksijen ve sıvı takviyesi yapılır ve narkotik analjezikler (morfin, diamorfin) ile ağrı tedavisi uygulanır, meperidin kullanımı önerilmemektedir.[54]

Akut göğüs sendromu; Akut göğüs sendromu OHA gebeliklerin %7-20'sinde ortaya çıkar, şiddetli öksürük, göğüs ağrısı ve hipoksi bulguları vardır.[47] Akciğer grafisinde infiltrasyon vardır, enfeksiyonları dışlamak amacıyla kan ve boğaz kültürü yapılmalıdır, kan gazlarına bakılmalıdır. Tedavide hidrasyon, oksijen desteği, analjezikler, uygun antibiyotik tedavisi ve hipoksemi tedavisi için gerekiyorsa kan transfüzyonu uygulanır.[52]

Nörolojik komplikasyonlar: OHA gebeliklerinde nörolojik belirtiler ortaya çıkarsa hemorajik veya infarkta bağlı ataklar düşünülmeli ve uygun yaklaşımda bulunulmalıdır.[52]

Enfek*siyonlar:* En sık üriner ve solunum sistemi enfeksiyonlarına rastlanır, ancak endometrit, kolesistit, osteomiyelit gibi enfeksiyonlar da oluşabilir.[47] Splenektomi yapılmış olgularda enfeksiyon riski daha da artar. Enfeksiyonlar oraklaşma riskini de arttıracağından hızla uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

Transfüzyon tedavisi: Akut inme, akut göğüs sendromu, multiorgan yetmezliği, akut semptomatik anemi (Hb <7 gr/dL), hepatik veya dalakta sekestrasyon olan olgularda tedavi amacıyla eritrosit transfüzyonu önerilmektedir.[52]

Talasemi Sendromları

Talasemi sendromları, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin zincirlerinden birinin (α, β, γ, δ) veya birkaçının sentezindeki bozukluk sonucunda hipokrom, mikrositer anemiye neden olan heterojen bir grup hastalıktır.[3] En sık görülen talasemiler, beta ve alfa zincirlerinin yapım bozukluklarına bağlı olarak oluşan beta ve alfa talasemilerdir.[3] Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi tasıyıcısıdır, ülkemizde de özellikle Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde beta talasemi tasıyıcılığı sıktır ve Türkiye'de yaklasık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır.[55] Adana ve çevresinde yenidoğan bebeklerden kordon kanı alınarak kromatografik yöntemle yapılan tarama çalışmasında alfa talasemi taşıyıcılık oranı ise %3.3 olarak bulunmuştur.[55] Klinik olarak talasemiler üç gruba ayrılır; hafif form (alfa veya beta talasemi taşıyıcılığı), orta form (HbH ve intermediate beta talasemi) ve ağır form (Hb Barts hidrops fetalis ve beta talasemi majör).[56]

Alfa Talasemiler

Alfa talasemiler, α -globin zinciri sentezinde azalmayla karakterizedir ve çoğunlukla α -globin genindeki delesyonlara bağlı olarak oluşur.[3] Homozigot formunda 4 alfa geninde de delesyon vardır, HbF ve erişkin Hb formları üretilemez, α-talasemi major (Hb Bart) durumunda, hidrops fetalis, yüksek debili kalp yetmezliği ve fetal ölüm olur, yaşamla bağdaşmaz.[3] Hb Bart's olgularında fetusta ultrasonografik olarak kardiyotorasik oranda (>0.50), plasenta kalınlığında (12-15 gh >18mm; 18-22 gh>30mm) ve MCA PSV'de (>1.5 MoM) artış vardır.[57] Kesin tanı fetal hücrelerde (çoğunlukla FBS ile elde edilen) genetik çalışma ile koyulur.[57] Gebelikler devam ettirilirse, polihidramnios (%38.9-59%), oligohidramnios (%16.7), preeklampsi (%61-77.7), erken doğum (%77.7) ve antepartum kanama oranları (%6.5-22.2) yüksektir.[58]

HbH hastalığı (orta form), 3 alfa geninin delesyonu ile oluşur ve orta veya ağır hemolitik anemiye neden olur.[3] Alfa talasemi minörde 2 genin delesyonu vardır ve hafif mikrositik anemiye, tek gen delesyonu ise klinik olarak bulgu vermeyen taşıyıcı klinik formuna neden olur.[3] HbH hastalığı ve gebelik olgularında fetal gelişim kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum oranlarının genel popülasyondan yüksek olduğu bildirilmiştir.[59] Alfa talasemi minor ve taşıyıcı formların gebelik sonuçları ise genel popülasyona benzerdir.[3]

Beta Talasemiler

Beta talasemiler β -globin genindeki nokta mutasyonlar neticesinde oluşur.[18] Türk toplumunda 30'u aşkın mutasyon tanımlanmıştır, en sık rastlanan β-talasemi mutasyonu IVS-I-110'dur (%40); bunu IVS-I-6, FSC-8, IVSI-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir.[55] Fetusta prenatal tanı öncesi hangi mutasyonlara bakılacağının mutlaka bilin-

mesi gereklidir. Dolayısıyla fetusta prenatal tanı koyulabilmesi için gebe kalmadan önce anne ve babanın mutasyonlarının genetik yöntemler ile belirlenmesi zorunludur.

Beta talasemiler klinik olarak 4 grupta sınıflandırılır; 1-Sessiz taşıyıcı, hematolojik olarak normal (HbA2 düzeyleri ve periferik yaymaları normal, MCV hafif düşük olabilir), 2-Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi, HbA2 düzeyleri yüksek ve MVC düşüktür 3- Talasemi intermedia (hasta, homozigot): Hb'leri 6-10 g/dL düzeyindedir, MCV, MCH, MCHC düşüktür, HbF yüksektir (%70-80), transfüzyon ihtiyaçları fazla değildir ve 4-Talasemi majör (hasta, homozigot): Ağır anemiktir, klinik bulgular çocukluk çağında başlar ve transfüzyona bağımlılardır.[55] B-talasemi taşıyıcılığı açısından tam kan sayımında MCV ≤75 fL, MCH of ≤25 pg ve mikrositoz >%15 olan olguların hemoglobin elektroforezi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.[60]

Heterozigot asemptomatik beta-talasemilerin gebeliklerinin sonuçları genel popülasyona benzerdir.[18] Demir eksikliği tanısı koyulmadan Fe takviyesi yapılmamalıdır, folik asit takviyesi önerilmektedir.[18] Semptomatik anemi ile birlikte olan talasemik olgularda, demir birikimine bağlı olarak kalp, pankreas ve tiroid gibi değişik organlarda fonksiyon bozukluklukları gelişebilir. Gebelik öncesi ve gebelik süresince multidisipliner yaklaşım ile kalp ve endokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereklidir. Semptomatik anemisi olan talasemilerde erken doğum ve FGK sıklığı artar.[61] Gebeliklerin fetal gelişim ve fetal iyilik hali açısından yakın takibi gereklidir. Aneminin derinleştiği durumlarda kan transfüzyonları uygulanabilir.

Prenatal Tanı

Beta-talasemi otozomal resesif geçişli tek gen hastalığıdır. Fetusun hasta olabilmesi için homozigot olması gerekir. Ebeveynlerin her ikisi de taşıyıcı ise fetusun hasta olma olasılığı %25, taşıyıcı olma olasılığı ise %50'dir. Prenatal tanıda amaç hasta (homozigot) fetusu belirlemektir. Ebeveynlerden biri taşıyıcı, diğeri normalse fetusun homozigot olma olasılığı yoktur ve dolayısıyla düşük riski olan invazif prenatal tanı işlemlerine gerek yoktur. Ebeveynlerin her ikisinin de taşıyıcı olduğu durumda, öncelikle anne ve babadaki mutasyonlar gen düzeyinde belirlenmelidir. İnvaziv yöntemler (koryon villus biyopsisi, amniyosentez, fetal kan örneklemesi) ile fetusa ait elde edilen hücrelerde, belirlenenen mutasyonlara genetik yöntemler (DNA analizi) ile bakılarak tanı koyulur. Preimplantasyon genetik tanı da diğer bir seçenektir. IVF uygulamasını gerektirir, in vitro oluşturulan embriyolarda implantasyon öncesi biyopsi ile elde edilen tek hücrede genetik çalışma yapılarak, sağlıklı olan embriyonun transfer edilmesi esasına dayanır.

Maternal kanda hücre dışı DNA (cfDNA) değerlendirmesine dayanan noninvaziv prenatal tanı (NIPD) metodları fetusta kromozom anomalilerinin taranması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. NIPD'nin son yıllarda fetusta tek gen hastalıklarının taranmasındaki etkinliğini arttırmaya yönelik teknolojik gelişmeler ve çalışmalar mevcuttur.[62] Fetusta beta-talasemi majör taraması amacıyla NIPD kullanımına yönelik değişik yaklaşımlar vardır. Bir yaklaşım, anne ve

babadaki mutasyonların farklı olduğu durumda, maternal kandaki free-cell DNA'da babaya ait mutasyonun aranması yaklaşımıdır. Maternal kanda babadan gelen mutasyon saptanırsa, fetusun hasta olma olasılığı %50'dir ve prenatal tanı işlemi uygulanır, saptanmaz ise fetusun hasta (homozigot) olma olasığı yoktur ve invaziv işlem de gerekmez.[63] Zafari ve ark'nın 250 gebeliği içeren 9 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, maternal kanda cfDNA'nın paternal beta-talasemi mutasyonunu belirlemedeki sensitivitesi %99 (%95 CI 0.69-1) ve spesifitesi %99 (CI 0.89-1) olarak belirlendi.[64] Yeni NIPD teknolojileri ile anne ve babadaki mutasyonların aynı olduğu durumlarda da beta-talasemik fetusları belirlemeye yönelik çalışmalar vardır.[62,63] Lv ve ark yaptıkları çalışmada, Amplification and Re-sequencing Technology (cSMART) teknolojisi ile maternal kanda cfDNA ile beta-talasemi majör fetusları belirlemedeki sensitivite %100, spesifisite ise %97.3 olarak bildirildi.[65] Noninvaziv tarama yöntemleri gün geçtikçe gelişmektedir ve kesin tanı için uygulanacak invaziv pretanatal tanı girişimlerinin sayısının azaltılmasına olanak sağlamaktadır.

Trombosit Hastalıkları

Trombositler, endotel hasarı olan bölgede tıkaç oluşturarak ve koagülasyon sistemini aktive ederek hemostazda etkin rol alırlar. Gebe olmayan kişilerde trombosit sayısı 165,000 ile 415,000/mL arasındadır.[2] Gebelikte ortalama trombosit sayıları 1., 2., 3. trimester, doğum ve postpartum 4-8 haftada sırasıyla 251,000/mL (%95 CI, 238,000-264,000/mL), 238,000/mL (%95 CI, 222,000-253,000/mL), 224,000/mL (%95 CI, 213,000-235,000/mL), 237,000/mL (%95 CI, 209,000-264,000/mL) ve 247,000/mL (%95 CI, 207,000-287,000/mL) olarak bildirilmektedir.[66] Gebelik haftası ilerledikçe trombosit sayısında hafif bir düşüş gözlenir.[18] Gebelikte trombosit sayısındaki düşüşün mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dilüsyon, immünolojik etkenler, trombosit aktivasyonundaki artış ve plasentadan geçişe bağlı olarak trombosit yıkımındaki artışa bağlanmaktadır.[67] Gebelikte trombosit sayısının 150,000/ml'nin altında olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır; 100-150,000/mL hafif, 50-100,000/mL orta ve <50000/mL ise ağır trombositopenidir.[68] Cerrahi müdahalelere bağlı kanama trombosit sayısı 50,000/mL, spontan kanama ise 10,000/mL altına düşmedikçe nadiren görülür.[67] Gebelikte trombositopeni sıklığı %5-12 arasında bildirilmektedir ve bunun %75-80'i gestasyonel tombositopeniye, %15-20'si preeklampsiye, %3-4'ü immünolojik ve %1-2'si ise diğer nadir etyolojik faktörlere bağlıdır.[67,69] Gebelikte trombositopeni nedenleri Tablo 4'te belirtildi.

Tablo 4 • Gebelikte trombositopeni nedenleri
Gestasyonel trombositopeni
Preeeklampsi /HELLP
Immün trombositopeni (ITP)
Sekonder ITP
İlaçlar
SLE
Antifosfolipid sendrom
HIV
Dissemine intravasküler koagülasyon
Hemolitik üremik sendrom/Trombotik trombositopenik purpura
Akut karaciğer yağlanması
Folat eksikliği
Konjenital trombosit hastalıkları
Tip IIb von Willebrand hastalığı
Hipersplenizim

Gestasyonel Trombositopeni

Gestasyonel trombositopeni (GT), gebeliklerin %5-8'inde gözlenen, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan ve gebelikteki trombositopenilerin yaklaşık %75'ini oluşturan bir durumdur.[70] Trombosit sayısı çoğunlukla 120,000-149,000/mL arasındadır, %1-5'inde 100,000/mL ve çok azında da 75,000/mL'nin altındadır.[69] Trombosit sayısı 50,000/mL'nin altında ise başka nedenler aranmalıdır. Doğum sonrası 1-2 ay içinde trombosit sayısı normale döner, ancak diğer gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir.[67] GT'ye özgü bir laboratuvar belirteci yoktur, tanı diğer nedenlerin dışlanması ile koyulur.[70] GT kesin nedeni bilinmemekle birlikte, plazma hacmindeki artışa bağlı dilüsyon, trombopoietine yetersiz cevap, trombosit otoantikor oluşumu, trombosit kullanımındaki artış, von Willebrand faktördeki ve ADAMTS13 aktivitesindeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.[70] GT anne, fetus ve yenidoğan açısından anlamlı bir risk oluşturmaz, rutin obstetrik takip yeterlidir.[67,70] Tedaviye gerek yoktur.

Otoimmün Trombositopeni

Otoimmün trombositopeni veya immün trombositopenik purpura (ITP), 1000 ile 10,000 gebelikte 1 gözlenen, gebelikteki trombositopenilerin yaklaşık %3'ünü oluşturan, ancak gebelikte trombosit sayısının 50,000'nin altına düşmesine en fazla neden olan hastalıktır.[69] ITP, trombosit membranındaki glikoproteinlere karşı oluşan IgG türü otoantikorların etkisiyle trombositlerin dalak ve retiküloendotelyal sistemde yıkıma uğraması sonucu oluşur.[70] Primer ITP herhangi bir nedene bağlı olmayarak ortaya çıkan, sekonder ise otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı gibi nedenler sonrasında oluşan immünolojik trombosit yıkımıdır.[68] Trombosit otoantikorlarının (aPL-Ak) ITP'yi belirlemedeki spesifitesi %80, sensitivitesi ise %60 dolayındadır.[70] Dolayısıyla rutin aPL-Ak ölçümüne gerek yoktur ve tanı daha çok klinik ve anamneze dayanılarak koyulur. Gebelikte kaşılaşılan ITP, kronik ITP'dir ve tanı gebelik öncesi koyulmuştur.[3] Çoğu kadının anamnezinde peteşi, ekimoz, menoraji ve kanama öyküsü vardır.[3]

Gebeliğin genel anlamda kronik ITP'nin seyri üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.[18] Anne açısından sorun kanama riskidir. ITP gebeliklerin takibinde ayda bir trombosit sayımı yapılması, doğuma yakın bu sıklığın arttırılması önerilmektedir.[67] Gebelikteki ITP olgularının çoğunda hafif veya orta derecede tombositopeni vardır ve tedaviye gereksinim yoktur.[18] Gebelik dışında ITP'nin tedavisi, anlamlı kanama yoksa veya cerrahi müdahale gerekmiyorsa, trombosit sayısı 30,000/mL altına düşerse önerilmektedir.[71] Gebelikte 1. ve 2. trimesterde trombosit sayısı 20-30,000 /mL altına düşmedikçe tedavi önerilmemektedir.[72] Trombosit sayısı 20-30 000 /ml'de vaginal doğum kanama açısından ciddi risk oluşturmaz.[72] Miadında gebelikte sezaryen ile doğum öngörülüyorsa trombosit sayısının 50,000/mL'nin üzerinde olması amaçlanmalıdır.[18,72]

Tedavide ilk seçenek ilaç glukokortikosteroidlerdir, 0.5-2 mg/kg/gün prednizolon 2-4 hafta süreyle verilir ve daha sonra doz azaltılarak etkili en az dozda devam edilir.[67] Tedaviye başladıktan sonraki 3-7 gün içinde trombosit sayılarında artış gözlenir.[3] Intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi steroidlere direncin olduğu veya trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken durumlarda kullanılmaktadır.[67] IVIG 1 g/kg dozda infüzyon olarak verilir ve trombosit sayısını 1-2 gün içinde yükseltir.[67] Kanamanın olduğu acil durumlarda trombosit infüzyonu yapılır.[18] Kortikosteroid ve IVG tedavilerinin fetal trombosit sayıları üzerine etkisi yoktur.[67]

Trombosit otoantikorları plasentadan geçerek fetus ve yenidoğanda da trombositopeniye yol açar. ITP gebeliklerin yaklaşık %10-15'inde ağır neonatal trombositopeniye (<50,000/mL), %1-5'inde neonatal trombosit sayısının <20,000/mL ve %1'den azında da vaginal doğumda kafa travmasına bağlı olarak intrakraniyal kanamaya neden olur.[73] Maternal trombosit sayısı ile neonatal trombosit sayısı arasında bir ilişki yoktur.[67] Trombositopenili yenidoğan anamnezi ve splenektomi neonatal trombositopeni riskini arttıran faktörlerdir.[67,73] ITP gebeliklerde maternal trombosit sayısına bakarak, fetal intrakranyal kanamayı önlemek amacıyla sezaryen uygulaması ve fetal kan örneklemesi ile fetal trombosit sayısının belirlenmesi önerilmemektedir.[67,69,73] Sezaryen obstetrik endikasyonlar ile uygulanmalıdır, vakum ve orta pelvisde forceps uygulamalarından kaçınılmalıdır.[3,69,73]

Fetal veya Neonatal Alloimmun Trombositopeni

Fetal veya neonatal alloimmün trombositopeni (FNAIT), annede bulunmayıp babada bulunan trombosit antijenlerine karşı oluşan IgG sınıfı alloantikorların plasentadan geçerek paternal kaynaklı antijenlere sahip olan fetus trombositlerini yıkıma uğratması sonucu oluşur.[74] Annede trombositopeni yoktur. Mekanizma Rh alloimmünizasyonunda olduğu gibidir, ancak ondan farklı olarak ilk gebelikte de etkilenme olabilir. Trombosit alloimmünizasyonuna neden olan 37 farklı trombositlere özgü antijen (HPAs) tanımlanmıştır.[75] Trombosit antijenleri 16. gebelik haftasından itibaren fetal trombositlerde ekprese olurlar.[76] Kafkas ırkında FNAIT olgularının yaklaşık %70-85'i HPA-1a (integrin β3) antijenine, %15'i HPA-5b antijenine, az oranlarda da diğer HPA'lara karşı oluşan antikorlardan kaynaklanmaktadır.[76] Annenin immünizasyonu trombosit antijeni uyumsuz kan transfüzyonu veya fetal trombositlerin özellikle doğum sırasında fetomaternal kanama nedeniyle maternal dolaşıma geçmesi sonucunda gerçekleşir.[74] Rh immünizasyonundan farklı olarak, sinsisyotrofoblastlar HPA-1a antijeninine benzer yapılar içerirler ve direkt maternal kan ile temasları sonucunda veya "sinsisyotrofoblast mikropartikülleri" olarak maternal dolaşıma atılmaları neticesinde de maternal immünizasyona yol açarlar, bu nedenle ilk gebelikte de FNAIT oluşma riski vardır.[74,76] HPA-1a alloantikorları trombositler dışında damar endotelinde bulunan integrin β3'e de bağlanırlar ve damar endotel hasarına yol açarlar.[74] FNAIT olgularında beyin içi intraparenkimal kanamaya trombosit eksikliğine ilave olarak endotel hasarı da neden olmaktadır.[74] HPA-1a alloantikorları sinsisyotrofoblastlarda bulunan integrin β3'ü etkileyerek plasenta yetmezliği, FGK ve fetal kayıplara neden olabilir.[77]

FNAIT sıklığı 1000 gebelikte 0.3 ile 1 arasında bildirilmektedir.[78] Neonatal trombositopeninin en sık nedeni FNAT'dir. [78] Klinik tablo asemptomatik yenidoğandan, neonatal trombositopeni, peteşi, ekimoz ve intrakranial kanamaya (ICH) kadar geniş bir spektrum oluşturur. FNAIT'e bağlı ICH sıklığı 1000 canlı doğumda 0.02 ile 0.1 arasında bildirilmektedir.[78] ICH kanama çoğunlukla in utero ve %54'ü de 28. gebelik haftasından önce olur.[79] ICH sonrası %35 oranında ölüm, yaşayanlarda da %83 oranında ciddi nörolojik sekeller gelişir.[79] HPA-1a antigenine karşı trombosit alloimmünizasyonu, annenin 1a antigenine sahip olmadığı, HPA-1b1b, ve babanın 1a açısından homozigot (fetus %100 1a+) veya heterozigot (fetus %50 1a) olduğu durumda gerçekleşir. HPA-1a negatif gebe oranı %2, HPA-1b1b olan gebelerde alloimünizasyon oranı ise %10 (HPA-1a antikor varlığı) olarak bildirilmektedir.[80] Alloimmünize olan gebelerin %58'inde FNAIT, %33'ünde ağır FNAIT ve %2'sinde ICH oluşmaktadır.[81] HPA-1a antigenine karşı maternal immünizasyon genetik olarak HLA sınıf II allel DRB3*01:01 varlığı ile ilişkilidir, immünize olanların yaklaşık %90'ı DB3*01:01 pozitiftir.[81] DRB3*01:01 negatif gebeler immünize olsalar da hastalık hafif seyreder.[81] FNAIT'li gebelik öyküsü olan immünize gebeliklerde, hastalığın tekrarlama riski yüksektir.[78] Önceki gebeliğinde ICH kanamalı çocuk anamnezi olan gebelerde, hastalığın tekrarlama riski %72 (%95 CI %46–98) olarak bildirilmektedir.[82] Ayrıca, önceki gebelikte fetus veya yenidoğan hafif etkilense de, bir sonraki gebelikte ağır FNAIT oluşabilir.[78] Maternal HPA-1a antikorlarının tespitinde en etkili laboratuvar yöntemi, monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens

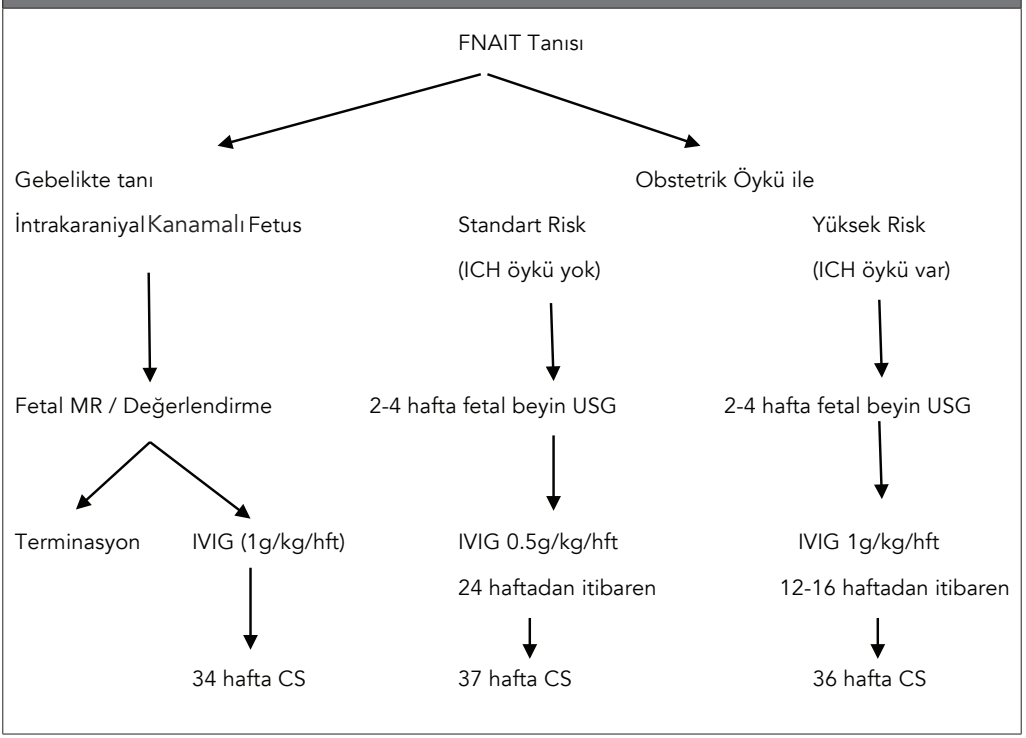
assay (MAIPA) testidir.[83] Bu testin yapılması zordur ve özel laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Üçüncü trimester ve doğumda HPA-1a antikor miktarı ile fetal veya neonatal trombositopeni arasında ilişki vardır ve sınır değer olarak 3 IU/ml kabul edilmektedir. [83] Ancak immünize gebeliklerin takibinde ve kanama açısından riskli fetusların belirlenmesinde antikor titrasyonu veya miktarının takibinin yararı gösterilememiştir.[83]

Gebeliğin Yönetimi ve Tedavi

Gebelikte HPA-1 taraması, anne ve baba arasındaki trombosit antijeni uyumsuzluğunun saptanmasına ve HPA-1a negatif kadınların belirlenerek FNAIT açısından takibine olanak sağlayabilir. Ancak rutin tarama, pahalı olması, bu konuda donanımlı laboratuvarlara gereksinim olması ve proflaksisinin olmaması nedeniyle yapılmamaktadır.[84] Trombosit alloimmünizasyonu çoğunlukla yenidoğanda trombositopeni veya ICH tanısı sonrası koyulmaktadır. FNAIT tanısını koyabilmek için de maternal serumda HPA antikor testi ve ebeveynlerde HPA genotiplemesi yapmak zorunludur.[78] Babanın HPA-1a açısından homo veya heterozigot olduğunun belirlenmesi gebeliğin takibi açısından önemlidir. Baba heterozigot ise fetusun HPA-1a+ olma olasılığı %50'dir. Fetsusun HPA-1 genotiplemesi amniyosentez ile elde edilen amniyos sıvısında PCR incelemesi ile belirlenebilir. Son yıllarda noninvaziv olarak maternal kanda cfDNA ile fetusun HPA-1a genini taşıdığı belirlenebilmektedir.[85] Az sayıda olguda denenmiş olmasına karşın noninvaziv cfDNA testinin fetusun HPA-1a taşıyıcılığını belirlemede oldukça etkili olduğu gösterildi (63 olguda yanlış negatif ve pozitif yok).[78] Dolayısıyla babanın heterozigot olduğu durumda NIPD ile fetusun HPA-1a taşıyıcılığı açısından taranması önerilmektedir.[78]

Antenatal fetal trombositopeni tedavisinde ICH'yı önlemek amacıyla kullanılan başlıca metodlar maternal steroid ve IVIG tedavisi ve fetal trombosit transfüzyonudur.[18] Rh alloimmunizasyonunda fetal anemi tedavisinde olduğu gibi fetal kan örneklemesi ile trombosit transfüzyonu tedavi yöntemlerinden biridir.[18] Ancak trombositopenisi olan fetuslarda fetal kan örneklemesine bağlı fetal kayıp oranı yüksektir. [86] Ayrıca trombositlerin ömrü kısa olduğundan çok sayıda transfüzyona gerek vardır. Dolayısıyla günümüzde intrauterin trombosit transfüzyonu ilk seçenek tedavi olarak değerlendirilmemektedir.[86] Winkelhorst ve ark'nın yaptıkları sistematik derlemede, intrauterin trombosit transfüzyonunda %11 oranında transfüzyona bağlı acil doğum olduğunu ve perinatal mortalitenin yaklaşık yarısının invaziv işlem nedeniyle gereçekleştiğini belirlediler. [86] Fetal trombositopeni tedavisinde günümüzde 1. seçenek olarak kullanılan IVIG'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti-HPA'nın plasentadan geçişini ve fetal trombositlere bağlanmasını azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir.[87]Önerilen doz 0.5 g/kg(maternal)/hafta şeklindedir. [87] Etkinliği gösterilmemiş olmakla birlikte IVIG ile beraber 0.5mg/kg/gün prednizon da verilebilir.[87] IVIG tedavisinin %98.7 oranında ICH'yı önlediği bildirilmektedir. [86] IVIG tedavisine ICH'lı doğum öyküsü olan gebelerde 12-16. gebelik haftasında, ICH öyküsü yoksa 24-28. gebelik haftalarında başlanması önerilmektedir. [87] Gebeliklerin 2-4 hafta arayla fetal intrakranyal kanama açısından ultrasonografi ile takip edilmeleri ve 36-37.gebelik haftalarında doğurtulmaları önerilmektedir. [87] FNAIT'li gebeliklerde önerilen antenatal takip şeması Tablo 5'te gösterildi.[87]

Tablo 5 • Fetal/neonatal alloimmun trombositopenide önerilen antenatal takip şeması



FNAIT: Fetal/neonatal alloimmun trombositopeni
ICH:Intrakraniyal kanama
CS: sezaryen

Trombotik Trombositopenik Purpura ve Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS) non-immün trombositopeni, hemolitik anemi (indirekt Coombs testi negatif) ve multisistem organ yetmezliği ile karakterize trombotik mikroanjiyopatilerdir.[18] TTP ve aHUS nadir hastalıklardır, sıklıkları 25,000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[88] Altta yatan temel patoloji arteriol ve kapillerlerin küçük trombozlar ile tıkanmasıdır. Küçük trombozlar ile etkilenen organlara bağlı olarak da klinik tablolar ortaya çıkar. TTP'nin klasik beşli bulgusu (pentad), mikranajiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bulgular (konfüzyon, baş ağrısı, parazi, görsel halüsinasyonlar ve nöbetler), ateş ve renal disfoksiyondur.[18] Olguların %40'ında pentad mevcuttur, %75'inde ise mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve nörolojik bozukluklar vardır.[89] HUS, Escherichia coli enfeksiyonunda Shiga toksinine bağlı olarak oluşur ve çoğunlukla diyare eşlik eder.[90] aHUS'da ise enfeksiyon yoktur, gebeliğe bağlı olarak oluşur ve gebelikle ilişkili HUS olarak adlandırılmaktadır.[89] aHUS'da ön planda etkilenen organ böbreklerdir.[90] Gebelikte TTP ve aHUS'un preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırımı güçtür. Gebelikte TTP ve aHUS tanısı koyularak uygun tedavileri yapılmaz ise mortaliteleri %90'lara varan hastalıklardır, erken tanı ve uygun tedavi ile ise maternal mortalite %90 oranlarında azaltılabilir.[18]

TTP, von Willebrand faktörünü (vWF) parçalayan bir proteaz olan ADAMS T13 eksikliğine bağlı olarak oluşur.[91] Normalden büyük vWF multimerleri anormal trombosit agregasyonuna neden olmaktadır.[18] Ağır ADAMS T13 aktivitesi düşüklüğünde (<% 5-10) öncelikle TTP düşünülmelidir.[91] TTP aHUS'ten farklı olarak postpartum dönemde değil, antenatal ve özellikle 3.trimesterde daha sıktır ve bir sonraki gebelikte tekrarlama olasığı da %50 dolayındadır.[91] aHUS aşırı kompleman aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bir patolojidir.[90] Gebeliğin kendisi kompleman aktivasyonunu arttıran bir durumdur ve genetik olarak yatkın (kompleman regülasyonunda rol alan genlerde mutasyonu olanlar) kişilerde gebelikte aHUS oluşabilir.[90] Gebelikte aHUS çoğunlukla doğuma yakın veya postpartum dönemde ortaya çıkar.[90]

TTP ve aHUS'da ön planda plazmaferez tedavisi uygulanır.[18] Özellikle TTP'de plazmaferez tedavisi sağ kalımın %80'lere çıkmasına olanak sağlamıştır.[92] TTP'de ADAMS T13 aktivitesine sahip taze plazma infüzyonu da uygulanmaktadır.[91] Glukortikoid ve immünspresifler kullanılabilir.[18] aHUS tedavisinde C5 kompleman proteinini hedefleyen monoklonal antikor olan Eculizumab kullanımı da önerilmektedir.[90] aHUS olgularının önemli bir kısmında böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi de uygulanır.[18]

Kalıtsal Pıhtılaşma Hastalıkları

Kalıtsal pıhtılaşma hastalıkları gebelik ve doğum sonrası kanama riskini arttırarak anne hayatını riske sokan hastalıklardır. Oldukça nadir rastlandıklarından rutin taramaları yapılmamaktadır. Ancak ailesel veya kişisel kanama öyküsü veya önceki gebeliğinde herhangi bir nedene bağlanamayan postpartum kanaması olan gebelerde kalıtsal pıhtılaşma sorunlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.[92]

von Willebrand Hastalığı

von Willebrand hastalığı (vWH), niteliksel veya niceliksel olarak von Willebrand faktörü (vWF) eksikliğine bağlı olarak oluşan ve genel popülasyondaki prevelansı %1-2 oranında bildirilen en sık rastlanılan kalıtsal pıhtılaşma bozukluğudur.[93] Multimerik glikoprotein olan vWF, trombositlerin hasar görmüş endotel duvarına yapışmasını ve birikmesini sağlayarak ve ayrıca faktör VIII'i plazmada taşıyıp etkinliğini ve yaşam süresini uzatarak pıhtılaşma üzerinde etkili olur.[18] vWH'nın 3 tipi vardır; Tip 1 ve 3'de vWF niceliksel olarak azdır (Tip 3 en ağır form, vWF hemen hiç yoktur), Tip 2'de vWF'de niteliksel olarak bozukluk vardır, fonksiyonunu yeterince yerine getiremez ve klinik olarak A, B, M ve N alt gruplarına ayrılır.[94] Tip 1 otozomal dominant, Tip 2 ve 3 ise otozomal resesif geçiş gösterir.[18] vWH'daki klinik bulgular hastalığın tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Menoraji, mukozal, diş eti, burun ve kas içi kanamalar olabilir.[94] Bazı kadınlar tamamen asemptomatiktir, cerrahi, doğum veya travma sonrası ağır kanama ile ortaya çıkabillir.[18] vWH'da kanama zamanı uzar, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) faktör VIII azalırsa uzar, tanı vWF miktarı veya aktivitesi değerlendirilerek koyulur.[93]

Gebelikte vWF ve pıhtılaşma faktörleri artar.[18] vWF seviyeleri birinci trimesterden itibaren yükselir, üçüncü trimesterde normalin %50-60 üzerine çıkar ve doğum sonrası 3. günden sonra azalarak, 1-3 hafta içinde normale döner.[95] Tip 1 vWH hastalığı olanların %62'sinde 3. trimesterde vWF aktivitesi normal sınırlardadır.[95] vWH olan gebelerde antepartum kanama riski olmayanlara kıyasla 10.2(CI 7.1-14.6) kat daha yüksektir.[95] vWH'da erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal kayıp oranları genel popülasyondan farklı değildir.[18,95] vWH olan gebelerde doğum sonrası aşırı postpartum kanama oranları %5.5-44 arasında bildirilmektedir ve genel popülasyondan yüksektir.[95] Sezaryen ve müdahaleli doğumlarda risk daha da artmaktadır, perineal hematom riski (%0.25-5) de yüksektir.[95] Doğum sonrası kanama riski tip 3 hastalarda çok daha yüksektir ve vWF'den daha çok fVIII aktivitesi ile ilişkilidir.[18]

vWH'nın primer tedavisi 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP-Desmopressin) dir.[18] Desmopressin (FDA B grup ilaç) FVIII ve vWF seviyelerini yükseltir.[18] İntranazal 300 μg 12 saat arayla uygulanır, acil durumlarda 0.3 μg/kg 30 dakika içinde intravenöz verilebilir.[18] Baş ağrısı, sıvı tutulumu ve hiponatremi oluşturabilir.[18] İlacın etkisi hastalığın tipine göre değişkenlik gösterir. Tip 1 hastalar iyi cevap verir, Tip 3 hastalarda yeterli cevap pek gözlenmez, Tip 2B'de ise trombositopeniye neden olacağından kullanılmamalıdır.[18,95] Faktör VIII/vWF konsantrelerinin infüzyonu diğer bir tedavi yöntemidir.[18] Sezaryen ile doğum öncesi FVIII aktivitesine bakılmalı, beklenilenin %50'sinde az ise, Tip 1 hastalara desmopressin, Tip 2 ve 3'lere ise faktör VIII/vWF infüzyonu yapılmalıdır.[18,95] Postpartum kanama öyküsü olan hastalara doğum sonrası iv desmopressin başlanmalıdır.[18] Ağır Tip 3 hastalığı olanlarda, fetusta hastalığı belirlemek amacıyla prenatal tanı uygulanabilir. İnvaziv işlem öncesi anneye desmopressin verilmesi önerilmektedir.[18]

Hemofili A ve B

Hemofili A faktör VIII, hemofili B faktör IX eksikliğine bağlı X-linked resesif geçişli kalıtsal pıhtılaşma hastalıklarıdır. Kadınlar taşıyıcı olduklarından dolayı çoğunlukla asemptomatiklerdir.[95] Nadiren doğum sonrası ciddi kanama olabilir.[95] Tedavi taze donmuş plazma veya eksikliğin olduğu faktörlerin yerine konmasıdır.[95] Erkek fetuslar %50 oranında hasta olabilirler. Gen analizi ile prenatal tanı uygulanabilir. Son yıllarda NIPT ile maternal kanda hemofili tanısı koyulabilmektedir.[96]

Kaynaklar

1- Ramsay M (2010) Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. In: Sue Pavord, Beverley Hunt, eds. Obstetric Hematology Manual. London: Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust and King's College; 3-12.

2- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG (2009) Pregnancy and Laboratory Studies A Reference Table for Clinicians. Obstet Gynecol, 114:1326–31

3- Kılpatrick SJ, Kıtahara S (2019) Anemia and Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 991- 1006

4- Kaur S, Khanz S, Nigam A. (2014) Hematological profile and pregnancy: a review. Int J Adv Med, 1:68-70

5- Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy GA (2021) Maternal Physiology. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 43- 67

6- Centers for Disease Control (CDC) (1989) Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 38:400–404.

7- Milman N (2008) Prepartum anaemia: prevention and treatment. Ann Hematol, 87:949–959

8- US Preventative Services Taskforce (2017) Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. JAMA, 317:183.

9- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2003) Folic Acid for the Prevention of Recurrent Neural Tube Defects. ACOG Committee Opinion No. 252. Washington, DC,

10- Morrison R, Crawford J, MacPherson M, Heptinstall S (1985) Platelet behaviour in normal pregnancy, pregnancy complicated by essential hypertension and pregnancy-induced hypertension. Thromb Haemost. 54:607–11.

11- Merriam AA, Pettker CM (2021) Thromboembolic Disorders in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 972- 986

12- WHO. (2001) Iron deficiency anaemia. Assessment prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization

13- Kozuma S (2009). Approaches to Anemia in Pregnancy. JMAJ, 52: 214–218

14- WHO (2015) World Health Organization. Global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization

15- WHO (2011) World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System April 29

16-Mei Z, Cogswell ME, Looker AC et al (2011) Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. Am J Clin Nutr, 93:1312–20

17- Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. (2012) Anaemia in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 26: 3–24

18- Samuels P (2021) Hematologic Complications of Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 954- 971

19-Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN et al (2015) Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev, Issue 7.

20- Georgieff MK (2020) Iron deficiency in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 14:S0002-9378(20)30328-8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006.

21- Rukuni R, Knight M, Murphy MF et al (2015) Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. BMC Pregnancy and Childbirth, 15:269

22- Young MF, Oaks BM, Tandon S, Ann R(2019)Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. Ann NY Acad Sci, 1450: 47–68

23- Rahmati S, Azami M, Badfar G et al (2019): The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth:a systematic review and meta-analysis. J Mat Fet Neonat Med, DOI:10.1080/14767058.2018.1555811

24- Sukrat B, Wilasrusmee C, Siribumrungwong B et al (2013) Hemoglobin Concentration and Pregnancy Outcomes:A Systematic Review and Meta-Analysis. BioMed Research International Article, ID 769057, 9 pages

25-Jung J, Rahman M, Rahman S et al (2019) Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ann NY Acad Sci, 1450: 69–82

26- Lozoff B, Beard J, Connor J et al (2006) Long –lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev, 64: S 34–S 43.

27-Lukowski AF, Koss M, Burden MJ et al (2010) Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long – term deficits in executive function and recognition memory. Nutr Neurosci, 13: 54–70.

28- Milman N, Byg KE, Ovesen L (2000) Iron status in Danes updated 1994. II. Prevalence of iron deficiency and iron overload on 1319 women aged 40–70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. Ann Hematol, 79:612– 621

29-Royal College of Obstericians and Gynaecologists (RCOG) (2007) Blood Transfusions in Obstetrics Green-top 47.

30- Institute of Medicine (2011) Clinical Preventive Services for Women: Closing the Gaps. Washington, DC: National Academies Pr

31- Pavord S, Myers B, Robinson S et al (2012) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol, 156:588–600

32-WHO (2012) World Health Organization. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva

33- Milman N (2008) Prepartum anaemia: prevention and treatment Ann Hematol, 87:949–959

34- U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (2015). Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes. Ann Intern Med, 163:529-536.

35- Achebe MM, Gafter-Gvili A (2017) How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood,129:940-949

36- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H et al (2015) Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev, Issue 10.

37- Breymann C (2015) Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Semin Hematol, 52:339–347

38-Roy NBA, Pavord S (2018) The management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and post-partum. Transfusion Medicine, 28: 107–116

39- Pajor A, Lehoczky D, Szakacs Z. (1993) Pregnancy andhereditary spherocytosis. Report of 8 patients and a review. Arch Gynecol Obstet. 253:37.

40-Maroto A, Martinez-Diago C, Tio G et al (2020) Autoimmune hemolytic anemia in pregnancy: a challenge for maternal and fetal follow-up, J Mat Fet Neonat Med, DOI: 10.1080/14767058.2020.1732344

41- Lauritsch-Hernandez LS, Kraehenmann F, Balabanov S, Kimmich N (2018) Eculizumab application during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report with review of the literature. Clin Case Rep, 6:1582–1587

42- Bastos JMC, Pinheiro PL, Rocha LC et al (2018)Therapeutic challenges in pregnant women with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.A case report. Medicine, 97:36(e12155)

43- Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al (2006) Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. Obstet Gynecol Surv, 61:593□601

44- DeZern AE, Brodsky RA (2015) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am, 29:479–94

45- Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T et al (2016) Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review Int J Hematol, 103:703–712

46- Patila V, Ratnayake G, Fastovets G (2017) Clinical 'pearls' of maternal critical care Part 2: sickle-cell disease in pregnancy Curr Opin Anesthesiol, 30:326–334

47- Howard J, Oteng-Ntim E (2012) The obstetric management of sickle cell disease. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 26 25–36

48-Unal S (2014) Orak hücreli anemi tedavi ve izlem. HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ 4:1

49- Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N et al (2016) Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG, 123:691–698.

50- Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT et al (2015) Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. Blood, 125(21):3316-3325

51-Inparaj S, Buckingham M, Oakley L et al. (2020) Pulmonary complications for women with sickle cell disease in pregnancy: systematic review and meta-analysis. Thorax, 0:1–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213796

52- Boga C, Ozdogu H (2016) Pregnancy and sickle cell disease: a review of the current literature. Critical reviews in oncology/hematology, 1;98:364-74.

53- Okusanya BO, Oladapo OT (2016) Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD010378

54- Parrish MR, Morrison JC (2013) Sickle cell crisis and pregnancy. Seminar Perinat 37:274-279

55- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI (2016) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Hemoglobinopati Tanı Rehberi ANKARA – 2016

56- Shang X, Xu X, (2017) Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 39: 3-15

57- Li X, Zhou Q, Zhang M et al (2015) Sonographic Markers of Fetal □-Thalassemia Major. J Ultrasound Med, 34:197–206

58- Lao TT (2017) Obstetric care for women with thalassemia. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 39: 89-100

59- Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S (2009) Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. Int J Gynaecol Obstet, 104:206-8

60- Bencaiova G, Burkhardt T, Krafft A, et al. (2006) Screening for b-thalassaemia trait in anaemic pregnant women. Gynecol Obstet Invest, 62:20-7.

61-Levy A, Fraser D, Katz M, et al.(2005) Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 122:182–186.

62- Hayward J, Chitty LS (2018) Beyond screening for chromosomal abnormalities: Advances in noninvasive diagnosis of single gene disorders and fetal exome sequencing. Semin Fetal Neonat Med, 23: 94-101

63- Hudecova I, Chiu RWK (2017) Non-invasive prenatal diagnosis of thalassemias using maternal plasma cell free DNA. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 39: 63-73

64- Zafari M, Kosaryan M, Gill P et al (2016) Non-invasive prenatal diagnosis of □-thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol 95:1341–1350

65- Lv W, Linpeng S, Li Z et al (2020) Non-invasive prenatal diagnosis forpregnancies at risk for b-thalassaemia: a retrospective study. BJOG, https://doi.org/10.1111/1471-0528.16295

66- Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ et al (2017) Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. Am J Hematol. 92:1224–1232.

67- Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S et al (2018) The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. Eur J Haematol, 100:560–566.

68- ACOG Practice Bulletin NUMBER 207 (2019) Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol, 133:e181-e192

69- Cines DB, Levine LD (2017) Thrombocytopenia in pregnancy. BLOOD, 130: 2271 - 2277

70- Fogerty AE (2018) Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. Medicine Reviews, 32: 225–229

71- Neunert CE, Cooper N (2018) Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 568–575. doi: 10.1182/asheducation- 2018.1.568.

72-Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013) Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology;2013 cited 2019 Jan 31. Available from. http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines- Quality/Quick-Reference.aspx.

73- Eslick R, McLintock C (2020) Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy, Platelets, 31:3, 300-306, DOI: 10.1080/09537104.2019.1640870

74- Brojer E, Husebekk A, De M et al (2016) Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention Arch Immunol Ther Exp, 64:279–290

75- Bonstein L, Haddad N (2017) Taking a wider view on fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia Thrombosis Research 151 (Suppl. 1): S100–S102

76- Sachs UJ (2013) Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia Thrombosis Research 131 (Suppl. 1): S42–S46

77-Tiller H, Killie MK, Husebekk A, et al. (2012) Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. Acta Obstet Gynecol Scand. 91:79–86.

78- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF (2019),4 Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia:

recommendations for evidence-based practice, an international approach Br J Haematol, 185: 549–562

79-Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O et al (2013) Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. British Medical Journal Open, 3, e002490. https://doi.org/10.1136/ bmjopen-2012-002490

80-Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L et al (2010) Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. BJOG, 117: 1335–1343.

81-Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al.(2007) A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood, 110:833–9.

82-Radder CM, Brand A, Kanhai HH (2003) Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? Vox Sanguinis, 84: 318–325.

83- Kjær M, Bertrand G,Bakchoul T et al (2019) Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. Vox Sanguinis, 114:79–94

84- Curtis BR (2015) Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol,171: 671–682

85- Noguésa N (2020) Recent advances in non-invasive fetal HPA-1a typing. Transfusion and Apheresis Science, 59:102708

86-Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A et al. (2017) Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. Blood.129:1538–1547.

87-Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E (2017) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. Expert Review of Hematology, 10:729-737

88-Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG (1998) The long term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. Obstet Gynecol, 91:662–668.

89- Ridolfi RL, Bell WR (1981) Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 60:413.

90-Gupta M,Govindappagari S, Burwick RM (2020) Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome A Systematic Review. Obstet Gynecol,135:46–58

91-Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood. 124:211–9.

92-Rock G, Shumak KH, Kelton J, et al. (1992) Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Transfusion, 32:710–714.

92- Katz D, Beilin Y (2015) Disorders of coagulation in pregnancy. British Journal of Anaesthesia, 115 (S2): ii75–ii88

93- Pacheco LD, Costantine MM, Saade GR et al (2010) von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol, 203: 194-200

94- Castaman G, James PD (2019) Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. Eur J Haematol, 103:73–79.

95- Bannow BS, Konkle BA (2018) Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient. Transfusion Medicine Reviews, 32: 237–243

96-Tsui NBY, Kadir RA, Chan KCA et al. (2011) Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. Blood, 117:3684–3691

BÖLÜM 7

TROMBOEMBOLİK HASTALIKLAR

Prof Dr Rıza MADAZLI

Tromboz damar sistemi içinde pıhtı oluşması, derin ven trombozu (DVT) alt ekstremite veya pelvisteki derin venlerde tromboz oluşumu, pulmoner emboli (PE) de derin venlerdeki pıhtıların koparak sağ kalp yoluyla ana pulmoner arter veya dallarını tıkaması olarak tanımlanmaktadır.[1] Venöz tromboembolizm veya venöz tromboembolik hastalıklar (VTE) tanımı, DVT ve PE'yi birlikte içeren bir tanımlamadır.[2] Venöz tromboembolik hastalıklarda derin venlerde pıhtı olmadan pulmoner arterlerde emboli olmaz, dolayısıyla bu iki olay birbirleriyle iç-içe geçmiş patolojilerdir. Obstetrik VTE tanımlaması da gebelik veya lohusalık döneminde ortaya çıkan DVT ve PE'dir. VTE olgularının yaklaşık 1/3'üne PE eşlik etmektedir ve PE olgularının yaklaşık %10'u da hızla ölüme neden olmaktadır.[3] Obstetrik VTE sıklığı 1000-1500 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir ve gebe olmayan aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla 4-5 kat daha yüksektir.[1,4] Obstetrik DVT olgularının %95'i alt ekstremitelerde ilio-femoral bölgede lokalizedir ve %80'i de sol bacaktadır.[2] DVT olgularının %74'üne antenatal, %24'üne postpartum dönemde, PE olgularının ise %60'ına postpartum dönemde tanı koyulduğu bildirilmektedir.[5] Doğum sonrası çoğunlukla ilk 6-12 hafta içerisinde trombotik problemler ortaya çıkabilir.[1] Postpartum dönemin gebelik süresine göre çok daha kısa olduğu dikkate alındığında, VTE riski postpartum dönemde antenatal döneme kıyasla 3 ile 8 kat daha yüksektir.[6] Gebelik tahliyesi sonrasında da VTE riski artmaktadır.[7] Kanada'da yapılan çalışmada, 20. gebelik haftasından önce yapılan gebelik tahliyesi işlemlerinden sonra 42 gün içinde VTE gelişme riski, gebe olmayan aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla 2 kat daha yüksek saptandı.[7] Obsterik VTE'ye bağlı maternal mortalite oranları 100,000 gebelikte 0.4 ile 1.6 arasında bildirilmektedir ve özellikle gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biri VTE'dir.[2,8] İngiltere'de maternal mortalitenin %13'ünün (100.000 doğumda 1.13), Amerika Birleşik Devletleri'nde de %9'unun (100,000 doğumda 1.5) nedeni VTE olarak bildirilmektedir.[9,10] Obstetrik DVT tedavi edildikten aylar sonra yaşam kalitesini etkileyen bacakta şişme, ağrı, ülserasyon, tromboz tekrarı ve post-trombotik sendrom gibi maternal morbiditelere de neden olabilir.[8] Obstetrik PE geçiren kadınların %4'ünde 2 yıl içinde kronik trombotik pulmoner hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir.[11]

– Pıhtı Oluşumu ve Gebelikteki Değişiklikler

Hemostaz damar hasarının olduğu veya devamlılığının bozulduğu bölgede pıhtı oluşumu ile kan kaybının önlenmesidir. Hemostatik cevap hızlı, lokalize ve iyi regüle edilmelidir. Trombin-uyarımlı fibrin pıhtı oluşumu ve plazmin-uyarımlı pıhtı lizisi birbirleriye organize bir şekilde hareket ederek öncelikle kanamayı durdurur, daha sonra pıhtıyı ortadan kaldırır ve damar yolunun yeniden yapılanması ile dolaşımın devamlılığını sağlar. Hemostatik mekanizmada öncelikle hasar gören damarda vazokonstriksiyon olur, von Willebrand faktörü ile trombositler hasar gören damar bölgesindeki subendotelyal bölgeye yapışır ve aktive olur.[1] Aktive olan trombositlerden salgılan pek çok mediyatör trombositlerin daha fazla birikmesine ve vazokontriksiyona yol açarak trombosit tıkacının oluşmasını sağlar.[1] Trombosit tıkacının yetersiz kaldığı durumlarda kanamayı durdurmaya yönelik olarak pıhtılaşma sistemi aktive olur ve fibrin tıkacını (pıhtıyı) meydana getirir. Pıhtılaşma sistemi pek çok enzimin bir arada ve organize bir şekilde hareket etmesiyle trombin oluşumuna, trombin de fibrinojenden fibrin oluşumuna yol açarak pıhtıyı meydana getirir.[1] Pıhtı oluşumu ile birlikte, antikoagülan sistem de aktive olur ve pıhtı oluşumununun yaygınlığını dengeler.[1] Aynı zamanda fibrinolitik sistem de devreye girerek, oluşan pıhtının lizisine ve dolaşım sisteminin devamlılığının tekrar sağlanmasına olanak sağlar.

Gebelik tromboza eğilimin arttığı bir durumdur.[2] Artan östrojen miktarı venöz sistemde dilatasyon ve staza neden olur. Plazma hacmindeki artış ve gebe uterusun vena kava inferiora basısı alt ekstremitelerdeki venöz stazı daha da artırır.[12] Gebelikte venöz sistemde özellikle de sol bacaktaki derin venlerde kan akım hızının azaldığı gösterilmiştir.[12] Bu bulgu gebelikte DVT olgularının çoğunlukla sol bacakta olması ile uyumludur. Gebelikte prokoagülan faktörlerde artış, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitede azalma söz konusudur (Tablo 1).[13] Ayrıca trombositlerde de morfolojik değişiklikler ve aktivasyonda artış olur.[13] Gebelikte ortaya çıkan bu hiperkoagülabilite durumu peripartum kanamayı önlemeye yönelik koruyucu bir mekanizmadır. Pıhtılaşma mekanizmasında rol alan faktör I, VII, VIII, IX ve X miktarları yükselir; II, V ve XII değişmez veya hafif yükselir; ve XI ve XIII ise azalır.[14] Doğuma yakın fibrinojen (faktör I) miktarı 2 kat, faktör VII, VIII, IX ve X miktarları ise %20 ile %1000 kat arasında artar.[15] Gebelikte von Willebrand faktörü miktarı %400 oranında artarken, protein S düzeylerinde ise %40-60 oranında azalma olur.[14] Fibrinolitik sistemde de azalma söz konusudur; plazminojen aktivatör düzeyleri azalır, plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2 (PAI-1, PAI-2) seviyeleri sırasıyla 2-3 ve 25 kat artar.[1,15] Doğum sonrası pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler yaklaşık 3-6 hafta içinde normal seviyelerine döner.[1]

Tablo 1 • Gebelikte hemostatik değişiklikler	
Faktör XIII	↓/↑
Protein C, antitrombin	≈
Protein S	↓
Faktör XI	↓/≈
Faktör V, VII, VIII, IX, X, XII	↑
Von Willebrand faktör, fibrinojen	↑
Doku plazminojen aktivatör	↓
Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve 2	↑
Protrombin, D-dimer	↑

Risk Faktörleri

Gebelik ve doğum ile ilgili bazı özellikler gebelikte VTE riskini daha da artırır. Gebelikte VTE riskini arttıran faktörler Tablo 2'de belirtildi.[16] Bu risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun yönetimi obstetrik VTE'ye bağlı maternal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir.

– Trombofililer

Trombofili, konjenital veya edinsel nedenler ile koagülasyon sistemindeki dengenin pıhtılaşma lehine bozulmasına yol açan ve kişideki tromboz riskini arttıran bozukluklar olarak tanımlanmaktadır.[17] Trombofililer özellikle venöz tomboz öyküsü olan kadınlarda obstetrik VTE riskinde artışa neden olur.[16] Kalıtsal trombofililer pıhtılaşma sisteminde veya damar içindeki kanın normal akışkanlığını sağlayan dengede rol alan pek çok faktörü ilgilendiren gen mutasyonları sonucu oluşan kalıtsal hastalıklardır. En sık rastlanan konjenital trombofili nedenleri faktör V Leiden (FVL), protrombin (faktör II) (PGM), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları ve antitrombin III (AT III), protein S ve C yetersizlikleridir.[18] Kalıtsal trombofililerin VTE riski üzerine etkileri trombofili tipine göre farklılıklar göstermektedir ve Tablo 3'te özetlendi. Gebeliğe bağlı venöz tromboembolilerin yaklaşık %30 -50'sinde kalıtsal trombofili mevcuttur.[19] The American Society of Hematology (ASH) kılavuzu gebelikte tromboz proflaksisi uygulaması için VTE gelişme risk sınır oranını %2 olarak önermektedir.[20] Heterozigot FVL mutasyonu olan kişilerde %0.5, heterozigot FVL ve faktör II mutasyonlarının birlikte olduğu kişilerde ise %5.5 VTE gelişme risk oranları bildirilmektedir.[21] APS obstetrik VTE olgularının %14'ünde saptanır.[1] APS olan gebelerde tromboz proflaksisi uygulansa dahi %5 oranında VTE gelişme riski vardır.[16] Obstetrik VTE gelişen kadınlarda edinsel ve kalıtsal trombofililerin taranması önerilmektedir.[1]

Tablo 2 • Gebelikte venöz tromboemboli riskini arttıran faktörler

Maternal Özellikler	Risk faktör aOR (%95 CI)
Yaş > 35	1.3 (1.0-1.7)
Parite ≥ 3	2.4 (1.8-3.1)
BKI ≥ 25kg/m2	2 1.8 (1.3-2.4)
Hareketsizlik	62.3 (11.5-337.6)
Sigara	2.1 (1.3-3.4)
Yardımcı üreme tekniği	4.3 (2.0-9.4)
Varikoz ven	2.21 (1.55-4.76)
Kalıtsal trombofili	Değişken (0.7-34.4)
Antifosfolipid sendromu	15.8 (10.9-22.8)
VTE öyküsü	24.8 (17.1-36.0)
Orak hücre anemisi	6.7 (4.4-10.1)
Pregestasyonel diyabet	3.54 (1.13-11.0)
Gebelik Özellikleri	
Fetal gelişim kısıtlılığı	3.8 (1.4-10.2)
Preeklampsi	3.1 (1.8-5.3)
İkiz gebelik	2.6 (1.1-6.2)
Doğum özellikleri	
Erken doğum	2.28 (1.66-3.14)
Acil sezaryen	2.7 (1.8-4.1)
Ölü doğum	4.07 (1.73-9.56)
Enfeksiyon (sezaryen)	6.2 (2.4-16.2)
Enfeksiyon (vaginal doğum)	20.2 (6.4-63.5)
Postpartum kanama ≥ 1000 mL	4.1 (2.3-7.3)

aOR: adjusted odds ratio

Tablo 3 • Kalıtsal trombofililer özellikleri ve gebelikte venöz tromboemboli riski

	%VTE Gebelik	OR (%95CI)	VTE olasılığı Aile veya kişisel VTE öykü yok (%)	VTE olasılığı Aile veya kişisel VTE öykü var (%)
Yüksek Risk				
Faktör V Leiden Homozigot	<1	25.4(8.8-66)	1.5	17
Protrombin gen Homozigot	<1	26.4(1.2-559)	2.8	>17
FaktörV+Protrombin Heterozigot	<1	84(19-369)	4	>20
Düşük Risk				
Faktör V Leiden Heterozigot	12-40	6.9(3.3-15.2)	0.26	10
Protrombin gen Heterozigot	17	9.5(2.1-66.7)	0.37	>10
Antitrombin III	1-8	4.7 (1.3-17)	0.7	3
Protein C	3-5	4.8(2.2-10.6)	0.1-0.8	4-17
Protein S	1-5	3.2(1.5-6.9)	0.1	0-6.6

– Tromboemboli Öyküsü

Gebelik veya östrojen kullanımına bağlı VTE öyküsü olan kadınların gebeliklerinde VTE tekrarlama veya gelişme riski %2-11 arasında bildirilmektedir.[22,23]

– Diğer Faktörler

Danimarka'da 1.3 milyon gebeliği içeren prospektif kohort çalışmasında hastanede uzun sureli yatak istirahati, çoğul gebelik ve sezaryen ile doğumun sırasıyla 2.5, 2.8, ve 1.4 kat obsterik VTE riskini arttırdığı bildirildi.[24] Obezite (beden kitle indeks ≥30 kg/m^2), 35 yaş üzeri gebelik, sigara kullanımı, hipervizkosite sendromları, preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak da obstetrik VTE riskini artıran faktörlerdir.[1,25] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), VTE için risk faktörlerini ve adjusted odds ratiolarını (aOR); obezite için aOR 2.65 (%95 CI 1.09- 6.45), grandmultiparite için aOR 2.4 (%95 CI 1.8-3.1), sigara kullanımı için aOR 2.1 (%95 CI 1.3-3.4), preeklampsi için aOR 2.9-3.1 (%95 CI 1.8-5.3), ikiz gebelik için aOR 1.8-2.6 (%95 CI 1.1-6.2), erken doğum için aOR 2.4-2.7 (%95 CI 1.6-3.7), acil sezaryen için aOR 2.7 (%95 CI 1.8-4.1), postpartum kanama >1 litre için aOR 4.1 (%95 CI 2.3-7.3), postpartum enfeksiyon için aOR 4.1-6.1 (%95 CI 2.9-7.5) ve kan transfüzyonu yapılan gebelikler için aOR 3.6-7.6, (% 95 CI3.3-9.4) olarak bildirmektedir.[22]

Obstetrik Venöz Tromboemboli Tanısı

Obstetrik DVT ve PE tanıları güçtür ve zorluklar içerir. Klinik bulgular gebelik şikayetleri ile karışabilir. Yardımcı tanı yöntemlerinin kullanımında da gebeliğe özgü zorluklar vardır. Maternal mortalitesi yüksek bu sorunun tanısı için öncelikli koşul obsterik VTE'yi akılda bulundurmak ve şüpheci olmaktır.

Derin Ven Trombozu Tanısı

DVT'nin klinik bulguları eritem, ısı artışı, ağrı, ödem ve trombozun olduğu bölgede lokalize ağrıdır.[1] Alt ekstremite DVT'lerinde baldırın sıkılması veya ayağın kaldırılması ile ağrı hissedilebilir (Homans belrtisi). DVT tanısında klinik bulguların sensitivite ve spesifitesi düşüktür; klinik olarak DVT'den şüphelenilen olguların ancak 3'te 1'inde gerçekten DVT saptanırken, DVT tanısı koyulan olguların ise yarısında belirgin klinik bulgular yoktur.[26] Obstetrik DVT'lerin %80'i sol bacaktadır ve %95'i bacağın proksimalinde ilio-femoral bölgede lokalizedir.[2] Klinik olarak DVT'den şüphelenilen gebelerde "LEFt Kuralı" ile tanımlanan üç parametre- sol bacak, her iki bacağın baldır çevreleri arasında 2 cm'den fazla fark olması ve 1. trimesterde bulgu vermesi- DVT tanısı öngörüsünde etkilidir.[27] Üç parametrenin de bulunmadığı olguların hiçbirinde DVT tanısı koyulmazken, 3 parametreden biri varsa DVT oranı %16.4, ikisi varsa %58.3 oranında bildirilmektedir.[27] Dolayısıyla "LEFt Kuralı" klinik olarak obstetrik DVT öngörüsünde etkili bir yöntemdir.

D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür ve DVT olgularında serum konsantrasyonu yükselir.[1] D-dimer testi DVT tanısında kullanılan etkin bir yardımcı laboratuvar yöntemdir.[1] Ancak gebelikte D-dimer konsantrasyonları yükselir, 2. trimesterdeki gebelerin %78'i, 3. trimesterdeki gebelerin ise %100'ünde serum D-dimer düzeyleri normal değerin üzerindedir. [28] Yapılan prospektif bir çalışmada D-dimer testinin DVT tanısındaki sensitivite, spesifisite ve negatif belirleyici değerleri sırasıyla %100, %60 ve %100 olarak bildirildi.[29] D-dimerin normal sınırlar içinde olması obstetrik DVT tanısının dışlanmasında etkili olabilir, ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.[30]

DVT tanısında kullanılan birincil görüntüleme metodu ultrasonografi, Doppler ve özellikle kompresyon ultrasonografisidir (CUS). [30] Trombüs olan venin üzerine bası uygulandığında damarın içindeki trombüs nedeniyle esnemediği (komprese edilemediği) gözlemlenir. CUS'un DVD tanısındaki sensitivite ve spesifitesi %90 ve %100 olarak bildirilmektedir.[1] Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de DVT tanısında oldukça etkili bir görüntüleme yöntemidir. [30] Proksimal iliak venlerin ultrasonografi ile görüntülenmesinin zor olduğu veya ultrasonografi ile kesin tanının koyulamadığı durumlarda kullanılabilir. [30]

Pulmoner Emboli Tanısı

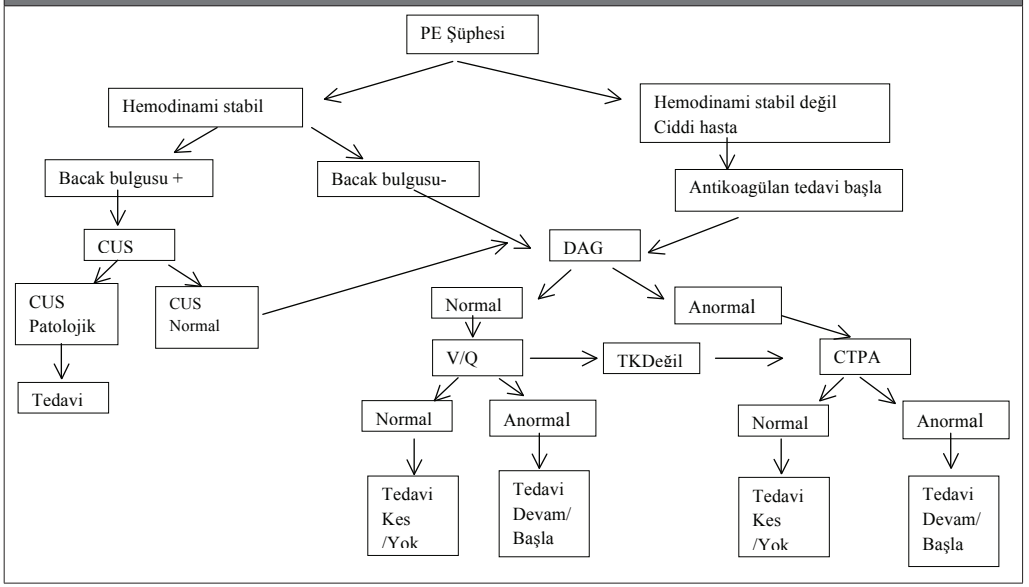
Akut PE olgularının %90'nında dispne, takipne (soluk sayısı >20/dk), göğüs ağrısı ve taşikardi şikayetleri mevcuttur.[31] Hipoksemi, hemoptizi, terleme olabilir ve akut masif PE durumunda senkop, hipotansiyon ve ani ölüm gerçekleşebilir.[32] Klinik olarak PE'den ancak şüphelenilebilir. PE tanısı asıl olarak yardımcı görüntüleme yöntemleri ile koyulur. Dolayısıyla obstetrik PE'yi atlamamak için akılda bulundurmak ve klinik bulgular açısından da şüpheci olmak gereklidir.

PE tanısında kullanılan nonspesifik tanısal testler; biyokimyasal belirteçler, direkt akciğer grafisi, elektrokardiyografi, kan gazları ve ekokardiyografidir.[2] Biyokimyasal belirteçlerin etkinliğinin araştırıldığı ve 310 PE şüphesi olan gebe ve lohusanın dahil edildiği DİPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) çalışmasında d-dimer (AUC (area under the curve) 0.668), B-tip natriüretik peptid (AUC, 0.549), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (AUC 0.669), protrombin fragment (AUC, 0.562), protrombin zamanı (AUC, 0.613) ve serum troponin (AUC, 0.587) olarak belirlendi ve hiçbir biyokimyasal belirtecin PE tanısında yeterince etkili olmadığı sonucuna varıldı. American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology ve RCOG gebelikte PE tanısında D-dimer testinin kullanımını önermemektedir.[22,34] Direkt akciğer grafisinde plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyonlar, atelektazi, hemidiyaframda yükselme gibi bulgular saptanabilir.[1] Akciğer grafisi asıl olarak daha sonra uygulanacak spesifik tanısal testlerin seçiminde yardımcı olur.[2] Elektrokardiyografide daha çok sağ kalp yetmezliği bulgularına yönelik veriler elde edilebilir ve PE tanısında yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir.[1] Arteriyel kan gazlarının da obstetrik PE tanısındaki etkinliği sınırlıdır ve tek başına karar verdirici değildir.[1] Ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği bulgularına bağlı olarak sağ ventrikül hipokinezisi, dilatasyon, intervent-

riküler septum hareketlerinde bozulma ve triküspit yetmezliği bulguları saptanabilir.[1] Ancak ekokardiyografi PE tanısında etkili değildir, gebe olmayan popülasyonda akut PE olgularının %30-40'ında patolojik ekokardiyografi bulguları bildirilmektedir.[35]

PE tanısında kullanılan nonspesifik tanısal testler; ventilasypn-perfüzyon sintigrafisi (V/Q), kompütarize tomografik pulmoner anjiografi (CTPA), manyetik rezonans pulmoner anjiografi (MRPA) ve pulmoner anjiyografidir.[2] V/Q özellikle genç ve alta yatan akciğer patolojisi olmayan gebelerde PE tanısında %90 oranında etkilidir.[1] CTPA de PE tanısında etkili bir görüntüleme metodudur, ancak gebelerde V/Q sintigrafisinin CTPA'dan daha etkili olduğu bildirilmektedir.[36] Akciğer grafisi normal olan ve klinik olarak PE şüphesi olan gebe ve lohusalarda 2. basamak değerlendirme yöntemi V/Q sintigrafisi olmalıdır.[1] Pulmoner anjiyografi komplikasyon oranları yüksek olduğundan gebelerde sık kullanılmaz.[2,37] MRPA'nın gebelerde PE tanısındaki etkinliği açısından yeterince çalışma yoktur.[1] Obstetrik PE tanısı için önerilen algoritma Tablo 4'te belirtildi.[1] PE şüphesi olan gebe veya lohusa öncelikli olarak hemodinamisi ve durumunun ağırlığı yönünden klinik, kan gazları, EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil ve oksijenizasyonu yeterli (oksijen satürasyonu >%80) olan olgularda tanısal yöntemlere başlanmalıdır. Ağır durumda olan olgularda ise öncelikli olarak antikoagülan tedavisine başlandıktan sonra tanısal yöntemler uygulanmalıdır.[37,38] Akciğer grafisi (<0.01 rad), V/Q sintigrafisi (0.007–0.031 rad) ve CTPA (0.013 rad) hepsinin birlikte kullanımında fetusun alacağı radyasyon dozu 0.5 rad'ın altındadır ve fetusa zararlı olabilecek sınır değer 5 rad olarak kabul edilmektedir.[1]

Tablo 4 • Obstetrik pulmoner emboli tanısı için önerilen algoritma



CUS: kompresyon ultrasonografisi, DAG: Direkt akciğer grafisi, V/Q: Ventilasyon perfüzyon sitigrafisi, CTPA: Kompütarize tomografik pulmoner anjiografi, TKdeğil: tanı koydurucu değil

Obstetrik Venöz Tromboemboli Proflaksisi

Obstetrik VTE proflaksisi başka bir deyiş ile tromboproflaksi, gebelik ve lohusalık döneminde tromboz oluşumunu önlemeye yönelik uygulamalardır. Obstetrik VTE proflaksisi üç farklı şekilde ele alınabilir; tromboz açısından riskli olan kadınlarda gebelik ve lohusalık döneminde proflaktik antikoagülan kullanımı, postpartum tromboproflaksi ve gebelikte özel koşullarda proflaksi.

Tromboz proflaksisi mekanik metodlar veya antikoagülan ilaçlar kullanılarak yapılabilir.[39] Mekanik yöntemler erken mobilizasyon, varis çorapları ve bacağa uygulanan aralıklı basınçlı kompresyon uygulamalarıdır.[40] Mekanik yöntemlerin ortak amacı alt ekstremitelerdeki venöz stazı önlemektir. Mekanik yöntemlerin kanama riskinde artma gibi yan etkileri yoktur. Mekanik yöntemlerin genel cerrahi hastalarında DVT riskini 2/3 oranında azalttığı bildirilmektedir.[41] Aralıklı basınçlı kompresyon uygulamaları gebelikte proflaktik amaçlı yaygın olarak kullanılmadığından etkinliklerine yönelik yeterli veri yoktur.[39] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sezaryen operasyonu olan bütün kadınlarda perioperatif veya postoperatif dönemde basınçlı kompresyon aletleri ile mekanik tromboz profilaksisini önermektedir.[42] Elastik varis çoraplarının da sezaryen operasyonu olan bütün kadınlarda perioperatif veya postoperatif dönemde kullanılmasında yarar vardır.[1,40]

– Antikoagülanlar

Antikoagulan ilaçlar, unfraksiyone heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), oral etkili sentetik heparinler (Fondaparinux) ve vit K antagonisti olan warfarindir.[1] Vitamin K antagonistleri plasentadan geçerler, teratojenik ilaçlardır, gebelik kaybı, fetal kanama ve nörogelişimsel bozukluklara neden olabilirler ve dolayısıyla gebelikte kullanımları kontraendikedir.[2] Heparinler (unfraksiyone ve LMWH) subkutan veya intravenöz yol ile kullanılırlar, oral yoldan etkili değillerdir.[1] Plasentadan geçemedikleri için fetusta teratojenik etkiye ve kanamaya neden olmazlar.[43] Süte de çok az oranda geçebildiklerinden emzirme döneminde de güvenle kullanılabilirler.[43] UFH moleküler ağırlıkları 5000 ile 30.000 Da arasında değişen 5 ile 35 farklı polisakkaridin oluşturduğu bir karışımıdır.[44] Heparin doğal antikoagülan olan antitrombin III'e (AT III) bağlanarak etkili olur. AT III trombini bloke eder ve fibrinojenin fibrine dönüşümünü engelleyerek antikoagülan etki gösterir. Heparin bağlandığı AT III'de yapısal değişikliğe neden olarak ATIII'ün faktor IIa ve Xa ya karşı olan aktivitesini 1000 kat artırır, ayrıca faktor IXa ve XIa'yı da inhibe eder.[44] UFH yarılanma ömrü 1.5 saattir, vücutta değişik proteinlere bağlandığından farmokokinetiği bireysel değişkenlikler gösterir ve öngörülebilir değildir.[23,45] Doz ayarlaması aPTT zamanı ölçülerek yapılır.[23] LMWH, unfraksiyone heparinden kimyasal veya enzimatik olarak daha düşük moleküler ağırlıklı (4400 to 6500 Da) parçacıkların elde edilmesi ile oluşturulur.[44] LMWH AT III'ün özellikle faktör Xa'ya karşı olan aktivitesini arttırır, yarılanma ömrü 4 saattir ve daha stabil bir farmakokinetiği vardır.[44,45] Etkinliği anti-Xa monitorizasyonu ile değerlendirilebilir, ancak UFH gibi etkinliğinin takibine gerek yoktur.[43] LMWH böbreklerden

atılır, UFH ise böbrek ve karaciğer yoluyla elimine edilir, böbrek yetmezliği olan kişilerde UFH tercih edilmelidir.[39] UFH'nin etkisi protamin sülfat kullanılarak hızla engellenebilir, LMWH'lerin etkisi ise protamin sülfat ile kısmen ve daha uzun sürede geriye döndürülebilir.[39]

Heparinlerin uygulama alanlarında alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, osteoporoz ve kanama riskleri vardır.[1] Heparin kullanımına bağlı alerjik cilt reaksiyonları oluşma sıklığı %1.8 (%95 CI 1.34 - 2.37) oranında bildirilmektedir.[46] Heparin nedenli trombositopeni (HIT) heparine karşı oluşan antikorların trombositleri aktive etmesi neticesinde oluşur ve UFH kullananlarda sıklığı %1-5 oranında bildirilmektedir.[23] LMWH kullananlarda HIT oranı çok düşüktür, 2777 LMWH tromboproflaksisi uygulanan gebeliğin sistematik derlemesinde HIT olgusuna rastlanmamıştır.[46] LMWH tedavisi alan kişilerde rutin trombosit takibi önerilmemektedir, UFH kullanalarda ise trombosit takibi yapılmalıdır.[23] Uzun süreli heparin kullanan kişilerde oetoporoz gelişir, gebelerde heparin kaynaklı osteoporoz sıklığı %2-5 oranında bildirilmektedir.[43] Uzun süreli LMWH kullanan gebelerde osteoporoza bağlı kemik kırığı oranı yapılan meta-analizde %0.04 (%95% CI 0.01-0.2) olarak belirlendi.[46] Aynı meta-analizde, gebelikte LMWH kullanımına bağlı antepartum kanama, postpartum kanama ve insizyonda hematom oranları sırasıyla %0.43, %0.94 ve %0.61 olarak bildirildi.[45] LMWH uygulamasının doğum veya elektif sezaryenden 12-24 saat önce kesilmesi ve vaginal doğumdan 4-6, sezaryenden ise 6-12 saat sonra tekrar başlanması önerilmektedir.[1,23] LMWH'ler uzun yarılanma ömürleri, daha öngörülebilir farmokinetikleri, doz ayarlaması ve takibi gerekmemesi ve UFH'ler ile benzer tedavi edici etkiye sahip olmaları nedenleriyle gebelikte proflaksi ve tedavide tercih edilen antikoagülanlardır.[23,47] LMWH'lerin ve UFH'nin proflaktik, intermediyer ve tedavi edici dozları Tablo 5'te belirtildi.[39] Proflaktik doz proflaktik amaçla uygulanan dozu, intermediyer doz profilaktik amaçla kullanılan antikoagülan dozunun gebelikte kilo alımı nedeniyle veya ilave risk durumlarında (hareketsizlik vb) arttırılması gereken dozu, tedavi edici doz ise VTE tanısı koyulan kişilerde tedavi amacıyla uygulanan dozu tanımlamaktadır.

Yeni nesil antikoagülanlar sentetik olarak üretilen, oral yol ile etkili direkt trombin ve faktör Xa inhibitörleridir.[48] Fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ve edoxaban bu ilaçlara örnektir. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban ve edoxaban plasentadan geçerler ve fetus üzerine etkileri bilinmemektedir.[48] Fondaparinux sentetik selektif faktör Xa inhibitörüdür ve heparine karşı alerjik cilt reaksiyonu veya HIT gelişen gebelerde kullanılabilir.[49] Fondaparinuxun plasentadan az oranda geçer, gebelikte kullanımına ait yeterli sayıda çalışma yoktur, yayınlanmış az sayıdaki olguda fetus ve anne açısından olumsuz sonuçlar gözlenmemiştir.[50]

Tablo 5 • Derin ven trombozu proflaksi ve tedavisinde LMWH doz şeması

LMWH	Proflaksi dozu	İntermedier	Tedavi edici doz
Enoxaparin (Clexane)	40mgTD	40mg BID	1mg/kg BID
Dalteparin (Fragmin)	5000 U TD	5000 U BID	200 U/kg TD
Nadroparin (Fraksiparine)	2850 U TD		170 U/kg TD
Tinzaparin (Innohep)	4500 U TD	10000 U TD	175 U/kg TD
UFH 1.trimester	5,000-7,500 U BID		250 U/kg BID
2. timester	7,500-10,000 U BID		
3.trimester	10,000 U BID		

LMWH:Düşük moleküler ağırlıklı heparin, UFH:Unfraksiyone heparin
TD: Günde tek doz, BID; Günde iki doz, U:ünite

Antenatal Proflaksi

ASH [20], RCOG[22], ACOG[42], American College of Chest Physicians (ACCP)[51] VTE açısından yüksek riskli olan bazı trombofililer ve geçirilmiş VTE öyküsü olan kadınlarda gebelik süresince ve doğum sonrası 4-6 hafta süreyle LMWH ile tromboprofilaksi önermektedir (Tablo 6). Gebelik öncesi birden fazla VTE öyküsü olan veya gebelik veya östrojen kullanımına bağlı olarak tromboz geçirmiş kadınlarda ante ve postnatal proflaksi önerilmektedir.[20,22,42,51] Gebelik öncesi 1 kere belirli bir faktöre bağlı olarak (travma gibi) VTE geçirenlerde ilave bir risk faktörü yoksa gebelikte proflaksi önerilmemektedir.[20,42] Gebelik öncesi antikoagülan kullanan kadınlar gebeliklerinde de tedavi edici dozda antikoagülan kullanımına devam etmelidir. [20,22,42,51] Düşük risk grubunda trombofilisi olup (FVL, PGM heterozigot, protein S ve C eksikliği) ailevi veya kişisel tromboz öyküsü olamayan kadınlarda antenatal proflaksi önerilmemektedir. [20,22,42,51] Homozigot FVL veya PGM mutasyonu veya heterozigot iki mutasyonu birarada (compound mutasyon) olanlarda antenatal proflaksi önerilmektedir. [20,22,42]

Tablo 6 • Gebelikte derin ven trombozu proflaksisi için LMWH kullanımı

	ACCP 2012		ACOG 2011		RCOG 2015		ASH 2012	
	Ante	Post	Ante	Post	Ante	Post	Ante	Post
VTE kişisel öykü yok								
aile öyküsü yok								
Homozigot FVL/PGM	+	+	+	+	+	+	+	+
Heterozigot FVL/PGM	-	-	-	-	-	+	-	-
Heterozigot FVL+PGM	-	-	+	+	+	+	+	+
ATIII	-	-	+	+	-	+	-	-
Protein S /C	-	-	-	-	+	+	-	-
aile öyküsü var								
Homozigot FVL/PGM	+	+	+	+	+	+	+	+
Heterozigot FVL/PGM	+	+	-	-	-	+	-	+
Heterozigot FVL+PGM	+	+	+	+	+	+	+	+
ATIII	-	+	+	+	+	+	+	+
Protein S /C	-	+	-	-	+	+	-	+
VTE kişisel öyküsü var (DVT geçirmiş)								
>1 DVT öykü veya	+	+	+	+	+	+	+	+
1 gebeliğe bağlı DVT	+	+	+	+	+	+	+	+
Trombofili +	+	+	+	+	+	+	+	+

Postpartum Proflaksi

Postpartum dönemde LMWH ile tromboz proflaksisi daha yaygın ve geniş endikasyonlar ile uygulanmaktadır. Bunun da nedeni postpartum dönemde günlük ortalama VTE riskinin antenatal döneme göre daha yüksek olması ve profilaksi süresinin daha kısa olmasıdır.[39] Sezaryen ile doğum da postpartum VTE riskini arttıran bir faktördür.[22] Postpartum dönemde erken mobilizasyon ve elastik varis çorabı giyilmesi yaygın olarak kullanılan mekanik önlemlerdir. Profilaktik heparin kulllanımı için de kılavuzlar, ülkeler ve kurumlar risk belirleme metodları geliştirerek, risk puanlarına göre de profilaksi önerilerinde bulunmaktadır. Gebelik öncesi oral antikoagülan kullanan kişilerde postpartum veya postoperatif 1. günde tekrar kumadin kullanımına başlanabilir veya 5. güne kadar beklenebilir.[1] Ancak kumadin kullanımına bağlı olarak geçici paradoksal APC veya faktor VIII direnci oluşacağından, 5 gün süreyle kumadin ile birlikte heparin de verilmeli ve INR'nin terapotik düzeyi olan 2-3 katına çıktığı teyit edilmelidir.[1]

Obstetrik Venöz Tromboemboli Tedavisi

Akut DVT olan gebelerde bacak elevasyona alınmalı ve kompresyon bandajı uygulanmalıdır.[52] En uygun zamanda bandaj ve daha sonra bacaktaki şişlik azalınca da elastik varis çorabı giydirilerek hareketliliği sağlanmalıdır.[52] Varis çorabı ile kompresyon tedavisi 2 yıl devam ettirilen olgularda posttrombotik sendromun %40-50 oranında azaldığı gösterilmiştir.[53]

Gebelikte DVT tanısı alan olgulara tedevi edici dozda antikoagülan tedavisine başlanmalı ve doğum sonrası da en az 6 hafta devam edilmelidir.[1] Gebelik süresince UFH veya LMWH tedavi edici dozda kullanılır, doğum sonrası istenirse kumadine geçilebilir. Gebe olmayan 9587 kişiyi içeren metan-analizde LMWH'in UFH'ye kıyasla daha az trombotik komplikasyona (%3.6% vs %5.3; OR= 0.70; %95 CI, 0.57 -8.5), trombozda daha fazla küçülmeye (%53 vs %45; OR = 0.69; %95 CI, 0.59 - 0.81), daha az majör kanamaya (%1.1 vs %1.9; OR = 0.58; %95 CI, 0.40 - 0.83) ve daha az ölüme (%4.3 vs % 5.8; OR = 0.77; %95 CI, 0.63 - 0.93) neden olduğu belirlendi.[54] Gebelikte de LMWH UFH'ye kıyasla daha az osteoporoz ve kanamaya neden olmaktadır.[46] Dolayısyla LMWH kullanım kolaylığı, etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle tercih edilen antikoagülan ilaçtır.[20,22,42,51] LMWH'lerin tedavi edici dozları Tablo 5'te belirtildi. Gebelikte heparin bağlayıcı protein düzeyleri ve sıvı dağılımındaki değişkenlikler nedeniyle tedavi edici amaçla LMWH dozunun ayarlanması için anti-Xa aktivitesi monitorizasyonunu önerenler olduğu gibi önermeyenler de vardır.[2,52] UFH'nin VTE tedavisi için önerilen başlangıç dozu 250 U /kg günde 2 kere sc'dır.[55] Tek enjeksiyonda 1.5ml üzerinde yapılmamalıdır, dolayısıyla yüksek doz gereksinimi olanlarda günde 3-4 enjeksiyon yapılabilir. Doz ayarlaması aPTT takibi ile yapılır, aPTT'nin 1.5-2.5 kat (60-80 s) arasında olması amaçlanır ve ilk dozdan 48 saat sonra aPTT'ye bakılmalıdır.[55]

Hemodinamik olarak stabil olan PE olgularına terapötik dozda antikoagülan tedavisine hemen başlanmalı ve DVT'de olduğu gibi devam edilmelidir.[56] Hemodinamik olarak bozuk ve ağır PE olan gebeler ölüm riski çok yüksek olan olgulardır ve acil multidisipliner yaklaşım gerektirir. Kardiyopulmoner destek, yüksek doz antikoagülasyon ve pulmoner dolaşımın reperfüzyonu tedavinin ana amaçlarıdır. İntravenöz UFH 80 U/kg başlangıç dozunu takiben 18 U/kg/saat infüzyona başlanır ve aPTT 4-6 saatte bir takip edilir.[56] Sistemik trombolizis, kateter ile intraarteriyel trombolitik infüzyonu, kateter ile embolektomi, cerrahi lobektomi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulanabilir.[56]

Kaynaklar

1- Merriam AA,Pettker CM (2021) Thromboembolic Disorders in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 972- 986

2- Leung A, Sottile P, Lockwood C (2019) Thromboembolic Disease in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 977- 990

3-Kotaska A (2018) Venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: an evidence-based analysis of Canadian and international guidelines .Thrombosis Journal, 16:25

4-McLintock C (2014) Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 28; 519–536

5-Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. (1999) Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol, 94:730–734.

6- McColl M, Ramsay J, Tait R, et al. (1997) Risk factors for pregnancy associatedvenous thromboembolism. Thromb Haemost, 78:1183–1188.

7- Liu N, Vigod SN,Farrugia MM et al (2018)Venous thromboembolism after induced abortion: a population-based, propensity-score-matched cohort study in Canada. Lancet Haematol, 5: e279–88

8- Abea K,Kuklina EV, Hooper C, Callaghan WM (2019) Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. Seminar Perinat, 43:200-204

9-Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM.(2017) Pregnancy related mortality in the United States, 2011-2013. Obstet Gynecol, 130:366–373

10-Knight M, Nair M, Tuffnell D et al (2017) on behalf ofMBRRACE-UK Saving Lives, ImprovingMothers' Care - Lessons Learned to InformMaternity Care From the UK and Ireland Confidential Enquiries Into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15. University of Oxford, National Perinatal Epidemiology Unit, Oxford.

11- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med, 350:2257–2264.

12- Macklon NC, Greer IA, Bowman AW (1997) An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 104:191, 1997.

13-Morrison R, Crawford J, MacPherson M, Heptinstall S(1985) Platelet behaviour in normal pregnancy, pregnancy complicated by essential hypertension and pregnancy-induced hypertension. Thromb Haemost, 54:607–11.

14-Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy GA (2021) Maternal Physiology. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 43- 67

15- Bremme K.(2003) Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol,16:153–168.

16- Ewins K , Ainle FN (2020) VTE risk assessment in pregnancy. Res Pract Thromb Haemost. 4:183–192.

17- Stella CL, Sibai BM (2006) Thrombophilia and Adverse Maternal- Perinatal Outcome. Clin Obstet Gynecol, 49; 850–860

18- Madazlı R (2017) Trombofili Taraması. In Rıza Madazlı(ed) Gebelikte Tarama ve Öngörü 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul p. 85-103

19-Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS (2007) Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. BMJ, 443:1318-21

20-Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv, 2:3317–59.

21-Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. (2016) Hereditary risk factors forthrombophilia and probability of venous thromboembolism duringpregnancy and the puerperium. Blood, 128:2343–9.

22-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015) Green-topGuideline No. 37a. Reducing the Risk ofThrombosis andEmbolism During Pregnancy and the Puerperium. London: RCOG; 2015.

23- Lamonta MC, McDermott C, Thomson AJ, Greerd IA (2019) United Kingdom recommendations for obstetricvenous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale. Seminar Perinat, 43:222-228

24-Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, et al.(2014) Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. PLoSOne, 2014;9(5):e96495.

25-Rybstein MD, DeSancho MT (2019) Risk Factors for and Clinical Management of Venous Thromboembolism During Pregnancy. Clin Adv Hematol Oncol, 17:396-404

26-Sandler D, Martin J, Duncan J, et al.(1984) Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with x-ray venogram. Lancet, 8405:716–719.

27- Chan WS, Lee A, Spencer FA et al (2009) "Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field?", Annals of Internal Medicine, 21;151:85–92

28- Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J.(2005) D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. Clin Chem, 51:825–829.

29- Chan WS, Chunilal S, Lee A et al (2007) A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy, Ann Intern Med, 147: 165–170

30- Chan WS (2018) Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy Thrombosis Research, 163: 221–228

31- Malinowski AK (2018) Diagnostic approach to pulmonary embolism in pregnancy: are the winds of change upon us or is it deja vu all over again? Br J Haematol, 180: 625–627

32- Handal-Orefice RJ, Moroz LA (2019)Pulmonary embolism management in the critical care setting. Seminar Perinat, 43:205-212

33- Hunt BJ, Parmar K,1 Horspool K et al (2018) The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: Anobservational cohort study augmented with additional casesto determine the diagnostic utility of biomarkers for suspectedvenous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Br J Haematol, 180: 694–704

34-Leung AN, Bull TM, Jaeschke R et al (2011)An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med, 184:1200–8.

35- Mookadam F, Jiamsripong P, Goel R et al.(2010) Critical appraisal on the utility of echocardiography in the management of acute pulmonary embolism. Cardiol Rev, 18:29–37.

36- Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ et al (2009) Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CTangiography and lung scintigraphy. AJR Am J Roentegenol, 193:1223–1227.

37-Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis, (2016) Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis, VASA, 45:103–118.

38-Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. (2012) American Thoracic Societydocuments: an official American Thoracic Society/Society of ThoracicRadiology clinical practice guideline–Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Radiology, 262:635–646.

39- Kolettis D, Craigo S (2018) Thromboprophylaxis in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 45:389–402

40- Sanches SMV, Cerqueira MMB, Junqueira PL et al (2020) Thromboprophylaxis during the Pregnancy-Puerperal

Cycle - Literature Review . Rev Bras Ginecol Obstet, 42:218–227.

41- Amaragiri SV, Lees TA (2000) Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev(3):CD001484

42- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2011) Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol, 118:718–29.

43- Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S (2019) Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy.Blood Reviews, 33: 82–97

44- Fogerty AE (2017) Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. Curr Treat Options Cardio Med, 19: 76

45-Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O et al.(1986) Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. N Engl J Med, 315:1390.

46-Greer IA, NelsonPiercy C(2005) Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolismin pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 106:401–407.

47- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH et al (2007) Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol, 197:457.e1-457.e21.

48- Bates SM, Shannon M, Middeldorp S et al (2016) Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated-venous thromboembolism.Thromb Thrombolysis, 41:92–128

49-American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2011) Practice Bulletin no:123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol, 118:718–29.

50- Knol HM.(2010) Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. J Thromb Haemost, 8:1876–9.

51- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141(2 suppl):e691S-e736S.

52- Linnemann B, Seelbach-Goebel B, Heimerl S et al (2020) How Do We Treat Pregnancy-Related Venous Thromboembolism? Hämostaseologie, 40:54–63.

53-Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC et al (2018) IDEAL DVT investigators.Individualised versus standard duration of elastic compressiontherapy for prevention of post-thrombotic syndrome(IDEAL DVT): amulticentre, randomised, single-blind, allocationconcealed, non-inferiority trial. Lancet Haematol, 5: e25–e33

54-Erkens PM, Prins MH. (2010) Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versusadjusted dose unfractionated heparin forvenous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. (9):CD001100.

55-Fogerty AE (2018) Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. Curr Treat Options Cardio Med, 20: 69

56- Handal- Orefice RC (2019) Pulmonary embolism management in the critical care setting. Seminar Perinat, 43:205-212

BÖLÜM 8

ROMATİZMA HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Romatizma hastalıkları (RH) bağ dokusunun yaygın veya lokal enflamasyonu sonucu oluşan hastalıklardır. Enflamasyon başlıca iki türlü gelişir; çoğunlukla yaşlanmaya bağlı bağ dokudaki dejeneratif değişiklikler sonrası ve otoimmün veya metabolik anormallikler sonrası.[1] Bağ dokusu vücuttaki en yaygın dokudur ve diğer bütün organ ve dokular arasındaki bağlantı ve desteği sağlar. Kaslar, kan ve lenf damarları, sinirler gevşek bağ dokusu ile çevrilidir. Bağ doku, hücreler (fibroblast, retiküler hücreler vb) ve hücreler arası matriksten oluşur. Bağışıklık sistemine ait hücre ve mediyatörler de bağ doku içinde yaygın olarak bulunur. RH'de çoğunlukla eklem, kemik, kas ve yumuşak dokularda ağrı şikayeti vardır. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik ve cilt döküntülerinden böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede kas-iskelet sistemi dışında bulgular da eşlik edebilir. Yüzden fazla farklı tipte RH tanımlanmıştır.[1] Bu hastalıklar başlıca 6 gruba ayrılabilir [1]; 1-Bağ dokunun dejenerasyonuna bağlı (Osteoartrit, Dejeneratif disk hastalığı, Spinal stenoz, Osteoporoz), 2-Sistemik otoimmüniteye bağlı (Romatoid Artrit, Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, İnflamatuar miyopatiler (polimiyozit, dermatomiyozit), Sistemik skleroz) 3-Seronegetif spondiloartropatiler; Sıkı bağ dokusunu ilgilendiren ve otoantikorların olmadığı (Ankilozan spondilit, Psöriatik artrit, Enteropatik artrit). 4-Damarları ilgilendiren (Takayasu arteriti, Temporal arter vaskuliti, Behçet hastalığı). 5-Otoinflamatuar hastalıklar; Metabolik veya sitokin üretimindeki mutasyonlar sonucu oluşan (Still hastalığı, Crystal hastalığı). 6-Ağrı Semptomları (Tendonit/bursit, Adhesive kapsulit, Fibromiyalji).

Romatizma hastalıkları kadınlarda erkeklere kıyasla daha sıktır ve özellikle otoimmün kaynaklı olanlar doğurganlık yaşlarındaki kadınlarda gözlenir.[2] Dolayısıyla gebelik ve RH sık karşılaşılan bir durumdur. Gebelikte sık karşılaşılan RH ve özelikleri Tablo 1'de gösterildi. RH gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilerde bulunabilir, ayrıca gebelik de RH klinik seyri üzerine etkili olabilir. RH ve gebelik olguları multidisipliner yaklaşım ile bu konuda deneyimli romatolog ve kadın doğum hekimi tarafından birlikte takip edilmelidir. Çoğunlukla eklem tutulumu ön planda olan ve sistemik organ tutulumu olmayan romatoid artrit, spondiloartrit gibi hastalıklarda gebelik komplikasyonları düşüktür.[3,4] Buna karşılık çoklu otoantikor ve organ tutulumu olan SLE, antifosfolipid sendrom ve vaskülit gibi RH'de gebelik komplikasyonları yüksektir.[3,4]

Otoimmün RH'de otoantikorlar plasentaden geçerek fetusta da sorunlara yol açabilir. Otoimmün RH'de gözlenen otoantikorlar ve olumsuz etkileri Tablo 2'de belirtildi. Gebelikte bağışıklık sisteminde önemli değişiklikler olur. Genel anlamda, hücresel immünite baskılanır; T/ B hücre oranı azalır, süpresör T hücreleri artar, T helper 2 (Th2) sitokin profili baskın hale gelir, lenfosit/ monosit oranı azalır.[5] B hücre aktivitesi artar, immünglobülin sekresyonu ve kompleman seviyeleri ise yükselir.[5] İmmünglobülin üretimindeki artış, otoantikorların da artışına neden olarak anne ve fetusta olumsuz sonuçlara yol açabilir.[4] Gebeliğe bağlı bağışıklık sisteminde oluşan değişiklikler otoimmün bağ doku hastalıklarının seyri üzerine de etki eder; SLE gibi Th2-dominant hastalıklarda atak riski artarken, romotoid artrit gibi T helper 1 (Th1)-dominant hastalıklarda ise semptomlarda azalma gözlenir.[6]

Tablo 1 • Gebelikte sık karşılaşılan romatizmal hastalıklar ve özelikleri

Hastalık	Epidemiyoloji	Otoantikor	Gebeliğin Hastalığa Etkisi	Gebeliğe Etki
Sistemik Lupus Eritematozus	40-200*	+	%13-65 alevlenme 15-45yaş	Risk artış Olumsuz
Antifosfolipid Sendrom	15-60yaş	+		Risk artış Olumsuz
Romotoid Artrit	%0.1-1	+ 35-75yaş	%40-60 iyileşme	Anlamlı etki yok
Sistemik Skleroz	1-2*	+ 30-50yaş	Etkisiz/Artış	Risk artış Olumsuz
Sjögren Sendromu	%0.1-4.8 40'lı yaş	+	Etkisiz	Neonatal KKB
Vaskülit		+	Etkisiz/Artış	Risk artış Olumsuz

*100 000 kişide

KKB: Komplet kalp blok

Tablo 2 • Otoimmün romatizmal hastalıklarda gözlenen otoantikorlar ve olumsuz etkileri

	Lupus	Antifosfolipid Sendrom	Romatoid Artrit	Sistemik Skleroz	Sjögren Sendrom	Fetus ve Neonatal Etki
Antinuklear	++	++	+	++	++	
Anti-DNA	++	++		+	+	Olumsuz obstetrik ve perinatal sonuç
Anti-RNP	+		+/-	+/-	+/-	
Anti-Sm	+					
Anti-Ro/SSA	+		+/-	+/-	++	Lupus, KKB
Anti-La/SSB	+/-				+	Lupus, KKB
Anti-Jo 1						
Anti-Scl 70				+		
Anti-Ku				+		
Anti-PM-Scl				+		
Anti-sentromer				+		
Anti-CCP			++		++	
Romatoid faktör	+		++	+		
Antifosfolipid	++	++				Olumsuz obstetrik ve perinatal sonuç

KKB: Komplet kalp blok

Sistemik Lupus Eritematozus

SLE multisistemik otoimmün bir bağ doku hastalığıdır. Sıklığı 40-200/100,000 kişi arasında bildirilmektedir ve daha çok doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır.[7] Klinik bulguları cilt, kas-iskelet, hematolojik, kardiyopulmoner, renal ve santral sinir sistemini içeren geniş bir spektrum oluşturur. Lupus nefriti ve santral sinir sistemi tutulumu hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır. En sık semptomları yüzde kelebek tarzında lupus döküntüsü, artralji, halsizlik, iştahsızlık, ateş, Raynaud fenomeni ve alopesidir.[8] Klinik bulgular birbirini takip eden alevlenmeler ve remisyonlar gösterir. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) SLE tanı kriterlerini belirlemiştir.[9] Tanı için 17 kriterden en az 4 tanesinin (en az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriterin olması koşuluyla) veya biyopsi tanısı konmuş lupus nefriti, ANA (antinüklear) veya anti-double-stranded DNA (dsDNA) antikorun saptanması gerekmektedir. Hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel veya enfeksiyöz faktörler ve seks hormonlarının etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir.[8] Majör histokompatibilite kompleks, kompleman ve immün düzenleyici sistemleri ilgilendiren onlarca gen bozukluklarının SLE ile ilişkisi belirlenmiştir.[8] Bağışıklık sistemindeki bozukluk sonucu nükleer, sitoplazmik, hücre membranı ve dolaşımdaki soluble antijenlere karşı otoantikorlar oluşur. Oluşan otoantikorlar da tüm sistemleri ilgilendiren klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

– Gebeliğin Sistemik Lupus Eritematozus Üzerine Etkisi

Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler sonucu lenfositlerde Th1'den Th2 dominansına dönüşüm olur ve SLE gibi Th2 cevabı ön planda olan otoimmün hastalıklarda alevlenme beklenen bir sonuçtur.[6] Gerçekten de gebelik SLE üzerine olumsuz etkiye sahiptir ve gebelikte hastalık alevlenmeleri gözlenebilir. SLE'de gebelikte bildirilen alevlenme oranları %13 ile %65 arasında değişmektedir.[10,11] Kliniğimizde yapılan ve 65 SLE gebeyi içeren çalışmada gebelikte hastalığın alevlenme oranı %7.7 olarak belirlenmiştir.[12] Çok merkezli prospektif 385 SLE olan gebeyi içeren PROMISSE (Predictors of pregnancy outcome: biomarkers in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus) çalışmasında, gebelikte alevlenme oranı %24 olarak bildirilmiştir ve alevlenmelerin %20'si hafif-orta, %4'ü ise ağır olarak tanımlanmıştır.[13] Ağır alevlenmeler nefrit, plevrit, artrit, serebrit, miyozit, perikardit ve trombositopeni gibi hayatı tehdit eden durumlardır. [13] Aynı çalışmada alevlenmelerin (hafif, ağır birlikte) %59'u 24-36 hafta arasında, %41'i de 36 hafta sonrasında gerçekleşmiştir.[13] Alevlenme riski gebelik öncesi 6-12 aydan daha kısa süre içinde aktif hastalığı olan gebelerde daha yüksektir.[14] Dolayısıyla SLE olan kadınların hastalıkları remisyonda iken gebe kalmaları önerilmelidir.[7]

SLE'de klinik alevlenmelerin tanısını koymak oldukça zordur. Alevlenme bulguları genellikle lupusun gebelik öncesi etkilediği organlarda ortaya çıkmaktadır.[15] Gebeliğe bağlı değişiklikler veya preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile hastalığın alevlenmesinde ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulgular karışabilir. Dolayısıyla hastalık alevlenmelerinin belirlenmesi özel deneyim gerektirir ve bu konuyla ilgili skorlama sistemleri geliştirilmiştir (systemic lupus

erythematosus pregnancy disease activity index [SLEPDAI] ve lupus activity index in pregnancy [LAI-P]).[7] Bu skorlama sistemlerinden daha önemli olanı bu konuda deneyimli romatologun klinik değerlendirmesidir. Alevlenme genellikle halsizlik, artrit, artan lupus döküntüsü, lenfadenopati, trombositopeni, ateş ve proteinüri ile ortaya çıkar.[14] Anti-dsDNA titresindeki artış veya kompleman (C3 ve C4) seviyelerindeki düşüş SLE aktivasyonunu destekleyen bulgulardır.[16] Gebelikte ortaya çıkan hastalık aktivasyonunun gebelik sonuçları üzerine de olumsuz etkisi vardır. Fetal gelişim kısıtlılığı, fetal kayıp, neonatal asfiksi ve erken doğum oranları lupus alevlenmeleri olan gebelerde olmayanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır.[17]

Lupus Nefriti: SLE hastalarının yaklaşık yarısında böbrek tutulumu vardır.[18] Lupus nefriti tanısı hematüri, proteinüri ve idrar mikroskopisindeki bulgulardan şüphelenilse de kesin olarak böbrek biyopsisi ile koyulur. Stanhope ve ark[19] yaptıkları meta-analizde gebelikte lupus nefriti alevlenmesi oranlarının %1.5 ile %83 arasında değiştiği gösterildi. Lupus nefriti ve özellikle aktif hastalığı olan gebelerde preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, erken doğum ve hastalık alevlenmesi riskleri artar.[20,21] Gebelik öncesi lupus nefriti nedeniyle böbrek yetmezliği olan gebelerde olumsuz gebelik sonuçları daha da yükselir.[18] SLE kadınlarda gebelik öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve gebelik sürecinde de takibi gereklidir. Lupus nefriti olan gebelerde glomerüler filtrasyon hızındaki artışa bağlı olarak gebelikte proteinüri artabilir.[18] Gebelikte lupus nefriti aktivasyonu ile preeklampsinin ayırımı oldukça zordur, ayırımda kullanılabilecek kriterler Tablo 3'te belirtildi.[22]

Tablo 3 • Preeklampsi ve lupus nefriti ayırıcı tanısı

Bulgu	Preeklampsi	Lupus Nefrit
Hipertansiyon	+	+
Proteinüri	+	+
İdrar sedim eritrosit	Nadir	Sık
Karaciğer fonksiyon testleri	HELLP yüksek	Normal
Trombositopeni	HELLP var	Olabilir
Kompleman	Normal veya yüksek	Normal veya düşük
Anti-dsDNA	Negatif veya değişmez	Pozitif veya artar
Ürik asit	Yüksek	Normal

– Sistemik Lupus Eritematozus – Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Gebelik ve SLE olgularında, preeklampsi, sezaryen, erken doğum, tromboemboli ve postpartum enfeksiyon riski genel popülasyondan daha yüksektir.[22,23] Maternal mortalite oranı genel popülasyondaki maternal mortaliteden yaklaşık 20 kat daha yüksek ve başlıca ölüm nedenleri de nefrit, hastalık aktivasyonu, preeklampsi ve enfeksiyon olarak bildirilmiştir.[24] Bundhun ve ark'nın 11 çalışmayı içeren, 3395 SLE gebelik ve 526.383 normal kontrol gebeliği içeren meta-analizlerinde: sezaryen sıklığının (RR: 1.85, 95% CI: 1.63-2.10), preeklampsi riskinin (RR: 1.91, 95% CI: 1.44-2.53), erken doğum riskinin (RR: 3.05, 95% CI: 2.56-3.63), tromboemboli sıklığının (RR: 11.29, 95% CI: 6.05-21.07 ve postpartum enfeksiyon riskinin (RR: 4.35, 95% CI: 2.69-7.03) SLE gebeliklerde arttığını belirlediler.[23] Preeklampsi sıklığı genel popülasyonda %3-5 iken, SLE olgularında %8-15 arasında bildirilmektedir.[22] Dong ve ark'nın 10 çalışmayı ve 6389 SLE gebelik olgusunu içeren meta-analizlerinde: preeklampsi riskinin RR = 2.99 (95%CI = 2.31 - 3.88) kat arttığını saptadılar.[25] SLE gebeliklerde erken doğum riski de artmaktadır, Wei ve ark'nın 24 çalışmayı ve 3753 SLE gebelik olgusunu içeren meta-analizlerinde, erken doğum riskinin kontrol olgulara kıyasla RR = 2.05 (95%CI = 1.72–3.32) kat arttığını saptadılar. Aynı çalışmada erken doğum riski aktif SLE hastalığı olan olgularda inaktif olgulara kıyasla 2.98 (95% CI: 2.32–3.83); lupus nefriti olanlarda olmayanlara kıyasla 1.62 (95% CI: 1.35–1.95) ve aktif nefriti olanlarda aktivasyonu olmayanlara kıyasla 1.78 (95% CI: 1.17–2.70) kat arttığı belirlendi.[26] Hastalık aktivasyonu, lupus nefriti, antifosfolipid (aPL-Ak) ve antikardiyolipin (ACA-Ak) antikorlar varlığı SLE gebeliklerde maternal olumsuz sonuçlar üzerine etkili prognostik faktörlerdir.[7,22] Kliniğimizde yapılan çalışmada da uterin arter Doppler patolojisi, hastalık aktivasyonu ve lupus nefriti kötü prognostik faktörler olarak belirlendi.[12]

– Sistemik Lupus Eritematozus - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

SLE gebeliklerde abortus, fetal ve neonatal ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) oranları genel popülasyondan daha yüksektir.[10,12,18,27] Aktif hastalık, lupus nefriti ve aPL-Ak varlığı fetal ve neonatal komplikasyonlar üzerine olumsuz etkilere sahip faktörlerdir.[10,12,18,27] SLE gebeliklerde abortus oranlarının yıllar içinde azaldığı gözlenmektedir ve remisyonda olup otoantikorları negatif olan olgularda genel popülasyona benzer oranlar gözlenmektedir.[27] PROMISSE çalışmasında fetal ölüm oranı %4, neonatal ölüm oranı ise %1 olarak bildirilmiştir.[13] SLE gebeliklerde bildirilen FGK oranları %5 ile %23 arasında değişmektedir.[14] Bu oran PROMISSE[13] çalışmasında %8, bizim çalışmamızda[12] ise %18 olarak saptandı.

Neonatal lupus eritematozus, plasentadan geçen anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlarının yenidoğanda oluşturduğu otoimmün hastalık tablosudur.[18] Çoğunlukla erken neonatal dönemde gözlenen ve 1-2 ay devam eden ciltte plak şeklinde eritematöz döküntü olarak ortaya çıkar. Nadiren lökopeni, hemolitik anemi ve trombositopeni gibi hematolojik bulgular ve hepatosplenomegali eşlik edebilir.[18] Neonatal lupus oranı anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları pozitif olan SLE gebelerin %15-20'sinde saptanmaktadır.[27] Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları müspet

olan gebelerin %1-2'sinde ise fetuslarda komplet kalp bloğu gelişir.[18] Mevcut otoantikorlar kalp dokusunun ileti yollarında hasara yol açarak kalp bloğuna neden olur. Tanı sıklıkla 16-24 gebelik haftaları arasında koyulur, fetal kalp atımı 50-80 atım/dk olarak sürekli bradikardiktir.[18] Komplet kalp bloğunun mortalitesi yüksektir (%20-45 dolayında) ve tek tedavisi doğum sonrası kalp pili uygulamasıdır.[18] SLE gebelerde komplet kalp bloklu fetus öyküsü bir sonraki gebelikte bu riski %15-20'lere yükseltmektedir.[28] Komplet kalp bloğu tedavisinde glukokortikoid (dekzametazon), beta-mimetik (ritodrin, terbutalin) ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavilerinin etkinliği gösterilememiştir ancak denenebilir.[18] Hidroksiklorokinin'in (HCQ) anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları pozitif olan gebelerin fetuslarında komplet kalp bloğu riskini azalttığına yönelik çalışmalar vardır.[29] Buradan hareketle anti-Ro/SSA pozitif SLE gebelere 1. trimesterden itibaren proflaktik olarak HCQ başlanabilir. [18]

– Gebeliğin Yönetimi

SLE gebelikler anne ve fetus açısından riskli gebeliklerdir. İstenilen sonuçlara ulaşabilmek için bu konuda deneyimli kadın doğum ve romatizma doktorlarının multidisipliner yaklaşımı ile takip edilmeleri gerekir. The European League Against Rheumatism (EULAR) SLE gebeliklerin takibi için öneriler ortaya koymuştur.[30]

Gebelik Öncesi Danışma; Son derece önemlidir ve öykü, klinik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile hastalığın durumu ortaya koyulmalıdır. SLE aktivitesi ve ataklar sorgulanmalıdır, en az 6-12 aydır aktif atağı olmayan kadınların gebe kalmaları önerilmelidir. Lupus nefriti, hipertansiyon gibi ko-morbiditeler, tromboemboli öyküsü ve önceki gebelik sonuçları değerlendirilmelidir. Kan sayımı, idrar analizi, serum kreatinin, C3 ve C4 seviyesi, anti-dsDNA, antifosfolipid profili (lupus antikoagulan, antikardiyolipin ve anti-b2-GPI antikorlar) ve anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlara bakılmalıdır.[15] Gebelik öncesi danışma kullanılan ilaçların düzenlenmesine ve dozlarının ayarlanmasına da olanak sağlar. Uygun koşullarda gebe kalınması fetal ve maternal komplikasyon oranlarının azalmasını sağlayacaktır.[15]

Gebelik Takibi; Fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsi açısından uygun takip yapılmalıdır. Fetus gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Uterin arter Doppler değerlendirmesinde yarar vardır.[12] Laboratuvar olarak 6-8 haftada bir tam kan sayımı, idrar tahlili, idrarda protein, serum kreatinin, Anti-ds DNA, C3, C4 ve ürik asit bakılabilir.[22] Böbrek fonksiyonları ve hastalık aktivasyonu açısından da takip yapılmalıdır.

Tedavi ve İlaçlar; Tedavide amaç remisyonun devamını sağlamak, aktif hastalık durumunda ise alevlenmeyi tedavi etmektir. Hidroksiklorokinin (FDA C grubu) atak riskini azaltması, fetal ve neonatal sonuçlar üzerine olumlu etkisi olması ve fetusda komplet kalp bloğu gelişme riskini olası azaltması nedenleriyle kullanımı önerilmektedir.[10,22,31] Kortikosteroid olarak fetusa geçiş oranı az olduğundan prednizon ve prednizolon (FDA B grubu) tercih edilmektedir.[7] İmmünsüpresif ajanlar olarak azatioprin (FDA D grubu), tacrolimus (FDA C grubu) ve siklosporin (FDA C grubu) kullanılabilir.[7] Gebelere kalsiyum ve D vitamini desteği önerilmektedir.[15] Böbrek tutulu-

mu, hipertansiyonu, preeklampsi öyküsü ve uterin arter Doppler patolojisi olan olgularda düşük doz aspirin proflaksisi önerilmektedir.[7, 22,31]

Antifosfolipid Sendrom

Antifosfolipid sendrom (APS) sistemik otoimmün bir hastalıktır.[32] Sendromun klinik (2 ana grup) ve laboratuvar kısımları vardır. Klinik bulguların bir grubu vasküler (arteriyel, venöz veya kapiller) tromboz oluşumu ile ilgili sorunlardır. Tromboz vücudun herhangi bir damarını ilgilendiriyor olabilir (koroner, iliak, retina, serebral, mezenterik vb) ve buna bağlı olarak da farklı klinik tablolar (inme, anjina, trombotik pankreatit, barsak perforasyonu, derin ven trombozu, pulmoner emboli vb) ortaya çıkabilir. Diğeri ise kötü obstetrik sonuçlar ile ilgilidir ve ön planda plasenta yetmezliği ve tekrarlayan gebelik kayıpları vardır. Laboratuvar bulgular ise antifosfolipid (aPL) antikorların (antikardiyolipin(aCL), lupus antikoagulan (LA) ve anti β2-glikoprotein-1(ab2-GPI)) serum veya plazmada en az 12 hafta ara ile 2 ayrı ölçümde de pozitif tespit edilmesidir.[33] APS tanısı için en az 1 klinik ve 1 laboratuvar bulgunun birarada bulunması gerekir (Tablo 4).[33] APS "primer" veya diğer otoimmün hastalıklar (özellikle SLE), enfeksiyonlar, ilaçlar veya malignitelere bağlı "sekonder" olarak oluşabilir. Olguların yaklaşık %50-60'ı primer ve yaklaşık %40'ı SLE ile ilişkilidir.[34] Dolaşımında aPL antikor bulunan bireylerin az bir kısmında tromboza bağlı klinik tablolar ortaya çıkar, daha ön planda ortaya çıkan komplikasyonlar ise gebelik ile ilgili sorunlardır.[35] Antifosfolipid antikorlar implantasyonu engelleyebilir, erken gebelik kayıplarına yol açabilir, intrauterin fetal kayıp, FGK, preeklampsi ve dekolman gibi gebelik patolojilerine yol açabilir.[32,34] Gebelik sorunları ile olan yakın ilişkisi nedeni ile APS bir gebelik sendromu olarak düşünülebilir ve "obstetrik antifosfolipid sendrom" olarak da adlandırılmaktadır.

Antifosfolipid antikorlar, negatif yüklü (anyonik) fosfolipidler ile ilişkiye giren otoantikorlardır. Başlıca anyonik fosfolipidler fosfotidilserin ve kardiyolipindir. Antifosfolipid antikorlar plazmada mevcut 'kofaktörler' yardımıyla negatif yüklü fosfolipidlere bağlanabilir.[36] En önemli ve APS'den başlıca sorumlu olan kofaktör B2-glikoprotein I veya diğer bir ismi ile apolipoprotein H'dir.[36] Normal koşullarda B2-glikoprotein I'in bağlandığı fosfatidilserin hücre membranın iç yüzeyinde bulunur. Hücre aktivasyonu, hasar veya apoptozis membranın iç yüzeyindeki fosfotidilserini dış yüzeye çıkararak dolaşımdaki B2-GPI'e bağlanmasını ve klinik tablonun ortaya çıkmasını sağlar.[36] Gebelik sırasında da farklılaşan trofoblastların yüzeyinde fosfotidilserin ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak da gebeliğin kendisi APS için uyarıcı bir faktör olmaktadır.[32] Trofoblastlarda ortaya çıkan fosfolipidler aPL antikorları için hedef oluşturur ve bu etkileşim de trofoblast hasarına ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.[37] Antifosfolipid antikorların trofoblast proliferasyonunu önlediği, sitotrofoblastların füzyonunu engelleyerek sinsityotrofoblast oluşumunu önlediği ve trofoblastların invaziv özellik kazanmalarını engellediği bildirilmiştir.[38,39,40]

Tablo 4 • Antifosfolipid sendrom tanısında kullanılan güncelleştirilmiş Sapporo sınıflaması

Klinik Kriterler	
1. Vasküler tromboz	Herhangi bir organda arteriyel, venöz veya kapiller tromboz
2. Gebelik Morbidite	10.gebelik haftası üzerinde nedeni bilinmeyen morfolojik olarak normal görünümlü gebelik kaybı (1 veya daha fazla) 34 gebelik haftası öncesinde ağır preeklampsi, eklampsi veya plasenta yetmezliği nedeniyle doğurtulmak zorunda kalınan gebelik (1 veya daha fazla) 10. gebelik haftasından önce nedeni belirlenemeyen 3 veya daha fazla düşük öyküsü
Laboratuvar Kriterler	
1. Antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması	
2. Lupus antikuagulan'ın en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması	
3. Anti-B2 GPI (B2 glikoprotein I) antikorların (Ig G veya IgM) en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması	
Tanı en az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriterin birarada bulunması ile koyulur	
Tanı en az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriterin birarada bulunması ile koyulur	

– Antifosfolipid Sendrom – Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

APS'li gebelerde tromboz riski ilave olarak %2-3 oranında artmaktadır.[41] Gebelikte derin ven trombozu olgularının %2-15'inde APS gözlenir.[8] APS'ye bağlı trombozlar her damarda ortaya çıkabilir, ve özellikle intrakranyal, hepatik ve intraabdomianal gibi atipik lokalizyonlardaki trombozlarda APS düşünülmelidir.[8] APS'de preeklampsi, HELLP sendromu, sezaryen ve erken doğum riskleri de artar.[41] Özellikle erken başlangıçlı, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditesi yüksek olan preeklampsi riski artmaktadır.[8] İki ayrı çalışmada, APS gebeliklerinin %10 ve %13.4'ünde preeklampsi geliştiği saptandı.[42,43] Erken başlangıçlı ağır preeklampsi olgularının ortalama %7.9'unda aPL antikor pozitif belirlenmiştir.[8] Erken başlangıçlı ağır preeklampsi ve FGK olgularında aPL antikorlara bakılmalıdır. APS olan hastaların yaklaşık %1'inden azında

oldukça yüksek mortaliye sahip katastrofik antifosfolipid sendrom (CAPS) gelişebilir.[44] Sendromun tanısı için kısa sürede (günler veya haftalar içinde) en az 3 farklı sistemi ilgilendiren organlarda trombozların oluşumu gerekir. Renal disfonksiyon (%70), ARDS veya pulmoner emboli (%66), cilt nekrozları (%66), serebral arteriyel veya venöz trombüslere bağlı koma veya ensefalopati (%60) ve miyokard infaktları (%53) majör klinik bulgulardır.[32] Intravenöz heparin, steroid ve plazmaferez önerilen tedavi seçenekleridir.

– Antifosfolipid Sendrom – Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Sağlıklı kadınların %0.2 ile 4'ünde aPL otoantikorlar mevcuttur.[45] Antifosfolipid antikora sahip gebelerin yaklaşık %15-20'sinde ise obstetrik komplikasyonlar gözlenir.[43] Antifosfolipid sendromu olan gebelerin yaklaşık %50-75'inde bir sonraki gebeliklerinde de olumsuz obstetrik sonuçlar tekrarlar.[43] Antifosfolipid sendromu olan 247 gebenin değerlendirildiği EUROAPS çalışmasının sonuçlarına göre; düşük, 10 hafta üzeri fetal kayıp ve FGK oranları sırasıyla %8.5, %13.7 ve %8 oranlarında belirlendi.[43] Çok merkezli bir çalışmada, 20 hafta üzeri fetal kayıpların %9.6'sında aPL antikorlar pozitif saptandı.[46] Nimes Obstetricians and Hematologists Antiphospholipid Syndrome (NOH-APS) çalışmasında, APS olan ve önceki gebeliğinde fetal kayıp öyküsü olan gebelerin %15.9'unun bir sonraki gebeliklerinde de tedaviye rağmen fetal kayıp olduğu bildirildi.[47] Ayrıca aynı çalışmada, APS gebeliklerin %25'inde ağır preeklampsi, erken başlangıçlı FGK veya dekolman nedeniyle erken doğum gerçekleştirildiği belirlendi.[47]

– Gebeliğin Yönetimi

APS gebelikler anne ve fetus açısından riskli gebeliklerdir. Obstetrik komplikasyon oranları en yüksek RH'dir.[8] Tedavi edilmezlerse bir sonraki gebelikte de yüksek oranda olumsuz obstetrik sonuçlar tekrarlar. Gebelik yönetimindeki ana hedef düşük, fetal kayıp, preeklampsi ve plasenta yetmezliğine bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek veya yönetebilmektir.

Gebelik Öncesi Danışma; aPL antikor profilini çıkarmak gerekir. LAC veya üçlü otoantikor pozitifliği olan olgularda uygun tedaviye rağmen fetal kayıp, ağır preeklampsi veya FGK nedeniyle erken doğum olasılığının en iyimser tahminle 1/3 oranında olduğu anlatılmalıdır.[8] Az da olsa maternal tromboz riski açısından da bilgilendirilmelidir.

Gebelik Takibi; Fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsi açısından yakın takip yapılmalıdır. Fetus gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Olguların önemli bir kısmında gelişmesi beklenen ağır plasenta yetmezliğine bağlı gebelik komplikasyonlarının uygun yönetimi yapılmalıdır. APS gebeliklerin erken başlangıçlı preeklampsi ve FGK yönetiminin yapılabileceği merkezlerde takip edilmeleri daha uygun olacaktır.

Tedavi ve İlaçlar; APS'da canlı doğum oranlarını artırmak ve gebelik komplikasyonlarını azaltmak amacıyla tek veya kombine ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Uygulanan tedaviler sendromun otoimmün ve/veya trombotik özüne ve etkilerine yöneliktir. Tedavi seçenekleri düşük doz

aspirin (DDA), düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), plazma değişimi ve intravenöz immünoglobulin infüzyonu uygulamalarıdır.[8]

Önerilen tedaviler[31,48]

– aPL antikoru müsbet olup obstetrik ve trombotik APS bulguları olmayan gebelere proflaktik DDA (80-150 mg/g) tedavisi önerilmektedir.

– Tromboz öyküsü olan APS gebelere, gebelik süresince ve postpartum dönemde tedavi edici dozda LMWH (örn: enoksaparin 1 mg/kg cilt altı /12 saat) + DDA tedavisi önerilmektedir

– Obstetrik APS (Üç veya daha fazla düşük, fetal kayıp veya kötü obstetrik öyküsü (ağır preeklampsi vb) olan gebelere gebelik süresince ve postpartum 6-12 hafta süreyle proflaktik dozda LMWH (örn: enoksaparin 40 mg cilt altı / gün) + DDA tedavisi önerilmektedir. Tedaviye hidroksiklorokinin eklenmesini öneren yayınlar da vardır.[31]

Sjögren Sendromu

Sjögren sendrom (SS) kadın popülasyondaki prevelansı %0.1-4.8 olan ve çoğunlukla kırklı yaşlarda gözlenen otoimmün bir hastalıktır.[49] Hastalık primer veya SLE veya romatoid artrit gibi diğer bir bağ doku hastalığı ile ilişkili olarak sekonder olabilir. Tükürük ve göz yaşı bezlerindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak tükürük ve göz yaşı salgılarının azalması ile karakterizedir. Ekstraglandüler bulgular olarak, yorgunluk, eklem ve kas ağrıları, Raynaud fenomeni, disfaji, karaciğer, sinir sistemi ve böbrek bozuklukları ortaya çıkabilir.[18] Laboratuvar bulguları olarak, antinükleer antikorlar, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, kriyoglobulinler ve kompleman seviyelerinde düşüş mevcuttur.[50]

– Gebeliğin Sjögren Sendromu Üzerine Etkisi

Gebeliğin SS üzerine etkisi konusunda yeterli veri olmamakla birlikte, hastalığı arttırdığı yönünde görüşler mevcuttur.[49,51]

– Sjögren Sendromu - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Erken doğum ve sezaryen oranlarında anlamlı artış olduğuna yönelik yayınlar mevcuttur.[49,52,53]

– Sjögren Sendromu - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Spontan abortus ve FGK oranlarıın bir miktar arttığına yönelik yayınlar olmakla birlikte bu konuda yorumda bulunmak için yeterli veri yoktur.[49,53] SS'da asıl sorun mevcut otoantikorlar ve bunların fetus üzerine olumsuz etkisidir. SS kadınlarda %50-70 oranında anti-Ro/SSA ve %30-60 oranında anti-La/SSB antikorları vardır.[54] Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları fetusta neonatal lupus ve konjenital kalp bloğuna neden olabilir. Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları müspet olan gebelerin %1-2'sinde fetuslarda komplet kalp bloğu gelişir.[18] Komplet kalp bloğunun bir sonraki gebelikte tekrarlama riski ise %15-20'lere yükselmektedir.[28]

– Gebeliğin Yönetimi

SS gebeler özellikle fetusta gelişebilecek komplet kalp bloğu açısından riskli gebeliklerdir.

Gebelik Öncesi Danışma; Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB otoantikorlarına bakılmalı ve olası riskler açısından bilgi verilmeli

Gebelik Takibi; Fetal kalp bloğu açısından özellikle 16-20. gebelik haftaları arasında sık aralıklarla takip edilmelidir. Daha ileri haftalarda da uygun aralıklarla fetal kalp ritmi değerlendirilmelidir.

Tedavi ve İlaçlar; Komplet kalp bloğu tedavisinde glukokortikoid (dekzametazon ve betametazon), beta-mimetik (ritodrin, terbutalin) ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavilerinin etkinliği gösterilememiştir ancak denenebilir.[18] Hidroksiklorokininin anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları pozitif olan gebelerin fetuslarında komplet kalp bloğu riskini azalttığına yönelik çalışmalar vardır.[29]

Undiferansiye ve Mikst Bağ Dokusu Hastalığı

Undiferansiye (UCTD) ve mikst (MCTD) bağ doku hastalıkları otoimmün RH'dir. MCTD klinik bulguları SLE'ye benzerdir, UCTD ise otoantikor ve klinik bulguları ile otoimmün RH tanısı koyduran ancak spesifik olarak isimlendirilemeyen hastalıklardır.[55] Bu hastalıklarda otoantikorlara (ANA, aPL, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB) bakılmalı ve gebeliğin yönetimi otoantikor mevcudiyetine göre düzenlenmelidir.[55,56] Gebeliğin hastalıkları olumsuz etkileyebileceği ve hastalıkların da erken doğum, FGK ve fetal kalp bloğu gibi olumsuz gebelik sonuçlarını arttırabileceği yönünde veriler mevcuttur.[56] Çok merkezli 224 UCTD gebeyi içeren çalışmada düşük, fetal kayıp, FGK ve preeklampsi oranları sırasıyla %20.1, %0.9, %2.7 ve %4.9 oranlarında bildirilmiştir.[57]

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) 16-45 yaş grubundaki kadınlarda prevelansı %0.1-1 olan, orta ve küçük boy eklemlerin tutulduğu kronik otoimmün inflamatuar bir hastalıktır.[8] Çoğunlukla el ve ayak eklemlerinde simetrik poliartrit ve sabah sertliği ile ortaya çıkar ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte eklem deformiteleri ve cilt altında romatoid nodüller gelişebilir.[18] Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık da eşlik eder ve akciğerlerde (plevral effüzyon, plevrit, pulmoner nodüller) ve kalpte (perikardit, perikardiyal effüzyon, miyokardit, arterit) sorunlar da yaratabilir.[8,58] Laboratuvar bulguları olarak olguların %50-80'ninde citrullinated peptidlere (ACPA) ve IgG'nin Fc fraksiyonuna karşı oluşmuş (romatoid faktör [RF]) otoantikorlar vardır.[18] aPL, Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB otoantikorları da %30'lara varan oranlarda müspet saptanabilir.[59] Anemi, trombositoz, lökositoz, CRP ve sedimantasyon yüksekliği de sık gözlenir.[18]

– Gebeliğin Romatoid Artrit Üzerine Etkisi

Gebelik genel anlamda RA semptomlarında iyileşmeye neden olur. Jethwa ve ark. 10 çalışmayı içeren meta-analizlerinde hastalık aktivitesinin RA gebelerin %60'ında azaldığını ve %46.7'sinde ise postpartum dönemde alevlenme olduğunu belirlediler.[60] RF ve anti-ACPA otoantikorları negatif olan olgularda ve gebeliğin başında şikayetleri az olanlarda RA şikayetlerinde azalma oranları daha yüksektir.[61,62] RA gebelerin %10-29'unda ise özellikle 1.trimesterde olmak üzere semptomlarda alevlenmeler gözlenmektedir.[63] Alevlenmelerin başlıca nedeni kadınların gebelik nedeni ile mevcut tedavilerini bırakmalarıdır.

– Romatoid Artrit - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

RA ve gebelik olgularının obstetrik ve perinatal sonuçları genel popülasyondan çok farklı değildir. Erken doğum, sezaryen, ve preeklampsi riskleri hafifçe artmıştır.[8] Lin ve ark'nın çalışmasında, preeklampsi ve sezaryen için artan riskler sırasıyla, OR 2.22 (95%CI 1.59- 3.11) ve 1.19 (95%CI 1.07 - 1.31) olarak bildirildi.[64] RA'li gebelerde erken doğum riski de hafifçe artmakta ve %7-10 dolayında bildirilmektedir.[8,65]

– Romatoid Artrit - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Abortus, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite oranlarının hafifçe arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[8,64,66]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Hastalık aktivitesinin belirlenmesi, tedavinin düzenlenmesi ve anti-Ro/-La ve aPL antikorlara bakılması açısından önemlidir. Metotreksat (MTX) ve leflunomid (LFN) tedavileri gebe kalmadan 6 ay önce kesilmelidir.[58] Prekonsepsiyonel danışmanın gebelik sonuçlarını olumlu yönde ekilediği gösterilmiştir.[67]

Gebelik Takibi; Remisyonda olan gebelere rutin gebelik takibi yeterlidir. Aktif hastalığı olanların tedavileri romatolog tarafından düzenlenmeli ve erken doğum, preeklampsi ve FGK açısından daha yakın takip edilmelidir.[58]

Tedavi ve İlaçlar; Glukokortikosteroid (prednizon) tedavisi ön planda kullanılan tedavi yöntemidir. Uzun süreli kortizon tedavisi alan gebelere D-vitamini ve kalsiyum desteği verilmelidir.[18] Hidroksiklorokin ve sulfasalazin alternatif tedaviler olarak düşünülebilir.[18] Anti-tümör nekrozisfaktör alfa (TNF-α) tedavisi gerekiyorsa 1 ve 2. trimesterde kullanılabilir ancak plasentadan fetusa geçerek neonatal enfeksiyon riskini arttıracağından üçüncü trimesterde kullanılmamalıdır.[18,58] Metotreksat ve leflunomid gebelikte kullanılmamalıdır.

Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Sistemik skleroz (SS) çoğunlukla 30-50 yaş arası kadınlarda gözlenen, toplumdaki prevelansı 100,000 kişide 1-2 olan otoimmün bağ doku hastalığıdır.[8] En belirgin bulgusu, adının da ifade ettiği, cildin kalınlaşması ve sertleşmesidir. Histolojik olarak dermiste kollajen dokuda artış, hiyalinizasyon ve küçük damarlarda obliterasyon mevcuttur.[18] Küçük damarlarda intimada proliferasyon ve advensiyada fibrozis mevcuttur. Akciğerler, kalp, böbrek, gastrointestinal ve kas-iskelet sistemlerini tutan geniş bir spektrumda sistemik bulgular gözlenebilir. Sistemik bulgular viseral organlardaki progresif fibrozis ve damar patolojileriyle ilişkilidir. SS klinik olarak sınırlı ve yaygın SS olarak iki gruba ayrılır. Sınırlı olanda cilt lezyonları eller, ön kol ve nadiren yüz ve boyunda sınırlıdır. Sistemik bulgular daha hafiftir, Raynaud fenomeni, gastrointestinal şikayetler (disfaji) ve pulmoner arteryel patolojiler eşlik edebilir.[68] Yaygın formda cilt lezyonları tüm vücuda yayılmıştır ve sistemik organ hasarları daha belirgindir. Böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon başlıca ölüm nedenleridir.[68] SS'de pek çok otoantikor mevcuttur; ANA (%90-95), anti-sentromer (ACA), anti-topoizomeraz I (anti-topo I), anti-RNA polimeraz III (anti-RNA pol III) ve aPL (%14) antikorlar.[8]

– Gebeliğin Sistemik Skleroz Üzerine Etkisi

Gebelikte Raynaud fenomeni iyileşebilir, gastrointestinal şikayetler ise kötüleşebilir.[8] Gebeliğin hastalık üzerine etkisi daha çok SS'den etkilenen organ ve sistemlerin durumuna bağlıdır. Renal tutulum yoksa gebelikte renal kriz riskinin artmadığı düşünülmektedir.[68] Yeni yapılan bir meta-analizde gebelikte şikayetlerin kötüleşme veya yeni şikayet gelişme oranı %14.3 olarak bildirildi.[69]

– Sistemik Skleroz - Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Gebeliğin başlangıcında aktif klinik bulguları olmayan ve ciddi böbrek, kalp ve akciğer hasarı olmayan gebelerde maternal sonuçlar genel anlamda olumludur.[18] Blagojevic ve ark'nın 16 çalışmayı içeren meta-analizlerinde SS gebelerde erken doğum riskinin 2.4 kat (OR 2.4, 95% CI 1.14–4.86), preeklampsi riskinin 2.8 kat (OR 2.8, 95% CI 2.28–3.39) ve sezaryen oranının 2.3 (OR 2.3, 95% CI 1.37–3.8) kat arttığı bildirildi.[69] IMPRESS çalışmasında (Italian Multicentric Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis), erken doğum oranı SS gebelerde genel popülasyondan daha yüksek saptandı (%25 vs. %12; OR 2.53) ve 34 hafta öncesi doğum oranları da SS ve genel popülasyonda sırasıyla %10 ve %5 olarak bildirildi.[70] SS kadınların yaklaşık %50'sinde böbrek tutulumu vardır ve bu gebelerin %2-20'sinde renal kriz oluşur.[68] SS renal kriz bulguları malign hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, proteinüri ve mikranjiopatik hemalitik anemidir.[8] Renal kriz riskini artıran faktörler yaygın tutulum ve anti-RNA polimeraz III antikor varlığıdır.[71] Gebelikte renal kriz ile preeklampsiyi ayırt etmek çok zordur. Renal kriz tedavisinde anjiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri kullanılır. Fetus için zararlı olduğu bilinse de renal kriz olgularında maternal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için yüksek doz ACE inhibitör tedavisine başlanmalıdır.[68]

– Sistemik Skleroz - Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Blagojevic ve ark'nın 16 çalışmayı içeren meta-analizlerinde SS gebelerde düşük riskinin 1.6 kat (OR 1.6, 95% CI 1.22–2.22), FGK riskinin 3.2 kat (OR 3.2, 95% CI 2.21–4.53) ve düşük doğum ağırlığı riskinin 3.8 (OR 3.8, 95% CI 2.16–6.56) kat arttığı bildirildi.[69] Taraborelli ve ark'nın çalışmasında FGK oranı SS gebelerde ve genel popülasyonda sırasıyla %6 ve %1 olarak belirlendi.[70]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma; Gebelik öncesi danışma son derece önemlidir. Yaygın hastalığı olan, kardiyak, pulmoner ve böbrek tutulumu olan olgular yüksek riskli gruplardır. Pulmoner hipertansiyon, aktif renal hastalık ve böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu olan olguların gebe kalmamaları önerilebilir. Otoantikorlara bakılmalıdır.[72] Anti-DNA topoizomeraz I (anti–Scl-70) antikoru olanlar interstisyel akciğer hastalığı, anti-RNA pol III antikoru olanlar da renal kriz ve aPL antikorları olanlar kötü obstetrik sonuçla açısından risk taşır.[73]

Gebelik Takibi; Yakın antenatal takip önerilir. Preeklampsi, fetusun gelişimi ve iyilik hali yakından ve daha sık aralıklarla takip edilmelidir. Lokalize SS olan gebeler daha az riske sahiptir. İntrapartum dönemde yakından takip edilmelidir, özellikle organ tutulumu olan olgularda multidisipliner yaklaşım (anestezist, romatolog vb) ve peripartum yoğun bakım koşulları gerekebilir.[72] Damar yolu açılması zor olabilir, solunum yolu deformiteleri entübasyon zorluğuna, özofagus dismotilitesi ise aspirasyon riskinde artışa neden olabilir.[8]

Tedavi ve İlaçlar; Asetominofen hafif kas ve eklem ağrılarının tedavisi için kullanılır. Diltiazem ve fluoksetin Raynaud fenomeni, anti-asit ilaçlar da gastointestinal şikayetler için kullanılmaktadır. Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri kullanılır.[8]

Vaskülit

Sistemik vaskülitler heterojen bir grup oluşturan otoimmün inflamatuar damar hastalıklarıdır.[6] Damar duvarında lökosit infiltrasyonu, inflamatuar damar hasarına yol açarak kanama, tromboz ve damarın beslediği dokularda iskemi ve nekroza neden olur.[8] Etkilenen damarın büyüklüğüne bağlı olarak sistemik vaskülitler büyük, orta ve küçük damarların etkilendiği vaskülitler olarak sınıflandırılmaktadır. Gebelik ve sistemik vaskulit olguları nadirdir ve başlıca 4 tanesi ile karşılaşılır; Takayasu arteriti (TA), Behçet hastalığı (BH), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-ilişkili vaskülit ve poliartritis nodoza (PAN).[74]

Takayasu Arteriti: TA büyük damarları ve kollarını tutan (özellikle aorta) bir granülomatöz bir vaskülittir.[74] Daha çok 2. ve 3. dekatta görüldüğünden gebelikte en sık karşılaşılan sistemik vaskülittir.[74] Büyük damar inflamasyonu anevrizma oluşumuna, büyük damar stenozuna ve son-organ hasarına yol açar. Ateş, halsizlik, miyalji, akşam terlemeleri, sedimantasyon hızında ve CRP'de artış, anemi ve trombositoz bulguları gözlenebilir.[8] Hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum ve FGK riskleri TA gebeliklerde artar.[8,74] Abisror ve ark. 372 gebeyi içeren 15 çalışmayı dahil ettikleri literatür taramalarında, hipertansiyon, preeklampsi, FGK, fetal kayıp ve erken doğum oranlarını sırasıyla %45, %20, %15, %2.9 ve %18 olarak bildirdiler.[75] Gebeliğin hastalık bulgularını ağırlaştırmadığı kabul edilmektedir.[55] Ancak TA gebelerde %5'lere varabilecek oranlarda ölümcül maternal komplikasyonlar gelişebilir.[76] Ağır hipertansiyon, kalp yetmezliği, serobrovasküler kanama ve aort anevrizması rüptürü ciddi maternal komplikasyonlardır.[74] Gebelik boyunca kan basıncının sıkı kontrolü ve takibi gereklidir. Doğum ve uygulanacak rejyonel veya genel anestezi sırasında da kan basıncı değişkenliklerinin yakın kontrolü zorunludur.

Behçet Hastalığı: BH her boy damarı etkileyebilen tekrarlayan oral ve genital ülserler ile karakterize inflamatuar damar hastalığıdır.[74] Deri lezyonları, artrit, üveit, gastrointestinal ülserasyonlar ve tromboz gözlenebilen diğer bulgularıdır.[8] Hastalık semptomlarında gebelerin yaklaşık %30'unda alevlenme (çoğunlukla cilt ve gözde), %50'sinde iyileşme ve %10'unda değişiklik olmamaktadır.[6] BH ve gebelikte serebral ven, suprahepatik ven, inferior vena kava trombozları gibi maternal tromboembolik komplikasyonlar olgu bildirimleri şeklinde olsa da bildirilmiştir.[77] Gebelik öncesi tromboz öyküsü olanlar özellikle risk altındadır ve gebelik döneminde antikoagülan tedavi almalıdır. BH ve gebelik olgularının obstetrik ve perinatal sonuçları genel popülasyondan anlamlı olarak farklı değildir.[77,78]

ANCA- İlişkili Vaskülit (AAV): Küçük boy damarların otoimmün nekrozitan vaskülitidir.[8] Çoğunlukla solunum yolu, akciğerler, böbrekler ve periferik sinir sistemindeki damarları tutar.[3] Hastalığın gebelikte alevlenme oranı %40'larda bildirilmektedir.[74] Remisyonda ve gebelikte alevlenme olmayan olguların obstetrik ve perinatal sonuçları genel anlamda olumlu gözükmektedir.[6]Ancak aktif hastalığı olan veya gebelikte atak geçiren olgular maternal ve obstetrik sonuçlar açısından ciddi riskler taşır. Veltri ve ark 27 AVV gebelik ve aktif AVV bulgusu olan olguyu değerlendirdikleri literatür taramasında, 37 ve 34 gebelik haftası öncesi doğum oranlarını sırasıyla %73 ve %40, FGK oranını %5.9 ve preeklampsi oranın %29.4 olarak bildirdiler.[79] Aynı çalışmada, gebelerin %56'sında alveolar kanama, solunum, kalp ve böbrek yetmezliği, ektremite ve mezenterik iskemisi gibi ciddi maternal komplikasyonların geliştiği ve %7 oranında maternal mortalitenin olduğu belirlendi.[79] Dolayısıyla AVV olan kadınlarda gebelik anne ve fetus açısından ciddi riskler taşımaktadır.

Poliartritis Nodoza (PAN): Küçük ve orta boy damarların nekrotizan vaskülitidir. Kas-iskelet, gastrointestinal, böbrek ve nörolojik bulgular ile ortaya çıkar.[74] Gebelik öncesi remisyonda olan ve gebelikte de remisyonda devam eden ogularda gebelik sonuçları olumludur.[8,55] Ancak gebelikte tanı koyulan olguların sonuçları çok olumsuzdur ve maternal mortalitesi çok yüksektir.[8,74]

Diğer

Myozitis: İnflamatuar idiyopatik myopatiler (IIM) proksimal simetrik kas zayıflığı ve cilt bulguları ile karakterize otoimmün hastalıklardır (polimyozitis ve dermatomyozitis).[68] Obstetrik ve perinatal sonuçlar genel popülasyona benzerdir.[66, 80] Gebelik de hastalık seyri üzerine anlamlı bir etkide bulunmaz.[80]

Seronegatif spondiloartropatiler: Omurga ve eklemleri tutan ve romatoid faktörün negatif olduğu kronik inflamatuar hastalıklardır.[6] Başlıcaları ankilozan spondilit, reaktif artrit (Reiter sendromu) ve psöriatik artrittir. Obstetrik ve perinatal sonuçlar genel popülasyona benzerdir.[6, 55]

Antiromatizmal İlaçlar

Antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili detaylar Tablo 5'te belirtildi.

Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar: Aspirin, diğer nonsteroid antiiflamatuar ilaçlar (NSAID) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri artritlerde eklem ağrıları ve inflamasyonun tedavisinde ön planda kullanılan ilaçlardır.[81] Aspirin ve NSAID insanlarda teratojen olduğu gösterilmemiştir ve gebelikte ve emzirme döneminde kullanılabilirler.[8,31,81] Üçüncü trimesterde NSAID kullanımı fetusta duktus arteriosuzun erken kapanmasına ve oligohidramniosa neden olur ve bu nedenle 30. gebelik haftasından sonra kullanımı önerilmemektedir.[8,31,81] COX-2 inhibitörlerinin (celecoxib, gabapentin, pregabalin vb) gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından gebelikte kullanımları önerilmemektedir.[8,31,81] Ağrı kesici olarak kodein ve amitriptilin gebelikte kullanılabilir.[82]

Kortikosteroidler: Non-florine glukokortikoidler (prednizon, prednizolon, hidrokortizon, metilprednizon ve metilprednizolon) plasentada metabolize olduklarından çok az miktarda fetusa geçerler ve gebelikte güvenle kullanılabilirler.[8,31,83] Glukortikoidlerin uzun süreli kullanımı annede osteoporoz, gestasyonel diyabet ve adrenal supresyon riskini bir miktar artırır.[8] Günde 20 mg prednizon tedavisini 3 haftadan daha uzun süre alan gebelerde, doğum anında adrenal supresyonu önlemek için 50-100 mg iv hidrokortizon 8-12 saat arayla 2-3 doz "stress-doz" olarak önerenler vardır.[8] American College of Rheumatology Guideline ise stres-doz kortikosteroid tedavisini vaginal doğum sonrası önermemekte, sezaryen sonrası ise tercihe bırakmaktadır.[31]

Hidroksiklorokinin: Sıtma ilacı olan hidroksiklorokinin romatizmal hastalıklarda disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) olarak kullanılmaktadır. Hidroksiklorokinin SLE'de atak riskini azalttığı fetusta ise konjenital kalp bloğu riskinde azalma sağladığı bildirilmektedir.[8] Gebelikte ve emzirme döneminde kullanılabilir.[8,31,83]

Sulfasalazin: Sulfasalazin salisilat ve antibiyotik kombinasyonudur ve antiinflamatuar etkiye sahiptir.[8] Terotojenik etkiye sahip olduğu gösterilmemiştir, gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir.[8,31,81] Sulfasalazin tedavisi alan kadınlar gebelik planladıklarında 0.8mg/gün folik asit kullanmaları önerilmektedir.[8]

Tablo 5 • Antiromatizmal ilaçların gebelik ve emzirme döneminde kullanımı

İlaç	FDA sınıf	Gebelikte Kullanım	Emzirmede Kullanım
NSAID	B	Güvenli / <30 hafta >30 hafta fetusta duktus kapanma	Güvenli
Aspirin	B	Güvenli	Güvenli
COX-II inhibitör	C	?	?
Glukokortikoid	C	Güvenli	Güvenli
Hidroksiklorokinin	C	Güvenli	Güvenli
Sulfazalazin	B	Güvenli	Güvenli
Azatiopirin	D	Güvenli	?
Takrolimus	C	Güvenli	Güvenli
Siklosporin	C	Güvenli	?
Siklofosfamid	D	Kullanma, ?	Kullanma
Metotreksat	X	Kulanma	Kullanma
Leflunomid	X	Kulanma	Kullanma

A: Yeterli kontrollü çalışmalar fetusta risk göstermemiş
B: İnsanlarda fetusta risk gösterilmemiş. Hayvan deneylerinde risk gösterilmiş
C: Risk dışlanamaz. Yararı varsa gebelikte kullanılabilir. Yeterli insan verisi yok, hayvan çalışmaları tartışmalı
D: Fetus açısından riskli. Ancak tedavide yararı daha fazla ise kullanılabilir
X: Kontrendike, kullanılmamalı

Azatiopirin: İmmünsüprasif ajandır. FDA D grubunda olmasına karşın, mevcut veriler teratojenik etkisi olduğunu göstermemektedir.[8] İnsan plasentası azatiopirini aktif metaboliti olan 6-merkaptopurine çeviremez dolayısıyla biyolojik olarak aktif form fetusa geçemez.[8] Gebelikte immünsüpresif olarak kullanılabilir.[81] Süt ile yenidoğana geçebilir ve immünsüpresif etkide bulunabilir.[81]

Siklosporin: İmmünsüpresif ajandır. Teratojenik etkisi olduğu gösterilmemiştir ve gebelikte kullanılabilir.[8,81] Süt ile yenidoğana geçebilir ve immünsüpresif etkide bulunabilir.[81]

Takrolimus: Kalsinörin inhibitörü immünsüpresif ajandır. Teratojenik etkisi olduğu gösterilmemiştir ve gebelikte kullanılabilir.[83]

Siklofosfamid: Alkile edici ajandır, lupus nefrit ve vaskülit tedavisinde kullanılmaktadır.[8] Teratojenik etkiye sahiptir ve 1. trimesterde kullanılmamalıdır.[81] Ağır hastalığı olan olgularda çok gerekliyse 2. ve 3. trimesterde kullanılabilir.[81]

Metotreksat: Teratojenik etkiye sahiptir, gebelikte kullanılmamalıdır.[83] Gebelik öncesi kullananlar da gebe kalmadan 3 ay önce ilacı bırakmalıdır.[8]

Leflunomid: İnflamatuar artrit ve lupusun deri lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Teratojenik etkiye sahiptir ve gebelikte kullanılmamalıdır.[81]

İntravenöz immünglobulin: Gebelikte kullanılabilir.[81]

Hedeflenmiş DMARD; Küçük molleküllü inhibitörler olan apremilast, tofacitinib ve baricitinib gibi hedeflenmiş DMARD'lerin gebelikte kullanımı önerilmemektedir.[83]

Biyolojik DMARD: Biyolojikler rekombinant proteinlerdir. Monoklonal IgG1 antikorları veya IgG1'in Fc fraksiyonuna resoptör bloke edici proteinin bağlandığı antikorlardır.[83] Tümör nekrozis faktör-α inhibitörleri (etanercept, infliximab ve adalimumab) gebelikte en fazla kullanılmış ilaçlardır.[83] Bu ilaçların gebelikte kullanımına ait yeterli veri bulunmamakla birlikte, gebelikte kullanılabilecekleri bildirilmektedir.[84] Üçüncü trimesterde kullanımı ise fetusa geçerek yenidoğan dönemindeki aşılamalara olumsuz etkileri olabileceğinden önerilmemektedir.[8]

Romatizmal hastalıklarda önerilen tedavi şeması Tablo 6'da gösterildi.[82] SLE, romatoid artrit, sistemik skleroz ve Sjögren sendromunda anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB otoantikorlarına bakılması önerilmektedir.[31] RH'de prekonsepsiyonel danışma, uygun koşullarda gebe kalınması, uygun tedavi ve multidisipliner yaklaşım olumlu sonuçların elde edilmesi için gereklidir.

Tablo 6 • Romatizmal hastalıklarda tedavi şeması

	Tedavi	Orta derece alevlenme	Ağır alevlenme
SLE ve Otoimmün	Düşük doz aspirin	Azatiopirin	Yüksek doz glukokortikoid
Romatizmal Hast	Hidroksiklorokin Vit D Düşük doz glukokortikoid	Siklosporin Takrolimus Orta doz glukokortikoid	Siklofosfamid IVIG Plazma değişimi
RA ve İnflamatuar	Hidroksiklorokin	Düşük doz glukokortikoid	Yüksek doz glukokortikoid
Artritler	Sulfasalazin TNF inhibitör Vit D	Biyolojik DMARD	Siklosporin Takrolimus
Antifosfolipid Sendrom	Düşük doz aspirin LMWH Vit D	Tekrarlayan OAPS Hidroksiklorokin	CAPS Rituksimab IVIG Plazma değişimi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
RA: Romatoid artrit
OAPS: Obstetrik antifosfolipid sendrom
CAPS: Katastrofik antifosfolipid sendrom
LMWH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

Kaynaklar

1-Bykerk VP, Crow MK (2020) Approach to the patient with rheumatic disease. In Lee Goldman, Andrew I. Schafer (eds) Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set, 26th Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1668 1673

2- Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC (2009) Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun, 33:197–207

3- Davutoğlu EA, Ozel A,Yılmaz N, Madazli R (2017) Pregnancy outcome in 162 women with rheumatic diseases: experience of a university hospital in Turkey. Arch Gynecol Obstet, 296:1079–1084

4- Carolis S, Moresi S, Rizzo F et al. (2019) Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 60: 66-76

5- Andreoli L, García-Fernández A, Gerardi MC Tincani A (2019) The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. IMAJ, 21:464-470

6- Andreolia L, Gerardia MC, Fernandesb M et al (2019) Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. Autoimmun Rev, 18: 164–176

7- Pastore DEA, Costa ML, Parpinelli MA et al. (2018) Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus. Rev Bras Ginecol Obstet, 40:209-224

8- Sammaritano LR, Salmon JE, Branch DW (2019) Pregnancy and Rheumatic Diseases. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1192- 1207

9-Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 64:2677–2686

10- Lateef A, Petri M (2017) Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy Rheum Dis Clin N Am, 43: 215–226

11- Doria A, Tincani M, Lockshin MD (2008) Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology, 47:9–12

12- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al (2014) Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. Arch Gynecol Obstet, 289:49–53

13-Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al. (2015) Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. Ann Intern Med, 163:15363

14- Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ et al (2018) An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus Rheumatology, 57:1707-1720

15- Fischer-Betz R, Specker C (2017) Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Best Pract Res Cl Rheum,31: 397-414

16- Petri M(2020) Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 64: 24-30

17- Song YJ, Liu DZ, Liu JT, Zhao Y (2008) Predictors of maternal and fetal outcome in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 94 cases, Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 47: 1008-1011.

18- Benson AE, Branch D W (2021) Collagen Vascular Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 987- 1002

19-Stanhope TJ, White WM, Moder KG et al. (2012) Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol, 7:2089–2099

20- Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD et al. (2010) A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol, 5:2060–2068.

21-Moroni G, Doria A, Giglio E (2016) Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. J Autoimmunity, 74: 6-12

22- Sammaritano LR (2017) Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy. Annu Rev Med, 68:271–85

23- Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J Autoimmunity, 79 17-27

24- Ritchie J, Smyth A, Tower C et al. (2012). Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. Lupus, 21:534–41

25- Dong Y, Yuan F, Dai Z et al (2020) Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 39:319–325

26- Wei S, Lai K, Yang Z, K Zeng K (2017) Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Lupus, 26: 563–571

27-Carpenter JR, Branch D W (2018) Collagen Vascular Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 981- 996

28- Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. (1998) Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol, 31:1658–1666.

29- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. (2015) The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. Autoimmun Rev, 14:498–502.

30- Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. (2017) EULA Recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patientwith systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis, 76:476–485.

31-Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty CC et al (2020) American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol, 72:529-556

32-Pons-Estel GJ, Andreol L, Scanzi F et al (2017) The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of Autoimmunity, 76: 10-20

33-Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 4:295–306

34-Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL et al (2010)The implications of autoimmunity and pregnancy. J Autoimmun, 34: J287-J299

35-Chaturvedia S, McCraeb KR (2014) Recent advances in the antiphospholipid antibody Syndrome.Curr Opin Hematol, 21:371–379

36- Chamley LW (2002) Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. J Reprod Immunol, 57: 185–202

37-D'Ippolito S, Di Simone N, Di Nicuolo F, et al (2007) Antiphospholipid Antibodies: Effects on Trophoblast and Endothelial Cells. Am J Reprod Immunol, 58:150–158

38- Chamley LW, Duncalf A, Mitchell M et al. (1998) Action of anticardiolipin and antibodies to B-2 glycoprotein I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Lancet, 352:1037–1038.

39- Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE et al (2005) Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril, 83: 691–698.

40- Di Simone N, Meroni PL, de Papa N et al (2000) Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. Arthritis Rheum, 43:140–150

41-Gerardi MC, Fernandes MA, Tincani A, et al.(2018) Obstetric anti-phospholipid syndrome: state of the art. Curr Rheumatol Rep, 20: 59.

42-Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne- Lissalde G, et al. (2014) Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. Blood, 123:404–413.

43-Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Amelia Ruffatti A et al (2015) The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. Autoimmun Rev, 14: 387–395

44- Makatsariya A, Asherson RA, Bitsadze V et al. (2006) Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. Autoimmun Rev, 6: 89–93

45- Brock OC, Brohl AS, Obican SG (2015) Incidence, Pathophysiology, and Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Birth Defects Res C Embryo Today, 105:201–208

46- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al.(2013) Antiphospholipid antibodies in stillbirth. Obstet Gynecol, 122:1–18.

47- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. (2014) Comparative incidence ofpregnancy outcomes in treated obstetricantiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. Blood,123:404–413.

48-American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) Practice bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol, 120: 1514–1521

49- Gupta S, Gupta N (2017) Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. Perm J, 21:16-47

50-Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A et al. (2007) Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. Rheumatology, 46:1359-62.

51-Mutsukuru K, Nakamura H, Iwanaga N, et al (2007) Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with pericarditis during pregnancy. Intern Med, 46:1143–1147

52-Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. (2011) Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. Rheumatology, 50:1612-7

53- Upala S, Yong WC, Sanguankeo A (2016) Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis.Clin Rheumatol, 35:1949–1955

54-Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E et al. (2012) Sjögren's syndrome, the old and the new. Best Pract Res Clin Rheumatol, 26:105–17.

55- Sammaritano LR, Bermas BL (2017). Pregnancy and Rheumatic Diseases. In Gary S. Firestein, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, James R. O'Dell. (eds) Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Tenth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 572-586

56- Spinillo A, Benevent F, Caporali R et al. (2017) Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? Am J Reprod Immunol, 78:12762.

57- Radin M, Schreiber K; Cecchi1 C et al. (2020) A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution. Rheumatology, DOI: 10.1093/rheumatology/kez620

58- Littlejohn EA (2020) Pregnancy and rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 64: 52-58

59- Østensen M. (2017) Preconception Counseling. Rheum Dis Clin North Am, 43:189–199.

60-Jethwa H, Lam S, Smith C et al.(2019) Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy?A systematic review and meta-analysis. J Rheumatol, 46:245–50.

61deManYA, Bakker Jonges LE, Goorbergh CM et al. (2010)Women with rheumatoid arthritis negative for anticyclicitrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. Ann Rheum Dis, 69:420–3.

62-Ince-Askan H, Hazes JMW ,Dolhain R. (2017) Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy.Arthritis Care Res, 69:1297–303.

63- HTW Smeele, Dolhain RJEM (2019) Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis. Semin Arthrit Rheumat, 49: 32-35

64- Lin HC, Chen SF, Lin HC, et al. (2010) Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide populationbased study. Ann Rheum Dis, 69:715–717.

65-Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. (2010) Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med, 268:329–337.

66-Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. (2011) Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. Arthritis Rheumatol, 63:1534–1542.

67- Bortoluzzi A, Andreoli L, Scire CA (2020) Improved pregnancy outcome in patients with Rheumatoid Arthritis who followed an ideal clinical pathway. Arthritis Care Res, DOI: 10.1002/acr.24116

68- Munira S, Christopher-Stine L (2020) Pregnancy in myositis and scleroderma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 64:59-67

69- Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM et al (2019) Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol, 47:881-887

70-Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. (2012) Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. Arthritis Rheum, 64:1970-7.

71- Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. (2000) Gynaecologic history in systemic sclerosis. Clin Rheumatol, 19:184-7.

72-Sobanski V, Launay D, Depret S et al.(2016) Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients, Expert Rev Clinical Immunol, 12:1161-1173,

73-Steen VD. (2005) Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum, 35:35–42.

74-Machen L, Clowse MEB. (2017) Vasculitis and pregnancy. Rheum Dis Clin North Am, 43: 239-47.

75- Abisror N, MekinianA, Hachulla E et al (2020) Analysis of risk factors for complications and adverse obstetrical outcomes in women with Takayasu arteritis: a French retrospective study and literature review. Clin Rheumatol, doi: 10.1007/s10067-020-05024-4

76-Comarmond C, Mirault T, Biard L, et al. (2015) Takayasu arteritis and pregnancy. Arthritis Rheumatol, 67:3262–9.

77- Xu C, Bao S (2017) Behcet's disease and pregnancy—a case report and literature review Am J Reprod Immunol, 77: e12530

78-Doria A, Bajocchi G, Tonon M, et al. (2008) Pre-pregnancy counseling of patients with vasculitis. Rheumatology, 47:iii13–iii15

79- Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A et al (2018) De novo antineutrophil cytoplasmic antibodyassociated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. Clin Kidney J, 11: 659–666

80- Ryan SL, Bhattacharyya S (2019) Connective Tissue Disorders in Pregnancy. Neurol Clin, 37: 121–129

81- Bykerk VP, Haraoui B (2019) Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and leuflunomide. In Hochberg MC, Gravellese EM, Sılman AJ, Smolen JS (eds) Rheumatology: Seventh Edition, Elsevier Inc pp.499-509

82-Giles I, Yee CS, Gordon C (2019) Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. Nat Rev Rheumatol, 15: 391-402

83- Tosounidou S, Gordon C (2020) Medications in pregnancy and breastfeeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 64: 68-76

84-Kavanaugh A, Cush J, Ahmed M, et al. (2015) Proceedingsfrom the American College of RheumatologyReproductive Health Summit: themanagement of fertility, pregnancy, and lactationin women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. Arthritis Care Res, 67:313–325.

BÖLÜM 9

BÖBREK HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Didem KAYMAK, Prof. Dr. Rıza MADAZLI

Böbrekler gebelik sırasında belirgin anatomik, hemodinamik, tubuler ve endokrin değişikliklere uğrar. Böbrek uzunluğu yaklaşık 1 cm ve hacmi de %30 oranında artar ve doğum sonrası 6 ay içerisinde normale döner.[1] Progesteronun düz kas üzerindeki gevşetici etkisi ve büyüyen uterusun basısına bağlı olarak gebeliklerin %80'ninden fazlasında fizyolojik hidronefroz ve toplayıcı sistemde idrar birikimi olur.[1] İdrar birikimi gebelikte asemptomatik bakteriüri ve piyelonefrit riskini arttırır.[2] Kaliks ve üreterlerde dilatasyon görülme oranı ve derecesi sağ böbrekte sola oranla daha yüksektir.[2] Bu durum gebe uterusun sağa rotasyonu, iliak arter ile üreterin konumu ve sol tarafta sigmoid kolonun koruyucu etkisiyle açıklanabilir.[2] Gebe olmayan kadınlarda progesteron hidronefroza neden olmamakta ve progesteron veya östrojen seviyeleri ile böbreklerdeki kaliks dilatasyonu arasında belirgin bir ilişki de bulunmamaktadır.[3] Bu bulgulara göre gebelikte oluşan kaliks dilatasyonuna uterus basısı neden olmaktadır.

Gebelikte önemli hemodinamik değişiklikler olur. Kan hacmi ve kardiyak output artar, sistemik vasküler direnç ise düşer.[4] Nitrik oksit ve relaksin gibi sistemik vazodilatör seviyelerinde artış, anjiyotensin II gibi vazokonstriktörlere karşı da direnç artışı vardır.[4] Sistemik kan basıncında azalma olur.[4] Kardiyak output ve renal plazma akımındaki artış glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %50 oranında artışa, bu durum da hiperfiltrasyon ortamında serum kreatinin seviyelerinde fizyolojik azalmaya neden olur.[5] Gebelikte serum kreatinin düzeyleri 0,4 ila 0,6 mg/dLaralığındadır.[5] Gebelikte GFR, prostaglandin, progesteron ve atrial natriüretik faktördeki artış sodyum atılımında artışa, aldosteron, östrojen ve deoksikortikosteron miktarlarındaki artış ise sodyum emiliminde artışa neden olur.[6] Gebelikte sonuç olarak günlük 900 mg sodyum retansiyonu vardır.[6] Gebelik sırasında tubuler fonksiyonlarda da değişiklikler gözlenir. GFR'deki artış ve proksimal tubullerdeki reabsorbsiyonun azalmasına bağlı olarak ürik asit atılımı artar.[6] Serum ürik asit seviyeleri gebeliğin başlangıcında düşer, 22 ila 24 haftaları arasında 2 ila 3 mg/dL'ye ulaşır ve ardından kademeli olarak yükselerek normale erişir.[6] Plasenta ve fetus kaynaklı artan ürik asit üretimini dengelemek için ürik asit klirensindeki yükselişin gerekli olduğu düşünülmektedir.[7] Glukoz reabsorbsiyonunun büyük kısmı proksimal tubullerde geri kalanı ise toplayıcı tubullerde gerçekleşmektedir. Glukozüri glomerüllerden süzülen glukozun tübüler geri emilim kapasitesini aşması sonucu oluşur.[6] Davison ve Hytten glukozüri olmasına bakılmaksızın gebe

kadınlarda glukoz reabsorbsiyonunun azaldığını göstermiştir.[8] Hiperfiltrasyon ve glomerüler geçirgenlikteki değişiklikler sonucunda gebelikte idrarda protein atılımı artar ve sınır değeri 300 mg/gün olarak belirlenmiştir.[9] Gebelikte böbrekte aktif vitamin D, eritropoetin ve renin üretimi artar.[10] Gebelikte böbrekte gerçekleşen fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1 • Gebelikte böbrekteki fizyolojik değişiklikler

Anatomik ve yapısal değişiklikler
- Böbrek boyutu artar.
- Böbrek hacmi artar.
- Pelvikalikseal dilatasyon (sağ> sol)
- Hidronefroz (sağ> sol)
- Üriner staz

Hemodinamik değişikler
- Renal vasküler direnç azalır.
- Renal kan akımı artar (%80-85).
- Renal plazma akımı artar.

Glomerüler fonksiyon
- GFR artar (%50).
- Plazma kreatinin azalır.
- Proteinüri (<300 mg/gün).

Tubuler fonksiyon
- Renin anjiotensin aldosteron sistemine duyarlılık azalır.
- Sıvı emilimi artar.
- Plazma osmolalitesi düşer.
- Kalsiyum atılımı artar.
- Glukoz atılımı artar.
- Üre ve ürik asit atılımı artar.
- Bikarbonat atılımı artar.

Endokrin fonksiyon
- Nitrik oksit üretimi artar.
- Eritropoetin üretimi artar.
- Vitamin D üretimi artar. (aktif form)

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebe kadınlarda idrar yolu enfeksiyonları önemli bir sorundur ve klinisyenler için zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Üriner enfeksiyonlar üç farklı klinik formda görülebilir: asemptomatik bakteriüri, akut sistit ve piyelonefrit. Gebelikte ortaya çıkan üriner staz bakteri çoğalması ve enfeksiyon için elverişli koşullar yaratır.[11] İdrarda gebeliğe özgü biyokimyasal değişiklikler olması (daha yüksek miktarlarda glukoz ve aminoasitler) ve idrar pH'nın artması da enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir.[11]

Asemptomatik Bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri (ASB), üriner sistem enfeksiyonu semptomları olmaksızın, 2 ayrı orta idrar kültüründe, 1 ml idrarda aynı mikroorganizmaya ait 100.000'in üzerinde koloni üremesi olarak tanımlanmaktadır.[12] Gebelikte ASB prevalansı gebe olmayan kadınlara benzer oranlarda %2 ile %13 arasında değişmektedir.[13] Daha önce geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, orak hücre anemisi, üriner sistemin anatomik malformasyonları ve düşük sosyoekonomik seviye gebelikte ASB sıklığını arttıran faktörlerdir.[13] ASB'de saptanan patojenlerin çoğu gastrointestinal sistem ve vaginal floradan kaynaklanmaktadır ve en sık tespit edilen patojen %65-85 oranında Escherichia coli'dir (E.coli). [12] Sıklıkla saptanan diğer mikroorganizmalar, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, group B streptococcus ve diğer gram-pozitif koklardır.[12,14] Gebelikte ASB'nin etkili antimikrobiyal tedavisi ile piyelonefrit ve olumsuz fetal sonuçların önemli ölçüde azaldığına dair kanıtlar bulunduğundan birçok kılavuz gebelerde ASB taramasını önermektedir.[15] ACOG , Infectious Diseases Society of America (IDSA), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ve American Academy of Family Physicians (AAFP) gebelikte idrar kültürü ile ASB taramasını önermektedir[15,16,17,18,19]. İdrar kültürü, asemptomatik bakteriüri tanısı için en güvenilir testtir[16,17,19]. Kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde idrarda lökosit esteraz ve nitrit testleri ile de tarama yapılabilir, ancak bu testlerin sensitivite ve spesifitelerinin yeterince yüksek olmadığı bilinmelidir.[20]

Yapılan çalışmalarda, gebelikteki ASB'nin değişen böbrek fizyolojisi nedeniyle akut piyelonefrite ilerleme riskinin yüksek olduğu (%40) ve erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.[21,22] Ancak gebelikte ASB ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki tartışmalıdır. Smaill ve Vazquez yayınladıkları meta-analizde, ASB'de antibiyotik tedavisinin düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansını azaltmada etkili olduğunu, ancak erken doğum üzerine etkili olmadığını bildirdiler.[23] Prospektif olarak 25,844 gebeliğin değerlendirildiği Cardiff çalışmasında ASB'nin semptomatik idrar yolu enfeksiyonuna ilerlememesi durumunda erken doğumla ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.[24,25] Kanzemier ve ark'nın Hollanda'da yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, ASB saptanan 208 gebenin 5'inde (%2.4), ASB olmayan 4035 gebenin ise 24'ünde (% 0.6) akut piyelonefrit geliştiği bildirildi.[26] ASB gebelikte akut piyelonefrit gelişme riskini arttıran bir faktördür, ancak bu oranın eski yıllara ait çalışmalardaki kadar yüksek olmadığı düşünülmektedir.

Gebelikte ASB tedavisi kısa süreli, genellikle 3-7 gün, oral antibiyotik tedavisinden oluşur.[12,17,27] Tedavinin temel prensipleri Tablo 2'de gösterildi. İlk seçenek ilaç nitrofurantoindir.[28] İdrarda izole edilen E. Coli suşlarının (β-laktamaz üreten suşlar dahil) %90'ı nitrofurantoine karşı duyarlıdır.[29] Nitrofurantoinin teratojenik etkisiyle ilgili çalışmalar çelişkilidir. Crider ve ark. yaptığı çalışmada nitrofurantoin ve sulfonamidlerin multiple konjenital anomali ile ilişkisi olduğu gösterilse de, 2013 yılında yapılan popülasyon temelli kohort çalışmasında ilk trimesterde nitrofurantoin kullanımının malformasyonlar ile ilişkili olmadığı bildirildi.[30,31,32]

Tablo 2 • Gebelikte asemptomatik bakteriüri ve akut sistit tedavisi

	Asemptomatik bakteriüri	Akut sistit	FDA
Amoksisilin 500 mg oral, 8-12 saatte bir	3-7 gün	7 gün	B
Sefaleksin 500 mg oral, 12 saatte bir	3-7 gün	7 gün	B
Amoksisilin/Klavulonik asit 500 mg oral, 12 saatte bir	3-7 gün	7 gün	B
Nitrofurantoin 100 mg oral, 12 saatte bir	5-7 gün	7 gün	B
Sefuroksim 250 mg oral, 12 saatte bir	3-7 gün	7 gün	B
Trimetoprim sulfametaksazol 960 mg oral, 12 saate 1	5 gün	7 gün	C
Fosfomisin 3gr ,tek doz			B

Akut Sistit

Gebelikte sistit sıklığı %1-2 arasındadır.[10] Akut sistit bulguları suprapubik hassasiyet, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüridir. Tanı idrar kültüründe 100.000 koloni/ml üzerinde bakteri üremesi ve hastanın semptomatik olması ile koyulur. Tedavisi ASB ile aynıdır.

Akut Piyelonefrit

Akut piyelonefrit, bakteriüri, ateş ve kostovertebral açı hassasiyeti ile tanımlanan ciddi bir enfeksiyondur.[10] Maternal septisemi, pulmoner ödem, yoğun bakım ihtiyacı ve akut böbrek hasarına neden olabilir.[33,34] Akut piyelonefritin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur.[33,34] Çoğunlukla uterusun mekanik basısının ve idrar stazının arttığı 2-3. trimesterde görülür ve tanı idrar kültürü ile koyulur.[33]

Akut piyelonefrit olguları hastaneye yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Patojenin belirleneceği kültür sonucu çıkana kadar ampisillin + aminoglikozid veya sefalosporin ile ampirik tedaviye başlanır.[12] Parenteral tedavi sonrası 7-14 gün süre ile oral antibiyotik tedavisine devam edilir. Akut piyelonefrit atağı sonrası %6-8 oranında piyelonefrit nüksleri gözlenebilir.[12] Tekrarları önlemek amacıyla belirli aralıklarla idrar kültürü yapılması ve profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (örn. nitrofurantoin 50-100 mg veya sefaleksin 250-500 mg).[12] Akut piyelonefrit tanı ve tedavi protokolü Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3 • Gebelikte akut piyelonefrit tanı ve tedavisi

Tanı

- İdrar kültüründe üreme (orta idrarda ≥ 105 CFU/ml bakteri)

ve

- semptomlar (ateş > 38°C , lomber -iskelet ya da eklem ağrısı, bulantı/kusma. Dizüri/ poliüri var ya da yok)

Hafif ya da orta akut piyelonefrit tedavisi (48-72 saat)

- Gentamisin 5mg/kg iv 24 saatte bir + Ampisilin (veya amoksilin) 1 gr iv 4-6 saate bir

veya

- Sefazolin 1-2 gr iv 6-8 saatte bir

veya

- Seftriakson 1 gr iv 24 saatte bir

veya

- Sefotaksim 1gr iv 8 saatte bir

veya

- Sefepim 1 gr iv 24 saatte bir

veya

- Aztreonam 1 gr iv 8-12 saatte bir

2-3.gün sonrası oral tedavi (10 gün süreyle)

- Sefaleksin 500 mg oral 6 saatte bir

veya

- Trimetoprim 300 mg oral günde tek doz

Ağır akut piyelonefrit/immünsüpresyon/üriner staz varlığı (ilk 2-3 günlük parenteral tedavi)

- Tikarsilin-klavulonik asit 3.1 gr iv 6 saatte bir

veya

- Piperasilin-tazobaktam 3.375 gr iv 6 saatte bir

veya

- Meropenem 0.5 gr iv 8 saatte bir

veya

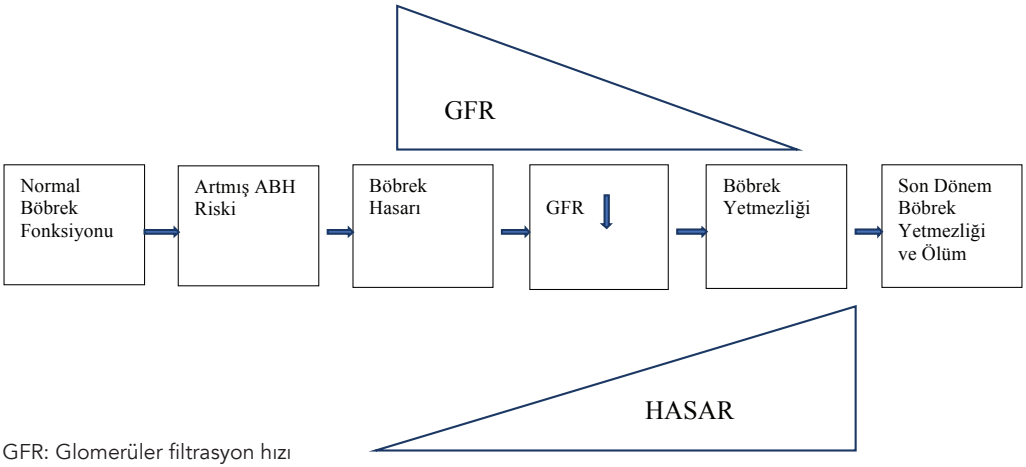
- Ertapenem 1 gr iv 24 saatte bir

veya

- Doripenem 1 gr iv 8 saatte bir

Akut Böbrek Hasarı

Böbrek fonksiyonlarında oluşan akut değişiklikler önceleri akut böbrek yetersizliği olarak isimlendirilirken son yıllarda akut böbrek hasarı veya akut böbrek hastalıkları ve bozuklukları olarak isimlendirilmektedir.[35] Böbrek fonksiyonları ancak belirli bir düzeye düştükten sonra serum kreatinin düzeyleri yükselir, dolayısıyla serum kreatinin düzeylerinin yükselmesinden daha önce böbrek hasarı mevcuttur (Şekil 1). Akut böbrek hasarı (ABH), böbrekte oluşan ani fonksiyon kaybına bağlı olarak üre ve diğer azotlu atık ürünlerin vücuttan atılamaması ve hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulmasıyla ortaya çıkan klinik tablodur.[35] ABH sıklığı yaşa ve klinik duruma göre farklılıklar göstermektedir, genel popülasyonda %1'in altında iken, hastanede yatan kişilerde %2-7, yoğun bakımda yatan hastalarda ise %5-30 arasında bildirilmektedir.[36] ABH, mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve mortalite altta yatan nedene bağlı olarak %5 ile 90 arasında geniş bir dağılım göstermektedir.[35,36] Gebelikle ilişkili akut böbrek hasarı gebelik, doğum veya postpartum dönemde meydana gelen akut böbrek hasarını tanımlamaktadır ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi yüksek bir patolojidir.[35,36] Gebelikle ilişkili ABH sıklığı gelişmekte olan ülkelerde %4-26, gelişmiş ülkelerde ise %1-2,8 arasında bildirilmektedir.[37,38] Son yıllarda gelişmiş ülkelerde de ileri anne yaşı, obezite, diyabet, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, sezaryen ile doğum ve kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklığındaki artışlara bağlı olarak ABH sıklığı da artmaktadır.[39] Dünya Sağlık Örgütü gebelikte ortaya çıkan ABH'ye bağlı maternal mortalite oranlarını gelişmiş ülkelerde 12/100,000, gelişmekte olan ülkelerde ise 239/100,000 olarak bildirmektedir.[40] Gebeliklerinde ABH geçiren kadınlarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalık, kronik hipertansiyon ve KBH riskleri de artmaktadır.[41,42]



GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
ABH: Akut böbrek hasarı

Şekil 1: Akut böbrek hasarı

- Akut Böbrek Hasarı -Tanım ve Evreleme

ABH değişik kılavuzlarda farklı şekillerde tanımlanmakta ve evrelenmektedir.[43,44,45] Bunların içinde en son ve klinik kullanımı en kolay olanı Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) kılavuzunun tanım ve evrelemesidir.[45] Bu kılavuza göre, ABH bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarına bağlı olarak tanımlamakta ve evrelenmektedir. ABH tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması gerekir ve kriterlerin ağırlığına göre de 3 evreye ayrılmaktadır (Tablo 4).[45]

– Serum kreatinin seviyesinde ≥0,3 mg/dl (26.4 μmol/l) artış veya
– 7 gün içerisinde bazal serum kreatinin seviyesinde ≥1,5 kat artış veya
– İdrar çıkışında azalma (6 saat boyunca idrar hacminin <0,5 ml/kg/saat olması)

Gebelikle ilişkili ABH olgularının büyük çoğunluğu evre 1'dir ve evre yükseldikçe böbrek olumsuzlukları ve maternal mortalite oranlarının arttığı bildirilmektedir.[46,47] Gebelikte akut böbrek hasarı tanısını koymak zordur. Gebeliğe özgü ABH için standart bir tanım ve evreleme bulunmamaktadır. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve GFR'deki artış serum kreatinin seviyesinde azalmaya neden olur.[48] Serum kreatinin seviyesindeki bu fizyolojik azalma, böbrek fonksiyonundaki erken veya hafif değişiklikleri maskeleyebilir, gebe kadınlarda serum kreatinin seviyesinde önemli bir artış olmadan GFR'de %30-40 oranında azalma olabilir.[48] ABH'yı belirlemeye yönelik serum kreatinin düzeyleri dışında biyobelirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Klinik yarar açısından umut vaat eden kan ve idrar biyobelirteçleri arasında neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1), ve cystatin C bulunmaktadır.[49] Ancak söz edilen biyobelirteçlerin gebelikteki değişimleri konusunda yeterli veri olmadığından klinik kullanımları tartışmalıdır. Özellikle hipertansif gebeliklerde, böbrek fonksiyonlarını ve hasarını belirlemek amacıyla klinik kullanımının yararını araştıran çalışmalar mevcuttur.[50,51]

Tablo 4 • Akut böbrek hasarı evrelemesi (KDIGO, 2012)

Evre	Serum kreatinin değeri	İdrar Çıkışı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat veya ≥0.3 mg/dl artış	6-12 saattir<0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥12 saattir<0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış veya Serum kreatinin >4.0 mg/dl veya Renal replasman tedavisi başlanması veya <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1.73 m2 azalma	≥24 saattir <0.3 ml/kg/saat veya ≥12 saattir anüri

- Akut Böbrek Hasarı- Etiyoloji

Gebe olmayan bireylerde olduğu gibi, gebelikle ilişkili ABH da prerenal, renal ve postrenal nedenlerden kaynaklanabilir (Tablo 5).[52] Gebelikle ilişkili ABH'nın en sık nedenleri preeklampsi/HELLP sendromu, atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), puerperal sepsis, gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) ve septik abortustur.[52] ABH'nın ortaya çıktığı gebelik haftası nedenin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Gebelikte en sık ABH nedeni olan preeklampsi ikinci ve üçüncü trimesterde, septik abort ise (özellikle gelişmekte olan ülkelerde) birinci trimesterde gözlenir.[47,48]

Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Gebelikte ve doğum sonrasında görülen ABH'nın en sık nedenlerinden biri hipovolemi nedeniyle böbrek perfüzyonunun azalmasıdır.[53] Renal kan akımının azalmasına bağlı olarak GFR azalır, glomerüller, böbrek tubulleri ve interstisyum sağlamdır. Prerenal ABH'da, GFR'deki azalma başta geri dönüşümlüdür, ancak süregen hipovolemi ve hipotansiyon iskemik akut tubuler nekroz (ATN) ve şiddetli olgularda akut kortikal nekroza (AKN) yol açabilir.[53] Ağır hipovolemi durumlarında ABY tanısını atlamamak amacıyla kan kreatinin düzeyinin ve saatlik idrar miktarının değerlendirilmesi gereklidir. Gebelik ve postpartum dönemde ağır hipovolemiye neden olan durumlar dehidratasyon, kusma, ishal ve özellikle kanamadır.[53] Antenatal kanamanın başlıca nedenleri ablasyo plasenta, plasenta previa ve uterin rüptürdür. Postpartum kanama nedenleri ise servikal ve vajinal yırtıklar ve özellikle uterin atonidir. Tedavide en kısa sürede kanama durudurulmalı ve yeterli sıvı replasmanı sağlanarak böbrek perfüzyonu korunmalıdır.[52,53] Sıvı elektolit dengesi ve böbrek fonksiyonları açısından yakın takip gereklidir.

Tablo 5 • Gebelikte akut böbrek hasarı etiyolojisi

Prerenal	Renal	Postrenal
Kanama	Akut tubuler nekroz	Üreteral obstrüksiyon (neoplazm,taş)
Hiperemezis gravidarum (Hipovolemi)	Trombotik mikroanjiopatiler	Mesane ve üreter yaralanması
Sepsis	HELLP sendromu	Mesane çıkış obstrüksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Hidronefroz (uterin kompresyon sonucu)
	Preeklampsi	
	Glomerulonefrit	

Renal Akut Böbrek Hasarı

Renal akut böbrek hasarı tubulus ve glomerüllerin zarar görmesidir. ATN, böbrek proksimal tubullerinde inflamasyon ve nekrotik hücre ölümüdür.[52,53] Renal iskeminin ağır veya süregen olduğu durumlarda ATN oluşur ve gebelikte özellikle kan transfüzyonu gerektiren ağır kanama sonrasında ortaya çıkar. Ayrıca sepsis ve nefrotoksik ajanlar da ATN'ye neden olabilir.[52,53] Hipovolemiye bağlı prerenal ABH'de, kreatinin düzeyi sıvı replasmanını takiben 48-72 saat içerisinde düzelir.[52,53] Sıvı replasmanına rağmen ABH klinik bulguları devam ediyor ise ATN düşünülmelidir.[53,54] Böbrek tubulus hasarı varsa, sodyum emilimi azalır, idrarda fraksiyonel sodyum atılımı (idrar Na konsantrasyonu x serum kretinin konsantrasyonu/serum Na konsantrasyonu x idrar kretinin konsantrasyonu x %100, FENa) artar.[55] Prerenal ABH'de FENa %1'den düşük, ATN de ise %2'den yüksektir.[53,55] Ayrıca ATN'de idrar sedimentinde çamurlu-granüler epitel hücreleri ve renal tubuler hücreler görülür.[53,55]

Akut kortikal nekroz, böbreğin interlobüler ve afferent arteriollerinde yaygın trombozlar ve kortekste düzensiz nekrozun görüldüğü, ancak medullanın korunduğu durumdur.[52] Gebelikte hiperkoagülabilitede artış, fibrinolitik aktivitede azalma ve kompleman ve renin-anjiyotensin sistemindeki aktivasyon kortikal nekroza eğilimi arttırır. Gebelikte hipovolemiye bağlı olarak gelişen böbrek iskemisi, tromboza yönelik artış ile birlikte AKN'ye yol açar. [47,48] Gebelikle ilişkili akut kortikal nekrozun en sık nedeni ablasyo plasentadır.[47,48,52] Ayrıca diğer ağır kanama nedenleri ve sepsis de AKN'ye yol açabilir.[52] AKN'nin mortalite ve morbiditesi yüksektir ve genellikle kalıcı böbrek hasarına yol açar.[56] AKN'nin klinik bulgusu oligo-anüri ve böbrek yetmezliğidir.[56] Kesin tanısı biyopsi ile koyulur. Renal ultrasonografi ve kontrastlı bilgisayar tomografi (BT) tanıda yardımcı olabilir. BT'de kontrast enjeksiyonu sonrasında hipodens subkapsüler böbrek korteksi gözlenir.[52,56] Tanıda gecikilirse ve uygun multidisipliner yaklaşım ve tedavi yapılmazsa maternal mortalite yüksektir.[48] Tedavisi erken dönemde diyalize başlamaktır ve etiyolojiye yönelik uygun tedavisi de yapılmalıdır.[47,48] Renal kortikal nekroz sonrası böbrek fonksiyonlarının geri kazanılması, hasar sonrası sağlam kalan kortikal dokunun miktarına bağlıdır.[47,48,52]

Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır.[57] Preeklampsi tanısı, proteinüri olmadan yeni başlayan hipertansiyon ile birlikte trombositopeni (trombosit sayısı $<100,000 \times 10^9$ / L), böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi > 1,1 mg/dL veya 2 kat artması), karaciğer fonksiyon bozukluğu (karaciğer enzimlerinin 2 kat yükselmesi), pulmoner ödem ve nedeni açıklanmayan şiddetli baş ağrısı ile de koyulmaktadır.[58] Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, her yıl dünyada yaklaşık 50,000 kadın ve 900,000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.[59] Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %15-20'si preeklampsi nedeniyle olmaktadır.[60]

Preeklampsi etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampside iki temel patoloji söz konusudur; birincisi yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon sorunu, ikincisi ise yaygın

endotel hasarıdır. Önerilen iki basamaklı mekanizmaya göre; genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon veya primer trofoblast defekti öncelikle plasentasyon sorununa yol açmaktadır. İkinci aşamada da plasenta oluşum sorunu, plasentadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve apoptozis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olmaktadır.[57] Yaygın endotel hasarı da maternal preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açar. Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi)- ve geç (34 hafta sonrası)-gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır.[61] Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren vardır, ancak klinik bulgular gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olur. Kötü oluşmuş bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetus veya anne sıkıntıya girer. Gerçekten de 32 hafta altında doğurtulmak zorunda kalınılan preeklampsi olgularında maternal ve perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.[60,62] Bu veriler ve olayın patofizyolojisi dikkate alındığında, erken ve geç ortaya çıkan preeklampsi olgularının etiyoloji açısından da birbirinden farklı olaylar olduğu söylenebilir. Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi tablosu, fetus ve/veya anneyi riske sokan ve plasenta oluşum sorunu sonucu ortaya çıkan tablodur–Plasental Preeklampsi. Buna karşılık geç gebelik haftalarında (özellikle 36 hafta ve üzeri) ortaya çıkan preeklampsi tablosu ise plasentanın düzgün oluşmasına karşılık annenin gebeliğe verdiği aşırı reaksiyon sonucu gelişmektedir–Maternal Preeklampsi.[63] Preeklampsi klinik olarak da gebelik hipertansiyonu, hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve konvülziyonların eklendiği eklampsi olarak sınıflandırılmaktadır.[57] Gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsi "hafif", gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, ağır preeklampsi ve eklampsi ise "ağır" grubu oluşturmaktadır.[57] Maternal mortalite ve morbidite ağır grupta gözlenmektedir.

Preeklampsi vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Endojen presörler ve özellikle anjiotensin II'ye aşırı duyarlılık yaygın arterioler vazospazm ve periferik vasküler resistansta artışa, artan afterload da kan basıncı yüksekliğine neden olur.[64] Endotel kapiler permeabilitede artış üçüncü boşluğa sıvı kaçışına, intravasküler kan hacminde azalma ve hemokonsantrasyona yol açar.[65] Karaciğer ödemi ve hepatosellüler nekroz aminotransferaz ve laktat dehidrogenazın maternal dolaşıma geçmesine ve kan değerlerinin yükselmesine neden olur.[64] Nadiren hepatik kapillerlerde kanama subkapsüler hematoma neden olabilir ve subkapsüler hepatik hematom rüptürü de yaşamı tehdit edici acil komplikasyona yol açabilir.[66] Serebral ödem, kanama, geçici körlük ve konvülziyonlar preeklampsi-eklampsi tablosunun nörolojik komplikasyonlarıdır.[64] Bunlar dışında, süregen şiddetli baş ağrısı, gözde skotom ve görme bulanıklığı ve hiperrefleksi gibi diğer nörolojik bulgular da ortaya çıkabilir.[64] Hematolojik sistemde, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK) bulguları ortaya çıkabilir.[67]

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Bu olayda iki kişi vardır, anne ve fetus. Kesin tedavi yöntemi olan doğum, anne açısından değerlendirildiğinde her zaman olumludur, ancak gebeliğin erken sonlandırılması fetusun yararına olmayabilir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarları değerlendirilerek karar verilmelidir.[57,58,62] Ana hatlarıyla, anne hayatının ciddi tehlikede olduğu ağır preeklamptik ve eklamptik gebelerde, fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Hafif gruptaki gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehdit altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya koyulması, hemodinamik dengenin sağlanması, akut antihipertansif ve antikonvülzif tedaviler ile genel durumun kontrol altına alınması ve aynı zamanda da doğumun gerçekleştirilmesi gerekir.[57,58,62]

Gebeliklerinde preeklampsi geçiren kadınların uzun dönemde kalp, damar ve böbrek hastalıkları gelişme risklerinin arttığı bildirilmektedir.[68,69] Bu konuyla ilgili yapılan meta-analizde, gebeliklerinde preeklampsi olan kadınlarda uzun dönemde kronik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme, diyabet ve böbrek yetmezliği gelişme risklerinin sırasıyla 3.13, 176, 1.8 ve 4.7 kat arttığı saptandı.[69,70] Bu bulgulardan hareketle preeklamptik kadınlarda altta yatan maternal patolojilerin bulunduğunu düşünen ve preeklampsiyi annede gebeliğe karşı koruyucu ve frenleyici mekanizmalardaki bozukluğa bağlı gelişen maternal bir sendrom olarak değerlendiren araştırmacılar vardır.[71]

Preeklampsinin böbrek üzerine etkisi: Preeklampside sistemik endotelyal disfonksiyon ve yaygın arteriolar vazospazm nedeniyle GFR azalır ve böbrek glomerüler kapiller endotelinde ödem ve oklüzyon (glomerüler endoteliozis) meydana gelir.[56,72] Preeklampside maternal dolaşımda anjiogenik faktörler (vascular endotelial growth factor (VEGF), plasental growth faktör (PIGF)) azalır, antianjiogenik faktörler (soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1), soluble endoglin (sEng)) artar.[73] Maternal dolaşımda sFLT1 seviyelerinde artış ve VEGF seviyelerinde düşme böbrek glomerüler bazal membranda bozulma ve podosit hasarına yol açar.[56,73] Preeklampside glomerüler bazal membrandaki bozukluk büyük molekül ağırlıklı proteinlerin (albümin, globülin, transferrin ve hemoglobin) idrarda çıkışına, proteinüriye neden olur.[73] Preeklampside podosit hasarına bağlı olarak podositlere özgü proteinlerin (nefrin, synaptopodin, podosin ve podokaliksin) böbrek dokusunda azaldığı gösterilmiştir.[74] Podositürinin preeklampsi tanısında ve klinik şiddetinin belirlenmesinde etkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.[74,75] Preeklampside gözlenen kompleman aktivasyonu da böbrek hasarına neden olabilir.[76] Hemokonsantrasyon, 3. boşluğa sıvı kaçışı, vazokonstrüksiyon ve direkt böbrek üzerine etkileriyle ağır preeklampsi ABH'na yol açabilir.[53]

HELLP Sendromu

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında azalma laboratuvar bulguları ile ortaya çıkan tabloya HELLP sendromu adı verilmektedir.[53] HELLP sendromu tanı kriterleri, laktat dehidrogenaz (LDH) ≥600IU/L, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)'ın üst sınırın iki katından daha fazla yükselmesi ve trombosit sayısının $<100.000\times10^9$/L olmasıdır.[58] HELLP sendromundaki hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur.[77] Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir.[58] İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar.[77] HELPP sendromu ağır preeklampsi kriterlerinden biridir.[58] Preeklampsi olgularının %4-12'sinde HELLP sendromu bildirilmektedir.[78] Ancak HELLP'li olguların %15-20'sinde hipertansiyon ve proteinüri olmadan da sendrom ortaya çıkabilir.[78] Hipertansiyon ve proteinüri olmadan oluşan HELLP sendromlu olguların bir kısmında atipik hemolitik üremik sendromdakine (aHUS) benzer kompleman aktivasyon genlerinde bozukluklar saptanmıştır. [53]

HELLP sendromunda görülen ABH'nin patogenezi preeklampsi ile benzerdir.[62] HELLP sendromunun şiddeti arttıkça ve dekolmanın eşlik ettiği olgularda ABH riski artmaktadır.[79,80] HELLP sendromu maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşen bir tablodur.[53] HELLP sendromu ile birlikte akut böbrek hasarı varlığında maternal mortalitenin %11,5'e kadar yükseldiği ve HELLP sendromu nedeniyle ölen annelerin tamamında akut böbrek hasarı olduğu bildirilmektedir. [79,80] HELLP sendromu tanısı koyulan olgular hastaneye yatırılmalı ve maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.[57,58] Trombosit sayısı $<50.000\times10^9$/L olan olgularda trombosit replasmanı düşünülebilir ve hematoloji konsültasyonu istenmelidir.[57] HELLP sendromunda görülen ABH genellikle geçici bir durumdur ve doğumdan sonra 48-72 saat içerisinde düzelmeye başlamalıdır, postpartum devam eden veya kötüleşen böbrek hasarında diğer etiyolojiler düşünülmelidir.[53]

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

aHÜS, kompleman aktivasyon bozukluğu sonucunda oluşan mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize bir hastalıktır.[81] aHÜS kompleman aktivasyon bozukluğuna neden olan genetik sorunlar ve gebelik, transplantasyon, kanser, viral enfeksiyonlar ve farmakolojik ajanlar gibi tetikleyici nedenlere bağlı olarak gelişebilir.[81,82] Kompleman faktör H (CFH), kompleman 3 (C3), kompleman faktör I (CFI) ve membran kofaktör protein (MCP) genlerindeki mutasyonlar aHÜS'e yatkınlığı arttırır.[83] Gebelik kompleman sisteminde aktivasyona neden olur.[83] Gebelikte aHÜS genetik mutasyonlar ile ilişkili veya çok nadiren mutasyonlar olmadan da oluşabilir. Gebelikte aHÜS sıklığı 1/25,000 olarak bildirilmektedir ve çoğunlukla postpartum dönemde ortaya çıkar.[81,82] Gebelikte aHÜS ile ilişkili risk faktörleri aHÜS öyküsü, preeklampsi, postpartum kanama, ablasyo plasenta, ölü doğum, enfeksiyon, nulliparite ve sezaryendir.[82,83]

Gebelikle ilişkili aHÜS tanısı gebelik veya postpartum 12 hafta içerisinde aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün olması ile koyulur.[84]

- Mekanik hemolitik anemi (Hb≤10 gr, LDH normalin üstünde, saptanamayacak seviyede düşük haptoglobin),
- Trombositopeni (≤150.000),
- Akut böbrek hasarı (serum kreatinin ≥1,1mg/dl veya bazal seviyesinden %25 daha fazla artması)
- Böbrek biyopsisinde trombotik mikroanjiyopatinin tipik bulguları olan trombüs, endotel hücre şişmesi ve bazal membrandan ayrılarak çift kontür görülmesi

Gebelikle ilişkili aHÜS'ü HELLP sendromundan ayırmak oldukça güçtür. aHÜS'te böbrek fonksiyonlarında belirgin bozulma ve MAHA bulguları vardır ve doğum sonrası bulgular preeklampsi/HELLP sendromunda olduğu gibi iyileşme göstermez.[84] aHÜS'ün TTP'den ayırımı da zordur. Trombosit sayısı <50.000×10^9/L olan olgularda ADAMST13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) aktivitesine bakılmalıdır. ADAMST13 aktivitesi %10'dan az olan olgularda ön planda TTP düşünülmelidir.[81]

aHÜS'te fetal mortalite ve preterm doğum oranları yüksektir.[82] Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada, serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl üzerinde olan olgularda olumsuz maternal, fetal sonuçlar ve hastalık relapsının arttığı belirlendi.[82] aHÜS tedavisinde, plazma değişimi ve C5 kompleman proteinini hedefleyen monoklonal antikor olan eculizumab kullanımı önerilmektedir.[84] Eculizumab tedavisi uygulanan gebelik ile ilişkili aHÜS olgularında renal ve hematolojik parametrelerde %100'e kadar iyileşme oranları bildirilmektedir.[85] Bruel ve ark'nın 78 aHÜS olgusunun uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesinde, SDBY, KBY ve aHÜS tekrarı oranlarını sırasıyla %53, %19 ve %28 olarak belirlendi.[84] Trombotik mikroanjiopatiler hayatı tehdit eden bozukluklardır ve multidisipliner yaklaşım ile yönetilmeleri ve tedavi edilmeleri zorunludur.

Trombotik Trombositopenik Purpura

TTP, ağır trombositopeni, nöbet, baş ağrısı, ataksi, afazi gibi nospesifik nörolojik semptomlar ve hafif renal yetmezlikle (genellikle kreatinin <1.4 mg/dl) karakterize bir hastalıktır.[86] TTP en sık von Willebrand faktörünü parçalayan bir proteaz olan ADAMST13 eksikliğine bağlı olarak oluşur.[86] TTP aHÜS'ten farklı olarak postpartum dönemde değil, antenatal ve özellikle 3.trimesterde gelişir ve bir sonraki gebelikte nüks olasığı da %50 dolayındadır.[87] Gebeliğin kendisi ve HELLP sendromunda da ADAMST13 aktivitesinde düşüklük olabileceğinden TTP tanısı güçtür, ancak ağır aktivite düşüklüğünde (<% 5-10) öncelikle TTP düşünülmelidir.[87,88] TTP'de trombosit transfüzyonu hastalık sürecini ağırlaştırır, nörolojik semptomları ve ölüm riskini arttırır.[88] Bu nedenle HELLP sendromu tanısı şüpheliyse ve trombosit transfüzyon düşünülüyorsa TTP mutlaka dışlanmalıdır.[88] TTP'de böbrek fonksiyonları aHÜS'ten daha az bozulmuştur, ancak trombositopeni daha ağırdır. Tanısı koyulamayan ve uygun tedavisi yapılamayan TTP olgularında perinatal mortalite %42'lere varan düzeylerde yüksektir.[86] TTP'nin tedavisi plazmaferez ve ADAMST13 aktivitesine sahip taze plazma infüzyonu ile ADAMST13 seviyesini arttırmaktır.[86,87] TTP öyküsü olan kadınlarda gebelikte profilaktik aspirin ve dipiridamol kullanımının, gebelik sonuçlarını iyileştirdiği ve nüks oranını azalttığına yönelik yayınlar mevcuttur.[86,88,89]

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

GAYK, mitokondri beta-oksidasyon yolundaki bozukluk nedeniyle hepatositlerde mikroveziküler yağlanma ile karakterize bir hastalıktır.[90] Karakteristik bulguları kusma, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi ve organlarda mikroveziküler yağ birikimidir.[90] Gebelikte akut yağlı karaciğer sıklığı 1/7,000 ile 15,000 gebelik olarak bildirilmektedir.[90] En sık gebeliğin son trimesterinde görülmekle birlikte, postpartum da gelişebilir.[90] Risk faktörleri preeklampsi, HELLP sendromu, çoğul gebelik ve nulliparitedir.[90,91] Yağ asidi oksidasyon defekti (uzun zincirli 3-hidroksi açil koenzim A dehidrogenaz enzim eksikliği) olan fetuslarda, fetusda biriken yağ asitleri maternal dolaşıma geçerek maternal karaciğer toksisitesine yol açabilir.[92]

Gebeliğin akut yağlı karaciğerinde maternal mortalite %5 oranında bildirilmektedir.[91] Akut yağlı karaciğer tanısı Swansea kriterleri ile koyulur, kriterlerden en az 6'sının bulunması tanıyı doğrular (Tablo 6).[93] Hastaların çoğunda kreatinin seviyesi ≥1,5 mg/dl'nin üzerindedir ve akut böbrek hasarı mevcuttur.[94,95] Böbrek hasarının renal yağ dokusundaki beta oksidasyon inhibisyonuna bağlı olarak mikroveziküler yağlanma sonucunda geliştiği düşünülmektedir.[90] Doğum sonrası tipik olarak karaciğer ve böbrek yetmezliği düzelir.[95] Akut yağlı karaciğerin yönetimi erken tanı, koagülopatinin tedavisi, hipogliseminin düzeltilmesi ve doğumdur.[36]

Gebelikte ortaya çıkan HELLP, aHÜS, TTP ve GAYK trombotik mikroanjiopati grubu altında değerlendirilmektedir. Hastalıkların özellikleri ve ayırıcı tanıdaki bulguları Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6 • Akut yağlı karaciğer tanısında kullanılan Swansea kriterleri

- Kusma
- Karın ağrısı
- Polidipsi/poliüri
- Ensefalopati
- Yüksek bilirubin düzeyi (>0.8 mg/dl)
- Hipoglisemi (<72 mg/dl)
- Hiperürisemi (>5.7 mg/dl)
- Lökositoz (>11x106/L)
- Yüksek AST/ALT düzeyi (>42 IU/L)
- Hiperamonyemi (>85 µg/dl)
- Renal yetmezlik (>1.7 mg/dl)
- Koagülopati (PT >14 sn /APTT >34 sn)
- Ultrasonda asit ya da parlak karaciğer
- Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler steatozis

Tablo 7 • Gebelikte görülen trombotik mikroanjiopatik anemi ayırıcı tanısı

	Ağır preeklampsi/HELLP	TTP/aHÜS	GAYK
Bulgu ve semptom			
Ateş	–	+	–
Hipertansiyon	+++	+	++
Nörolojik semptom	+	++	+
Laboratuvar			
ABH	+	+++	++
Hemolitik anemi	++	+++	+
Trombositopeni	++	+++	+
Transaminaz yüksekliği	++	+	+++
DIC(Koagülopati)	+	–	++
PT zamanında uzama	++	–	+++
Hipoglisemi	–	–	++
ADAMTS 13 eksikliği	+	++	–
Tedavi			
Doğum	+++	–	+++
Plazma değişimi	–	+++	–

ABH:Akut böbrek hasarı
DIC: Disemine intravasküler koagülasyon
TTP: Trombositik trombositopenik purpura
aHÜS: Atipik hemolitik üremik sendrom
GAYK: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

Postrenal Böbrek Hasarı

Doğum sonrasında ABH varlığında laboratuvar ve klinik bulgular preeklampsi, HELLP, aHÜS gibi renal nedenleri desteklemiyorsa, postrenal nedenler araştırılmalıdır.[53] Vajinal doğumda fetal başın inişine bağlı olarak mesane basısı nedeniyle hematüri ve oligüri görülebilir. Özellikle yapışıklıkların olduğu sezaryen sonrası veya histerotomi, sezaryen histerektomi yapılan olgularda postoperatif ABH varlığında mutlaka mesane ve üreter yaralanması düşünülmelidir.[97] Tek taraflı üreter yaralanmasında serum kreatinini her zaman yükselmeyebilir, şüpheli olgularda sistoskopi, intravenöz piyelografi veya BT ürografi ile değerlendirme yapılmalıdır.[53,97]

- Akut Böbrek Hasarı – Maternal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Gebelikte akut böbrek hasarı etiyolojik nedenden bağımsız olarak maternal mortaliteyi arttıran bir durumdur.[47] Yapılan retrospektif bir çalışmada gebelikte anne ölümlerinin %17,4'ünde, postpartum dönemdeki ölümlerin ise %31,5'inde akut böbrek hasarı tespit edildi.[39] Liu ve ark.'nın yaptığı meta-analizde, gebelikte ABH'de yoğun bakımda kalma süresi, maternal mortalite ve sezaryen risklerinin arttığı ve OR'ların sırasıyla 2.13 (95% CI 1.43-2.83 gün), 4.50 (95% CI 2.73-7.43) ve 1.49 (95% CI 1.37-1.61) olduğu bildirildi.[98] Gebelikte ABH olan kadınlarda normal popülasyona göre kanama, HELLP sendromu, ablasyo plasenta ve DİK oranları yüksektir.[99] Böbrek hasarı açısından KDIGO evrelemesi temel alınarak yapılan bir çalışmada, evre arttıkça eklampsi nöbeti, inme ve yoğun bakım ihtiyacı risklerinin arttığı belirlendi.[100] Ferreira ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut böbrek hasarı nedeniyle postpartum yoğun bakım ihtiyacı olan kadınlarda en sık etiyolojik nedenin preeklampsi olduğu belirlendi.[101] Aynı çalışmada yoğun bakımdaki maternal mortalitenin, norepinefrin tedavisi, hemodiyaliz ve KDIGO evre 3 ile ilişkili olduğu saptandı.[101] Gebelikte ABH hemodiyaliz ve böbrek nakline neden olabilir.[89] Akut böbrek hasarında diyaliz sıklığı %0-47 arasında bildirilmektedir.[98,99] Hemodiyaliz oranları Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde %97'lere kadar yükselmektedir.[102] ABH'de diyaliz uygulaması maternal ve fetal sonuçlarda iyileşmeye neden olmaktadır.[100,101]

- Akut Böbrek Hasarı – Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Gebelikte akut böbrek hasarında perinatal mortalite yüksektir ve %23-38 arasında bildirilmektedir.[78,98] ABH olan gebelerde ortalama doğum haftası ve doğum kilosu genel popülasyona göre daha düşüktür.[78,98] Prematürite ve perinatal mortalitedeki artış, plasenta yetmezliği, maternal stabilitenin bozulması ve ablasyo plasenta ile ilişkilendirilmiştir.[78] ABH'lı gebelerin yenidoğanlarının uzun dönem sonuçları ile ilgili veriler ise kısıtlıdır.

- Akut Böbrek Hasarı – Gebeliğin Yönetimi ve Tedavisi

Gebelikte akut böbrek hasarının başarılı yönetimi nefrolog, kadın doğum ve yoğun bakım uzmanlarının multidisipliner yaklaşımını gerektirir. Öncelikle altta yatan neden belirlenerek tedavisi gerekir.[52,103] Ağır preeklampsi/HELLP sendromu ve GAYK olgularında doğum gerçekleşti-

rilmelidir.[52,103] Ağır preeklampsi ve eklampsi tedavisinde kullanılan magnezyum sülfat, böbrek hasarı olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonu korunmuş kadınlarda, normal magnezyum yükleme dozu 4-6 g, idame doz 24 saat boyunca saatte 1 ila 2 g'dır.[104] Böbrek fonksiyonunda orta derecede azalma olan kadınlar için standart yükleme dozundan sonra idame doz ayarlanarak, serum magnezyum seviyesinin (terapötik seviyeler 4,8-8,4 mg / dl) ve klinik toksisitenin (hipotansiyon, hiporefleksi ve uyku hali) izlenmesi önerilmektedir.[104] Diyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği vakalarında, serum magnezyum seviyeleri sık aralıklarla takip edilmeli ve düşük doz (4 g) uygulanmalıdır.[104] Kompleman düzensizliği/aktivasyonu ile ilişkili patolojilerde kompleman inhibisyon tedavisi yapılmalıdır.[103] TTP vakalarının çoğunun tedavisinde plazma değişimi gereklidir. Bilinen TTP'si olan kadınlarda yakın izlem ve düzenli plazma değişimi ile gebelik sürdürülebilir.[52,103] ADAMTS13 eksikliğine bağlı TMA öyküsü olan kadınlarda, gebelik sırasında ADAMTS13 düzeylerinin izlenmesi nüks riski yüksek olan gebelerin belirlenmesine yardımcı olur. Bu hastalarda enzimatik aktiviteyi >%10 seviyesinde tutmak için gebelikte plazma değişimine erken başlanabilir.[105] aHÜS olgularında plazma değişiminin yanı sıra tedaviye eculizumab eklenmesi gerekebilir.[87,88] Ayrıca bu kadınlarda gebelik öncesi nüks riskinin belirlenmesi açısından genetik test yapılmalıdır. Nüks riski genetik mutasyon tipine bağlı olarak değişir, CFH ve C3 mutasyonlarında risk yüksek, CFI ve membran-kofaktör protein mutasyonlarında ise daha düşüktür.[52]

ABH olan gebelerde sıvı replasmanı yaparken dikkatli olunmalıdır, özellikle endotoksine bağlı hasar veya preeklampsisi olan kadınlarda pulmoner ödem olasılığı artar. Sıvı yüklenmesi olduğu durumlarda loop diüretikleri kullanılabilir. Anemi, kan transfüzyonu veya eritropoetin uyarıcı ajanlar ile tedavi edilebilir.[52,103] Böbrek hasarı ilerlerse veya hastada üremi belirtileri gelişirse diyaliz tedavisine başlanmalıdır.[56,103] Gebelikte akut böbrek hasarında diyaliz başlama zamanı, tedavi süresi ve modalite seçimi konusunda veriler yetersizdir, dolayısıyla diyaliz tedavisi bireyselleştirilmelidir. Diyaliz hastalarında kan basıncı kontrolünü sağlamak, elektrolit dengesini düzenlemek ve üremik toksinleri yeterince gidermek için daha uzun ve sık diyaliz seansları gerekebilir.[56]

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, 3 ay veya daha uzun süreli böbrek hasarının olması veya GFR'nin 60 mL/dakika/1.73 m^2 altında olması olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarından kasıt, yapısal veya fonksiyonel olarak böbrek biyopsisi, görüntüleme metodları (multikistik böbrek vb) veya idrar bulguları (albüminüri vb) ile böbrekte patoloji saptanmasıdır. KDIGO kılavuzuna göre KBH 5 evreye ayrılır (Tablo 8).[106] Evreleme esas olarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) göre yapılmaktadır. eGFR böbreğin süzme fonksiyonunu gösteren kan kreatinin düzeyinin kullanıldığı bir formülle hesaplanır. eGFR'den bağımsız olarak albuminüri miktarı da mortalite ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişme riskleri ile ilişkilidir ve evrelemede alt gruplar olarak değerlendirilmektedir. Evre 1'de böbrek hasarı vardır, ancak eGFR (≥90 mL/dk/1.73 m^2) normal sınırlardadır. Evre 2, 3, 4 ve 5'de eGFR mL/dk/1.73 m^2 ola-

rak sırasıyla 89–60, 59–30, 29–15 ve <15 dir. KBH erken, orta ve ileri evre böbrek hastalıkları olarak da gruplandırılabilir.[106] Erken evre böbrek hastalıkları, serum kreatinin değeri <1,4 mg/dl (124 mmol/l), kreatinin klirensi >70 ml/dk veya KDIGO evre 1,2 olan olgulardır. Orta evre böbrek hastalıkları serum kreatinin değeri 1,4–2,4 mg/dl arasında olan veya eGFR'si 40 ile 70 ml/dk (KDIGO evre 2–3) arasında olanlar, ileri evre de serum kreatinin değeri >2,4 mg/dl veya eGFR'si <40 ml/dk (KDIGO evre 3–4) olan olgulardır (Tablo 9).[107]Glomerüller atık ürünlerin kandan atılmasını sağlarken proteinler ve kan hücreleri gibi önemli bileşenlerin kaybını önler. Her gün sağlıklı böbrekler yaklaşık 200 litre kanı süzer ve 2 litre idrar üretir. Glomerüler filtrasyon hızı bir dakikada glomerüllerden süzülen kan miktarını ifade eder ve dolayısıyla böbreğin fonksiyonunun göstergesidir.[1,4] GFR 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi veya eGFR formülleri ile hesaplanmaktadır. Ancak gebelikte GFR'nin hesaplanmasında zorluklar vardır.[36,53] eGFR, GFR'nin bir göstergesi olarak serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre farklı formüller ile hesaplanan bir değerdir. Ancak gebelikte renal vazodilatasyon ve böbreklere giden kan akımında artış ve hiperfiltrasyondan dolayı GFR hesaplanmasında kullanılan kreatinin bazlı eGFR formüllerinin hiçbiri tam olarak güvenilir değildir.[36,53] 24 saatlik idrarda kreatinin klirensinin hesaplanmasının da idrar biriktirilmesindeki teknik zorluklar ve böbrek kanallarındaki dilatasyon nedeniyle güvenilirliği azalır.[36,53] Serum kreatinin değerleri açısından da, gebelikte böbrek fonksiyonlarındaki %50 azalmadan sonra ancak serum üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olur.[36] Gebelikte ortalama serum kreatinin ve BUN değerleri sırayla 0,6 mg/dl ve 9 mg/dl dir.[36]

Tablo 8 • Kronik böbrek hastalığı evreleri (KDIGO 2012)

Evre	Tanım	tahmini GFR (ml/min/1.73 m2)
1	normal veya yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR	30-59
4	Çok düşük GFR	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

GFR: Glomerular filtrasyon hızı

İdrar sedimentinin mikroskobik değerlendirilmesi de böbrek sorununun tespitinde önemlidir.[36] Uzun süreli ve nedeni açıklanamayan hematüri altta yatan olası böbrek hastalığı açısından mutlaka dikkate alınmalıdır.[36,53] İdrar sedimentinde morfolojisi bozulmuş, çıkıntılar içeren (akantositler) eritrositlerin gözlenmesi ve eritrosit kümeleri ile birlikte proteinüri olması glomerül hastalıkları ile ilişkilidir.[53] İdrar sedimentinde lökositlerin varlığı çoğunlukla üriner enfeksiyonun göstergesidir. Ancak idrarda lökosit olmasına karşın kültürde üreme olmadığı durumlarda intersisyel nefrit ve tüberküloz akla gelmelidir.[53] İdrar sedimentinde tubuler epitel kümelerinin varlığında da akut tubuler nekroz, intersisyel nefrit ve proliferatif glomerülonefrit olabilir.[36,53]

Doğurganlık çağındaki kadınlardaki KBH sıklığı %0,1–4 arasında bildirilmektedir.[108] Son yıllarda KDIGO sınıflaması ile serum kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu olguların da erken evre (evre 1,2) KBH olarak değerlendirilmesi, gebelikte KBH sıklığında artışa neden olmaktadır.[107,108] Gebelikte olgularının yaklaşık %70'i erken evre KBH'dır. İleri evre (evre 3,4) ve SDBH olan kadınların fertilite oranları azaldığından gebelik oranları da düşüktür.[108] KDIGO evre 1,2 olan kadınlarda böbrek fonksiyonları "gri alanda" veya çok az oranda azalmıştır. Böbrek parankim fonksiyonu GFR'nin yarısı olarak değerlendirilebilir. KBH evre 3 olan kadınların eGFR'si 30-60 mL/dk/1.73 m^2 arasındadır ve böbrek parankim fonksiyonları %15-30 oranlarındadır.[109] KBH evre 4,5 olan kadınlarda böbrek fonksiyonları ileri derecede azalmıştır, diyaliz tedavisi altında veya böbrek transplantasyonu aşamasındadır.[109]

Tablo 9 • Kronik böbrek hastalığı evrelemesi

KBH	Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)	Kreatinin klirensi (mL/min)	KDIGOevresi
Hafif	<1.4 mg/dl	>70 ml/dk	1-2
Orta	1.4–2.4 mg/dl	40–70 ml/dk	2-3
Ağır	>2.4 mg/dl	<40 ml/dk	3-4

KBH: Kronik böbrek hastalığı

- Gebeliğin Kronik Böbrek Hastalığı Üzerine Etkisi

Gebeliğin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi, KBH'nın evresi ile ilişkilidir. Erken evre (evre 1,2) ve serum kreatinin düzeyleri 1,4 mg/dl altında olan KBH olgularında gebeliğin uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi olmamaktadır.[110] Çalışmalarda, serum kreatinin <1,2 mg /dl, minimal proteinüri (<1 g/24 sa) ve gebelik öncesi hipertansiyonu olmayan veya hipertansiyonu kontrol altında olan KBH olgularında gebeliğin uzun vadede böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmektedir.[110,111] Buna karşılık orta-ileri evre (evre 3-5) böbrek hastalığı olan kadınlarda gebelik, böbrek fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olabilir.[111,112] Gebelik öncesi kronik hipertansiyon veya proteinüri varlığı böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riski üzerine etkilidir.[112] Orta-ileri evre KBH olan 87 gebenin dahil edildiği bir çalışmada, gebelerin %40'ında gebelikte böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu ve bunların yarısında da doğum sonrası bozulmanın devam ettiği bildirildi. Serum kreatinin değeri ≥2 mg/dl olan KBH gebelerde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın daha belirgin olduğu ve 1/3'ünün SDBY'ne ilerlediği bildirilmektedir.[112] Özellikle gebelikten önce GFR <40 ml/dk/1.73 m^2 ve proteinürisi >1 g/24 saat olan KBH'lı kadınların gebeliklerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma daha belirgindir.[112]

Böbrek fonksiyonları üzerine etkili olan diğer faktör hipertansiyondur. Süregen veya ağır hipertansiyon böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hasarda artışa neden olur. Ayrıca ağır hipertansiyon (sistolik ≥160 mm Hg veya diyastolik ≥110 mm Hg) ciddi maternal ve fetal sorunlara da neden olur. Dolayısıyla KBH olan gebeliklerde kan basıncının 140/90 mm Hg veya altında olması sağlanmalıdır.[113] Kronik hipertansiyonu olan KBH kadınların kan basınçları antihipertansifler ile kontrol altına alındıktan sonra gebe kalmalarının sağlanması, gebelik sırasında kan basıncı yükselenlerin de uygun antihipertansif tedavilerinin yapılması gerekir.[113] Gebelikte tercih edilen antihipertansif ilaç alfa-metil dopadır, ACE-inhibitörü ilaçların kullanılması önerilmemektedir.[114]

- Kronik Böbrek Hastalığının Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

KBH gebeliklerde preeklampsi, erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), fetal ve neonatal kayıp, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve sezaryen oranları artar.[110,114] Zhang ve ark.'nın yaptıkları 504,826 gebelik ve 1514 KBH gebeliği içeren 23 çalışmanın meta-analizinde, KBH gebeliklerde preeklampsi (OR 10.36; %95 CI 6.28-17.09), erken doğum (OR, 5.72; %95 CI, 3.26-10.03), FGK (OR, 4.85; %95 CI, 3.03-7.76) ve perinatal mortalite (OR, 1.80; %95 CI, 1.03-3.13) oranlarının arttığı belirlendi.[115] Barret ve ark.'nın 5,769,891 gebeliği içeren 23 çalışmanın meta-analizinde, KBH ve SDBH olan gebelerde preeklampsi riskinin sırasıyla RR 2.27 (%95 CI 1.48-3.49) ve RR 6.16 (%95 CI 4.42-8.57) kat, erken preeklampsi riskinin sırasıyla RR 3.93 (%95 CI 2.9-5.33) ve RR 7.66 (%95 CI 3.16-88.5) kat, superempoze preeklampsi riskinin sırasıyla RR 1.56 (%95 CI 0.38-6.42) ve RR 48.97 (%95 CI 26.09-91.93) kat ve kronik hipertansiyon riskinin de sırasıyla RR 1.62 (%95 CI 0.88-3.00) ve RR 16.87 (%95 CI 11.31-25.15) kat arttığı bildirildi.[116]

KBH'nın evresi arttıkça olumsuz perinatal sonuçlar da artmaktadır.[107] Piccoli ve ark'nın yaptıkları 504 KBH'lı ve 836 düşük riskli gebeliğin karşılaştırıldığı TOCOS (Torino-Cagliari Observational Study) çalışmasında KBH evresi ilerledikçe erken doğum, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve FGK oranlarının arttığı bildirildi.[117] Ayrıca evre ilerledikçe artan eşlik eden hipertansiyon ve proteinüri de olumsuz perinatal sonuçlar üzerine etkilidir.[117] Erken evre KBH olgularında da böbrek fonksiyonları büyük oranda korunmuş ve kan kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşın, olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçların genel popülasyona kıyasla arttığı bildirilmektedir.[117,118] TOCOS çalışmasında, sistemik hastalık, hipertansiyon ve proteinürisi olmayan KDIGO evre 1 gebelerde erken doğum, FGK ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi oranlarının genel popülasyona kıyasla 1,9 (95% CI 1.3 to 2.8) kat arttığı gösterildi.[117] Dolayısıyla erken evre böbrek hastalıkları da olumsuz perinatal sonuçlar açısından dikkate alınmalı ve takip edilmelidir. İleri evre böbrek hastalıklarında fetal ve neonatal kayıp, erken doğum, FGK ve preeklampsi oranları daha fazla yükselmektedir.[107,117] İleri evre KBH gebeliklerinde bildirilen erken doğum oranları %32-100 arasında değişmektedir ve büyük çoğunluğu da fetal veya maternal nedenler ile gerçekleştirilen doğumlardır.[119]

KBH gebeliklerde ve özellikle de ileri evre olgularda preeklampsi riski yaklaşık 10 kat artmaktadır.[115,116] Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin ve ayrıca erken doğumun en önde gelen nedenlerinden biridir.[107] Hipertansiyon ve proteinürisi olan KBH'lı gebelerde superimpoze preeklampsi tanısı koymak zordur.[119] ACOG, superimpoze preeklampsiyi 20. gebelik haftasından sonra, önceden var olan proteinürinin kötüleşmesi, kan basıncının artması, yeni başlayan trombositopeni, karaciğer enzimlerinde artış veya böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan bozulma olarak tanımlamaktadır.[58] Superimpoze preeklampsi tanısında plasentasyon sorununu gösteren uterin arter Doppler patolojisi ve FGK saptanması yol gösterici olabilir. Ayrıca maternal dolaşımda PIGF'de azalma, sFLT1'de artma veya sFlt1/PIGF oranında azalma tespit edilmesi de superimpoze preeklampsi tanısında kullanılabilir.[73] Superimpoze preeklampsi ile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın ayırımı gebeliklerin yönetimi açısından son derece önemlidir. Superimpoze preeklampside doğum ön plandayken, böbrek fonksiyonlarının bozulması durumunda böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik tedavi ön plana çıkmaktadır. Bu değerlendirmeler de nefrologlar ile birlikte multidisipliner yaklaşımı gerektirir.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Diyaliz

İlerleyen KBH evresiyle birlikte fertilite de azaldığı için bu grupta gebelik nadir görülür. Hemodiyaliz tedavisi alan kadınlarda gebelik oranları %1-7 arasında değişmektedir.[120] Periton diyaliz tedavisi alanlarda ise bu oran peritoneal sıvıda ovum transportu bozulacağından daha da azdır.[120] Diyaliz tedavisi gören bir kadında ilk başarılı gebelik 1971 yılında elde edilmiştir, canlı doğum oranı 1980'de %23, 1993'te %52 ve 2008'de %70,9'a yükselerek önemli ilerleme kaydedilmiştir.[120] Gebelikte sık ve yoğun hemodiyaliz tedavisi kullanılmaktadır.[120] Sık hemodiyaliz tedavisi alan gebeler ile standart diyaliz tedavi alan gebelerin karşılaştırıldığı çalışmada, haftada 20 saatten az diyaliz tedavisi alanlarda canlı doğum oranı %48 iken, 21-36 saat arasında diyaliz

alanlarda %75, 36 saatten fazla alanlarda ise %85 olduğu gösterildi.[121] Piccoli ve ark.'nın SDBY olan ve hemodiyaliz uygulanan 574 gebeyi kapsayan meta-analizinde, canlı doğum oranı %82 olarak bildirildi.[122] Diyaliz süresi arttıkça gebelik sonuçlarının iyileştiği ve erken doğum, FGK oranlarının azaldığı gösterildi.[122] Bu çalışmalar doğrultusunda rezidüel böbrek fonksiyonu olmayan gebelerde haftada en az 36 saat diyaliz tedavisi önerilmektedir.[107] Rezidüel böbrek fonksiyonu olanlarda ise tedavi bireyselleştirilerek diyaliz endikasyonu ona göre belirlenmelidir.[107,122]

Diyaliz tedavisi uygulanan gebelerde canlı doğum oranlarındaki artışa karşın preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, FGK ve perinatal mortalite oranları artmaktadır.[107] Gebelikte diyaliz tedavisi başlanan olgularda, diyaliz tedavisi altındayken gebe kalanlara kıyasla, canlı doğum oranı daha yüksektir.[123] Luders ve ark.'nın diyaliz tedavisi alan 93 gebeliği içeren çalışmasında, preeklampsi, polihidramnios, primigravida ve kan üre düzeyinin fetal sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu bildirildi.[124] Diyaliz tedavisi alan gebelerde polihidramnios, üremik toksinlerin klirensinde azalma veya volüm yüklenmesi sonucunda oluşabilir.[107] Polihidramnios saptanan diyaliz gebeliklerinin diyaliz sıklığının arttırılması amacıyla nefroloji ile birlikte değerlendirilmesi uygundur.[107] Diyaliz tedavisi alan gebelerde ilk trimesterde 5 mg folik asit proflaksisi önerilmektedir.[107] Diyaliz tedavisi ile kaybedilen aminoasit miktarı göz önünde bulundurularak günlük protein alımının 1,5–1,8 g/kg olması gerekmektedir.[107]

– Kronik Böbrek Hastalığında Gebeliğin Yönetimi

KBH gebelikler anne ve fetus açısından riskli gebeliklerdir. İstenilen sonuçlara ulaşabilmek için bu konuda deneyimli kadın doğum ve nefroloji doktorlarının multidipliner yaklaşımı ile takip edilmeleri gerekir.

Gebelik Öncesi Danışma; KBH olan kadınların gebeliklerinin planlı olması gerekir. Gebelik öncesi böbrek fonksiyonlarının bilinmesi ve böbrek yetmezliğine neden olan spesifik hastalıkları değerlendirilmelidir.[125] Lupus alevlenmesi, aktif vaskülit veya nefrotik sendrom atağı olanların mevcut durumları düzeltilene kadar gebe kalmamaları önerilmelidir. İleri evre böbrek yetmezliği olan kadınlar gebeliğin riskleri ve mevcut böbrek fonksiyonlarının daha da bozulabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.[125] Gebelik öncesi kullanmakta oldukları ilaçlar değerlendirilmeli ve olası teratojenik ilaç kullananların-mikofenolat ve türevi ajanlar ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi antagonistleri-tedavileri değiştirilmelidir.[107,125] Hipertansiyon ve proteinüri maternal ve perinatal sonuçlar üzerine doğrudan etkili olan faktörlerdir[107,125]. Kan basıncının istenilen seviyelerde olması sağlandıktan sonra gebe kalmaları önerilmektedir.[107] KBH olan kadınlarda hedeflenen kan basıncı değerleri <140/90 mmHg, ilave albuminürisi olanlarda ise <130/80 mmHg'dır.[113,125]

Gebelik Takibi; Gebelik süresince kan basıncının kontrol altında tutulması son derece önemlidir. Kan basıncı değerlerinin 120-139/70-85 mmHg arasında tutulması önerilmektedir.[113] Labetalol, metildopa ve nifedipin gebelikte güvenle kullanılan antihipertansif ilaçlardır.[126] Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) gebelikte

kullanılması önerilmemektedir.[126] Proteinüri miktarı ve gebelik sürecinde artışı da olumsuz gebelik sonuçları ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkilidir.[107,125] Proteinüri tedavisinde öncelik, nedenin belirlenmesi ve ona yönelik tedavi düzenlenmesidir.[107] Lupus nefriti, vaskülit, membranöz nefrit gibi hastalıklarda immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. İmmünsüpresif ilaçlar olarak prednizolon, azatiopirin, hidroksiklorokin ve kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin ve takrolimus gebelikte güvenle kullanılabilir.[114,125] Mikofenolat türevleri (mikofenolat mofetil veya mikofenolik asit) immünsüpresiflerin gebelikte kullanımı uygun değildir.[107,114] Ağır proteinürisi (>3 gr), ödem, hipoalbünemi ve hiperkoagülabilitesi olan gebelerde, varis çorabı, loop diüretikleri (furosemid) ve ağır durumlarda albümin infüzyonları yapılabilir.[125] Ağır proteinüri ve serum albümin seviyesi 2,0–2,5 g/dL'nin altında olan gebelerde tromboemboli riski artar ve LMWH (low-molecular weight heparine) ile tromboz proflaksisi önerilmektedir.[125] KBH olan gebeliklerde preeklampsi proflaksisi amacıyla 12 haftadan itibaren düşük doz aspirin (80-150 mg/gün) kullanılması önerilmektedir.[125] KBH gebeliklerinde anemi sıktır ve oral veya parenteral demir veya eritropoetin tedavisi uygulanabilir.[107,125] Maternal asidoz önlenmelidir. Nefrotoksik ilaçlar kullanılmamalıdır.[125] Atılımı böbrekten olan magnezyum sülfat kullanımı gerektiğinde, magnezyum toksisitesi açısından dikkatli olmak gerekir. [125]

İlk antenatal muayenede serum üre, kreatinin değerleri, tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, otoimmün hastalığı olanlarda immünolojik aktivite belirteçleri, idrar mikroskopisi ve kültürü yapılmalıdır.[125] KBH gebelerde sıvı kaybı akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden, hiperemezis gravidarum olgularında kan biyokimyası ve elektrolit değerleri değerlendirilmelidir.[113] Fetal gelişim ve iyilik hali yakından takip edilmelidir.[125] Plasentasyon sorununu tespite yönelik uterin arter Doppler değerlendirmesi yararlıdır.[125] Böbrek fonksiyonları açısından da uygun aralıklarla (4-6 haftada bir) idrarda protein, serum üre ve kreatinin takibi yapılmalıdır.[125]

KBH elektif indüksiyon veya sezaryen için bir gerekçe değildir. Doğumun zamanlanması ve yöntemi obstetrik endikasyonlar, fetal gelişim ve iyilik hali ve maternal sağlık durumu ile belirlenmelidir.[107,125] Hipertansiyonu olan kadınlarda, 38+0 ila 39+6 haftalar arasında elektif doğum indüksiyonunun ölü doğum ve ciddi neonatal mortalite insidansını azalttığı bildirilmektedir.[127] Hipertansiyonu olmayan KBH'li gebelerde (proteinüri olsun ya da olmasın) elektif doğum indüksiyonuna yönelik çalışma mevcut değildir. Doğum sırasında nonsteroid antiinflamatuar ve ergot türevlerinin kullanımından kaçınılmalıdır.[125] Parasetamol ve opiatlar dikkatli kullanılmalıdır, spinal/epidural anestezi uygulanabilir.[125] Akut böbrek hasarı riskini en aza indirmek için sıvı dengesinin düzenlenmesi ve düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir.[125] Superimpoze preeklampsi ve ileri evre böbrek hastalığı olan gebelerin yoğun bakım gereksinimi olabileceği akılda bulundurulmalıdır.[125] Emzirme döneminde takrolimus, azatioprin ve prednizon kullanılmasında sakınca yoktur, kan basıncı kontrolü için gerekirse ACE inhibitörlerine geçilebilir.[128] KBH gebeliklerin antenatal takip şeması Tablo 10'da ve kullanılan ilaçlar ve güvenilirlikleri Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 10 • Kronik böbrek hastalığında gebelik yönetimi

Gebelik öncesi

- Teratojen ajanlar kesilmeli (Mikofenolat mofetil, siklofosfamit, ACE inhibitörleri gibi)
- Gebelikte güvenilirliği belli olmayan ilaçlar kesilmeli (statin gibi)
- Hastalık aktivasyonu veya transplant rejeksiyonu olmadığından emin olunmalı
- Kan basıncı kontrolü (<140/90 mm Hg)
- Proteinüri supresyonu için ACEi ve ARB konsepsiyona kadar kullanılabilir
- Prenatal vitaminler başlanmalı

Gebelik

- Kan basıncı kontrolü (<140/90 mm Hg)
  Gebelikte güvenilir ajanlar
  - Metildopa (maksimum 3 g bölünmüş dozlarla)
  - Labetalol (maksimum 1.2 g bölünmüş dozlarla)
  - Nifedipin (maksimum 90 mg 12 saatte bir)
  - Hidralazin (50 mg 6 saatte bir)
- Tam kan sayımı, biyokimya, spot idrarda protein, 24 saat idrarda protein bakılmalı
- İdrar mikroskopisi ve kültürü
- 11-14 haftada preeklampsi profilaksisi için > 100 mg aspirin başlanması, 34-36.gebelik haftasında kesilmesi
- VTE için risk değerlendirilmesi ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlanması (nefrotik sendrom)
- Fetal anatomik tarama yapılması (konjenital üriner sistem anomalileri)
- Oral glukoz tolerans testi (steroid ve kalsinörin inhibitörleri de insülin direncine katkıda bulunmaktadır)
- İmmünsüpresif ajanlar için kan seviyesi kontrolü

  Gebelikte güvenilir ajanlar
  - Prednizon
  - Kalsinörin inhibitörleri
  - Azatiopirin
- 4 haftada bir serum biyokimya, tam kan ve idrar tahlili
- GFR < 60 mL/min/1.73 m^2 olanlarda 28. haftada fetal iyilik testlerine başlanması
- 1. trimesterde aylık, 2. trimesterde 2 haftada bir, 3. trimesterde haftalık fetal takip
- Doğumda nefrotoksik ajanlardan kaçınılması (nonsteroid ajanlar ve ergot türevleri)

Laktasyon

- Kalsinörin inhibitörleri ve ACEi emzirmede güvenli

Tablo 11 • İlaçlar ve güvenilirlikleri

İlaç	Plasenta geçiş	Fetal neonatal etki	Gebelik	Emzirme	FDA
Metildopa	+	-	güvenli	güvenli	B
Beta bloker	+	Bazı çalışmalarda fetal gelişme kısıtlılığı	güvenli (Labetalol)	güvenli	C
Kalsiyum kanal blokörleri	+	-	güvenli	güvenli	C
Furosemid	+	-	güvenli[a]	güvenli[b]	C
Hidralazin	+	-	güvenli	güvenli	C
ACEi/ARB[c]	+	2-3.trimester kullanımı teratojen[f]	güvenli değil	güvenli	D
Prednizon[d]	sınırlı	yarık dudak damak risk artışı?	güvenli	güvenli	C
Azatiopirin	+	-	güvenli	güvenli	D
Takrolimus/ Siklosporin	+	-	güvenli	güvenli[e]	C
Mikofenolat Mofetil	+	teratojenf	güvenli değil	güvenli değil	D
Siklofosfamid	+	?	güvenli değil[g]	güvenli değil	D
İntravenöz immunglobulin	+	-	güvenli	güvenli	C
İntravenöz demir	+	-	güvenli	güvenli	B
Sodyum bikarbonat	+	-	güvenli	güvenli	NA
Kalsiyumkarbonat	+	-	güvenli	güvenli	NA

[a]Teorik olarak vasküler kontraksiyon yaparak plasental perfüzyonu azaltılabilir fakat sıvı yüklenmesi ve hipertansiyon için kullanabilecek ajandır.[114,125]
[b]Yüksek dozları laktasyonu baskılayabilir.[114,125] (laktasyonda düşük doz 5 gün kullanılabilir)
[c] 2-3.trimester kullanımında oligohidramnios, neonatal anüri, renal yetmezlik, ekstremite kontraktürü, kraniofasial anomaliler, pulmoner hipoplazi ve patent duktus arteriozusa yol açabilir.
Konsepsiyonda kesilmesi gerekmektedir
Enalapril, kaptopril ve quinapril süte az miktarda geçer fakat neonatal yan etki bildirilmemiştir.[114,125]
[d]Maternal yan etkileri kemik kaybı, osteonekrozis, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, adrenal yetmezlik. Günlük >60 mg dozda emzirme önerilmez.[114]
[e]Süte geçiş oranı düşüktür, kullanılan doza ve anne kilosuna bağlıdır.[114,125]
[f]Yarık damak dudak, kulak anomalileri, hipertelorizm, mikrotia, 5. parmakta brakidaktili, ekstremite anomalileri.[114,125]
gSadece anne hayatını tehdit eden hastalık durumunda ilk trimesterdan sonra kullanılabilir.[114,125]

Böbrek Hastalıkları

Glomerülonefritler

Glomerülonefritler, enfeksiyon dışındaki nedenlere bağlı olarak glomerüllerde akut veya kronik seyirli inflamasyon ve fonksiyon bozukluğu ile seyreden böbrek hastalıklarıdır.[53] Klinik olarak hematüri, proteinüri, lökositüri, hipertansiyon, oligüri, ödem ve böbrek hasar bulguları mevcuttur.[53] Gebelikte akut/kronik glomerülonefrit sıklığı 1/40,000 olarak bildirilmektedir. [53,129] Glomerülonefrit nedenleri arasında gebelikte en sık rastlanılanı IgA nefropatisidir.[53,129] Gebelerde glomerülonefrit olgularının çoğunun normal böbrek fonksiyonlarına sahip olduğu ve gebelik sonuçlarının eşlik eden hipertansiyon, proteinüri miktarı ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.[129] Gebelik glomerülonefritin doğal seyrini etkilememektedir.[36] Gebelik öncesi glomerülonefrit olduğu bilinmeyen olguların preeklampsi ile ayrımı zordur.[53] Glomerülonefritte hematüri, idrar mikroskopisinde dismorfik kırmızı kan hücrelerinin görülmesi ve serum kompleman seviyelerinde azalma vardır.[36] Tanı amaçlı gerekiyorsa 32. gebelik haftasından önce böbrek biyopsisi uygulanabilir.[36,53]

Lupus Nefriti

Sistemik lupus eritamatozus (SLE) genellikle çocuk doğurma potansiyeli olan genç kadınları etkileyen ve gebelikte ciddi komplikasyonlara yol açabilen multisistemik otoimmün bağ doku hastalığıdır.[130] SLE hastalarının yaklaşık yarısında lupus nefriti vardır ve kesin tanısı biyopsi ile koyulmaktadır.[130] Gebelikte lupus nefriti alevlenme riski artar.[130] Stanhope ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde gebelikte lupus nefriti alevlenmesi oranlarının %1,5 ile %83 arasında değiştiği gösterildi.[131] Lupus nefriti ve özellikle aktif hastalığı olan gebelerde preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, erken doğum ve hastalık alevlenmesi riskleri artar.[132] Kronik hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.[107,130] Lupus nefriti olan 71 gebeliğin dahil edildiği çalışmada, olguların %20'sinde hastalık alevlenmesi, %8'inde preeklampsi, %28'inde erken doğum, %16'sında FGK ve %4'ünde ölü doğum olduğu bildirildi.[132] SLE kadınlarda gebelik öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve gebelik sürecinde de takibi gereklidir. Gebe kalmadan önce en az 6 ay hastalığın remisyonda olması önerilmektedir.[107,130]

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati SDBY'nin en sık nedenidir ve diyabetik gebelerin %2-5'inde diyabetik nefropati bulunur.[133] Nefropati olan diyabetik gebeliklerde konjenital anomali oranları, nefropatisi olmayanlara kıyasla 2,5 kat (%95 CI 1.1-5.3) daha yüksektir.[134] Diyabetik nefropatili gebelerde ortalama doğum kilosu ve ortalama doğum haftası, nefropatisi olmayan diyabetik gebelere kıyasla daha düşük, preeklampsi sıklığı ise daha yüksek olarak bulunmuştur.[135] Diyabetik nefropatisi olan 108 gebeliği içeren çalışmada, erken doğum ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi oranları sırasıyla %77 ve %49 olarak bildirilmektedir.[136]

Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom yoğun proteinüri sonucu gelişen hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve yaygın ödem ile karakterize bir sendromdur.[36,53] Fokal segmental glomerülosklerozz (FSGS), membranöz ve membranoproliferatif glomerülopati, minimal değişiklik glomerülopatisi, lupus nefriti ve diyabetik nefropati gibi değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilir.[125] Nefrotik sendromda, idrarda antitrombin 3 atılımında artış, serumda protein C ve protein S seviyelerinde azalma, hiperfibrinojenemi ve trombosit agregasyonunda artıştan dolayı VTE riski artar ve profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir.[125]

Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü (VUR), mesanedeki idrarın üreter aracılığıyla üst üriner sisteme kaçmasıdır.[137] Genitoüriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur.[137] VUR, erken tanı koyulmadığı takdirde tekrarlayan piyelonefrit atakları ve renal skarlanma ile reflü nefropatisi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.[137] VUR gebelikte, değişen fizyoloji (artmış intravezikal basınç ve üreteral relaksasyon) nedeniyle aralıklı olarak görülebilir.[53] VUR olan gebelerde üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve proteinüri olumsuz gebelik sonuçları arttırmaktadır.[138] Attini ve ark. yayınladığı meta-analizde, reflü nefropatisi olan gebelerde düşük riskli popülasyona kıyasla preeklampsi ve gebelikle ilişkili hipertansiyon sıklığının arttığı bildirilmektedir.[138] VUR olan gebelerin antenatal takiplerinde aralıklı idrar kültürüyle taranmaları ve tekrarlayan üriner enfeksiyonu olanlara profilaktik antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir.[36,53]

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), bilateral böbrek kistleri, karaciğer kistleri ve kafa içi anevrizma riskinde artışa neden olan ve multisistemik bozukluklar ile seyreden genetik bir hastalıktır.[139] ODPKBH tanısı ultrasonografide böbreklerde multikistlerin görünmesi ile koyulur. Genetik olarak, polisistin-1 (PKD1), polisistin-2 (PKD2), GANAB veya DNAJB11'de genlerinde mutasyonlar söz konusudur.[139] ODPKBH olan bireylerin yaklaşık %50'sinde 60 yaşına kadar SDBY gelişir.[139] ODPKBH olan gebelerde proteinüri, hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı artmaktadır.[140] ODPKBH gebeliklerinde erken doğum, FGK için artan oranlar bildirilse de bu durum tartışmalıdır.[140] Eşlik eden hipertansiyon ve böbrek yetmezliği varlığında, uteroplasental yetmezlik açısından antenatal yakın takibi gereklidir.[139,140] ODPKBH'a sahip olan bir ebeveyn varlığında fetusun etkilenme riski %50 olduğu için ikinci trimester ultrason muayenesinde fetal böbrek değerlendirilmesi yapılmalıdır. Fetusta büyük ve hiperekojen böbrek saptandığında ayırıcı tanıda ODPKBH düşünülmeli ve ebeveynlerin böbreklerine de bakılmalıdır.[141] ODPKBH olan kadınlarda intrakranial anevrizma riski arttığından gebelik öncesi anevrizma açısından da değerlendirilmelidir.[141]

Böbrek Taşı

Böbrek taşları, gebeliklerin %0,03-0,4'ünde görülür.[142] Gebelikte, kalsiyum, ürik asit ve oksalat gibi maddelerin atılımının artması ve idrar stazı taş oluşumuna katkıda bulunur.[142] Genel popülasyona benzer şekilde en sık kalsiyum taşı görülür.[142] Gebelikte hafif-orta derecede hidronefroz sık görülür fakat şiddetli hidronefroz veya hidroüreter varlığında böbrek taşından şüphe edilmelidir.[143] Böbrek taşları, etkilenen tarafta karnın alt tarafına doğru yayılan, kolik tarzda ağrı ile prezante olur.[143] Hematüri ve piyüri sık görülür.[142,142] Kesin tanı, idrar yolu tıkanıklığı ile birlikte görüntülemede böbrek taşı tespit edilmesidir.[143] Gebelikte ilk görüntüleme metodu olarak renal ultrasonografi önerilmektedir.[142] Ultrasonografi ile böbrek ya da üreter taşlarının %60-88'ini saptanabilir.[143] Direkt üriner sistem grafisi, kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilir. Gebelikte MRG, BT'ye kıyasla daha çok tercih edilmektedir.[143]

Böbrek taşlarının büyük çoğunluğu intravenöz hidrasyon ve analjezi ile spontan olarak düşer.[142] Gebelikte renal kolik tedavisi için asetaminofen kullanımı (3-4g/24 sa) güvenlidir.[144] Diğer NSAİİ ilaçlar gerek görülürse 32. gebelik haftasından önce kısa süreliğine uygulanabilir.[144] Opiat kullanımı 2. basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Gebelikte sfinkter düz kas tonusunu azaltan tamsulosinin (alfa 1 bloker) kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.[144] Bekleme veya medikal tedavi ile düzelmeyen böbrek veya üreter taşlarında üreteroskopi ile taş parçalarının çıkarılması, üretere stent takılması ve perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilmesi seçenekleri bulunmaktadır.[144] Düşük riskli hastalarda üreteroskopi tercih edilirken, ateşi, karmaşık anatomisi, büyük taşı ve transplantasyonu olan olgularda perkütan nefrostomi yapılması önerilmektedir.[144]

Böbrek Nakli ve Gebelik

Böbrek transplantasyonu sonrası renal, endokrin ve seksüel fonksiyonlar kısa sürede normale döner ve doğurganlık çağındaki böbrek nakli olan kadınların yaklaşık %2'si gebe kalır.[145] Böbrek nakli uygulanan kadınların büyük çoğunluğunun gebeliği sorunsuz geçer, obstetrik ve perinatal sonuçları genel popülasyondakine benzer ve olumludur.[146] Shah ve ark'nın 6712 böbrek transplantasyonlu gebeliği içeren 87 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, canlı doğum oranı %72.9 (%95 CI, 70.0–75.6), ölü doğum oranı %5.1 (%95 CI, 4.0–6.5) ve neonatal ölüm oranı %3.8 (95% CI, 2.8–5.2) olarak belirlendi.[146] Deshpande ve ark'nın 4706 böbrek transplantlı gebeliği değerlendirdikleri diğer bir meta-analizde, canlı doğum oranı %73.5 (%95CI 72.1–74.9) olarak saptandı.[147] Kliniğimizde yapılan 32 böbrek nakli ve gebelik olgusunu içeren çalışmamızda, canlı doğum, ölü doğum ve neonatal ölüm oranları sırasıyla %87.5, %12.5 ve % 3.1 olarak belirlendi.[148] Böbrek nakli sonrası oluşan gebeliklerin sonuçları, ileri evre böbrek yetmezliği olan kadınların gebeliklerinden çok daha iyidir.[125] İleri evre böbrek yetmezliği olan kadınların böbrek nakli yaptırdıktan sonra gebe kalmaları önerilmektedir.[125] Böbrek transplantasyonu sonrası gebe kalınması için en uygun zamanın nakilden 1 veya 2 yıl geçtikten sonra ve renal allograft fonksiyonu stabil iken (kreatinin <1.5 mg/dL ve minimal proteinüri yok)

olması önerilmektedir.[149] Bu süre içinde nakil sonrası kullanılan immünsüpresif dozu en düşük seviyeye iner ve nakil yapılan böbreğin rejeksiyon riski çok azalır.[149] Deshpande ve ark böbrek naklinden 2 yıldan daha uzun süre sonra gebe kalanların maternal ve obstetrik sonuçlarının 2 yıldan daha kısa süre içinde gebe kalanlara kıyasla daha olumlu olduğunu bildirdiler.[147]

Böbrek nakilli gebeliklerin sonuçları genel anlamda olumlu olmakla birlikte preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet, sezaryen ve fetal gelişim kısıtlılığı oranları genel popülasyondan daha yüksektir.[146,147] Dolayısıyla transplantasyon sonrası gebelikler yüksek riskli gebeliklerdir, kadın doğum ve transplantasyon ekipleri tarafından multidipliner yaklaşım ile takipleri gerekir. Shah ve ark'nın meta-analizinde böbrek nakli olan gebeliklerde preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet ve sezaryen oranları sırasıyla %21.5, %43.1, %5.7 ve %62.6 olarak saptandı.[146] Deshpande ve ark'nın meta analizinde de preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet ve sezaryen oranları sırasıyla %27, %45.6, %8 ve %56.8 olarak belirlendi.[147] Kliniğimiz olgularında da preeklampsi (%34.4), erken doğum (%71.9), gestasyonel diyabet (%6.3) sezaryen (%85.7) için literatürdekilere benzer oranlar saptadık.[148] Böbrek transplantasyonlu gebeliklerde 34. gebelik haftasından önce iyatrojenik erken doğum, perinatal ve maternal mortalite ve morbiditedeki artışın başlıca nedeni preeklampsidir.[146,148] Nakledilen böbreğin fonksiyonel kapasitesi, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü ve kronik hipertansiyon varlığı preeklampsi riskini arttıran faktörlerdir.[146] Böbrek nakli olan gebeliklerin %27-69'unda gebelik öncesi hipertansiyon mevcuttur.[150] Böbrek nakli olan kadınların kan basınçları antihipertansifler ile iyi kontrol altında iken gebe kalmaları önerilmektedir.[150] Transplantasyonlu kadınların önemli bir kısmında gebelik öncesi proteinüri ve hipertansiyon bulunduğundan gebelikte superimpoze preeklampsi tanısını koymak zorlaşır.[146] Gebeliğin ikinci yarısında kan basıncı ve proteinürideki artış durumlarında superimpoze preeklampsi akılda bulundurulmalıdır.[146] Böbrek nakilli gebeliklerde anatomik farklılıklar ve kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu riski artar ve bildirilen oranlar %14,6 ile %42 arasında değişmektedir.[145] Transplantasyon gebeliklerinde aylık orta idrarda koloni sayımı tetkiki yapılması ve asemptomatik bakteriüri saptanan olguların tedavi edilmesi önerilmektedir.[150] Böbrek fonksiyonlarının da (serum kreatinin, GFR, proteinüri) ayda bir takibi gerekir.[150] Genç anne yaşı, kan basıncının kontrol altında olması ve nakil böbreğin fonksiyonlarının iyi olması (kreatinin <1,5 mg/dl, proteinüri <500 mg/24saat, eGFR >60 mL/dk/1.73 m^2) maternal ve perinatal sonuçlar açısından iyi prognostik faktörlerdir.[151] Kliniğimizdeki çalışmada, 1. trimester eGFR <60 mL/dk/1.73 m^2 olan kötü böbrek fonksiyonlu olgularda 34 hafta öncesinde preeklampsi veya fetal distres nedeniyle doğum, fetal veya neonatal kayıptan herhangi birinin olma oranı %77.8 olarak belirlendi.[148] You ve ark'nın çalışmasında da gebelik

öncesi eGFR <60 mL/dk/1.73 m^2 olan kadınlarda preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, 34 hafta öncesinde doğum, fetal kayıp ve gebelik veya doğum sonrası 3 ay içinde greft disfonksiyonu oranlarınının anlamlı olarak arttığı bildirildi.[152]

Gebelik geçiren ve gebeliği olmayan böbrek nakli yapılmış kadınlarda uzun vadede nakil böbrek fonksiyonları açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir.[153] Dolayısıyla gebeliğin nakil böbrek foksiyonları üzerine genel anlamda olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak gebelik ve postpartum dönemde %2-4 oranında greft rejeksiyonu oluşabilir.[153] Rejeksiyon bulguları, ateş, oligüri, hassasiyet ve renal fonksiyonlarda azalmadır ve gebelikte tanısının konulması zordur.[147,153] Rejeksiyon şüphesi olan olgularda gerekirse tanıyı teyit etmek amacıyla böbrek biyopsisi yapılabilir.[153] Gebelikte akut nakil rejeksiyonunun tedavisinde antikor aracılı tedaviler plasentadan geçtikleri için tercih edilmemekte ve yüksek doz steroid tedavisi önerilmektedir.[107]

Böbrek nakli olan kişiler ömür boyu immünsüprasif tedavi alırlar.[125] Kortikosteroidler, azatioprin ve kalsinörin inhibitörü takrolimus sıklıkla kullanılan immünsüpresif ilaçlardır.[125] Gebelik süresince de immünsüpresif tedavinin devam etmesi zorunludur. Kullanılan ilaçların teratojenik etkisi gösterilmemiştir.[125] İlaçlar ve dozları transplant nefrologları tarafından düzenlenmelidir. Gebelikte takrolimus metabolizmasının farmakokinetiği, artan dağılım hacmi ve hepatik metabolizmadaki hormonal değişiklikler nedeniyle farklılaşır.[125] Yeterli kan düzeylerini sağlamak amacıyla gebelik süresince 2-4 haftada bir takrolimus düzeylerine bakılmalıdır ve gebelikte 2-3 kata kadar doz artışı gereksinimi olabilir.[154]

Böbrek naklinin kendisi sezaryen endikasyonu değildir, ancak maternal fetal olumsuz sonuçların yüksek olması nedeniyle sezaryen oranları oldukça yüksektir.[114] Sezaryen sırasında, nakil yapılan böbreğin yeri ve üreterinin seyri bilinmelidir.[114] Kılavuzlar, sezaryen öncesi anatomiyi belirlemek amacıyla nakil ekipleriyle irtibat kurulmasını ve sezaryenin deneyimli obstetrisyenler tarafından yapılmasını önermektedir.[107,114]

Böbrek nakil sayıları arttıkça doğurganlık çağındaki böbrek vericisi kadınların da sayısı artmaktadır.[155] Böbrek nakil vericilerinin gebelikleri de, tek böbrekli olmaları dikkate alınarak, genel popülasyona göre daha yüksek olumsuz gebelik sonuçlarına sahiptir.[119,155] Böbrek donör kadınların gebeliklerinde preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken doğum ve fetal kayıp oranlarının genel popülasyondan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir.[119,155] Dolayısıyla tek böbreğini vermiş kadınların gebelikleri de riskli gebelik olarak değerlendirilerek takip edilmelidir.

Kaynaklar

1-Christensen T, Klebe JG, Bertelsen V et al. (1989) Changes in renal volume during normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand, 68:541

2-Rasmussen PE, Nielse FR. (1988) Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 27:249.

3-Au KKL, Woo JSK, Tang LCH, et al. (1985) Aetiological factors in the genesis of pregnancy hydronephrosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 25:248–251

4-Odutayo A, Hladunewich M. (2012) Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol, 7:2073-2080

5- Suarez MLG, Kattah A, Grande JP et al. (2019) Renal disorders in pregnancy: core curriculum. Am J Kidney Dis, 73:119-30

6- Soma-Pillay P, Catherine N., Tolppanen H. et al (2016) Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr, 27: 89.

7- Cheung K, Lafayette RA (2013) Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis, 20: 209-214.

8- Davison JM, Hytten FE. (1975) The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. Br J Obstet Gynaecol, 82:374–381.

9- Erman A, Neri A, Sharoni R, et al. (1992) Enhanced urinary albumin excretion after 35 weeks of gestation and during labour in normal pregnancy. Scand J Clin Lab Invest, 52:409–413

10. James, DK, Steer PJ, Weiner CP et al. (2017). High-risk pregnancy: management options, Cambridge University Press.

11- Jeyabalan A, Lain KY (2007) Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. Urol Clin North Am, 34: 1-6

12- Williams SF, Apuzzio JJ (2010) Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy. Post Obstet Gynecol, 30:1-4

13- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J (2010) Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 22: 95-9

14- Matuszkiewicz-Rowin□ska J, Małyszko J, Wieliczko M (2015) Urinary tract infections in pregnancy: old and newunresolved diagnostic and therapeutic problems Arch Med Sci, 11: 67–77

15- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (1998). Antimicrobial therapy for obstetrics patients. Number 245, Int J Gynecol Obstet, 61:299–308

16- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al (2005) Infectious Diseases Society of Americaguidelines for the diag- nosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 40:643–654.

17- American Academy of Family Physicians (AAFP)(2015). Summary of recommendations for clinical preventative services. AAFP Policy Action November 1996. Leawood(KS): American Academy of Family Physicians

18- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NICE clinical guidelines (2014). Antenatal care: routine care forthe healthy pregnant woman. March, 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/ cg62/chapter/1-recommendations

19- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2012). Sign 88: Management of suspected bacterial uri- nary tract infection in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: Available from URL: http:// www.sign.ac.uk

20- Glaser AP ve Schaeffer AJ (2015) Urinary Tract Infectionand Bacteriuria inPregnancy. Urol Clin N Am, 42: 547–560

21-Schnarr J, Smaill F. (2008) Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. Eur J Clin Invest, 38 (Suppl. 2): 50-7

22-Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al (2012). Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 162: 24-7

23- Smaill FM, Vazquez JC. (2019) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews , Issue 11. Art. No.: CD000490

24-Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al (1995). Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol, 173: 590-6

25-Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. (1995) Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol, 173: 597-602

26-Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C et al (2015) Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy:a prospective cohort study with an embedded randomisedcontrolled trial. Lancet Infect Dis, 15: 1324–33

27- Wingert A, Pillay J, Sebastianski M, et al (2019) Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences BMJ Open, 9:e021347.

28-Rizvi M, Khan F, Shukla, et al. (2011) Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. J Lab Physicians, 3: 98-103.

29-AshaPai KB, Rekha R, Sanjeev H, et al. (2011) Nitrofurantoin: an alternative therapy for uncomplicated cystits in the era of antimicrobial resistance. J Clin Diagn Res, 5: 964-6.

30-Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. (2009) Anti-bacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Arch Pediatr Adolesc Med,163(11):978–985.

31- Nordeng H, Lupattelli A, Romoren M, et al. (2013) Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. Obstet Gynecol,121(2 Pt 1):306–313.

32-Committee on Obstetric Practice (2017) Committee opinion no. 717: sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. Obstet Gynecol,130: e150–e152.

33- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD et al. (2005) Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 105:18–23.

34-Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD et al. (2014) Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U.S. population. Obstet Gynecol, 124:969–77.

35- Bentata Y, Housni B, Mimouni A et al. (2012 Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: etiology and risk factors in an intensive care unit. J Nephrology, 25:764–75.

36-Thadhani R, Young B (2019) Renal Disorders. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1025-1042

37- Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S et al. (2014) Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. BMJ, 30:4731

38- Mehrabadi A, Dahhou M, Joseph KS, et al. (2016) Investigation of a rise in obstetric acute renal failure in the United States, 1999–2011. Obstet Gynecol, 127: 899–906

39- Callaghan W, Creanga AA, Kuklina E. (2012) Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. Obstet Gynecol. 120:1029–36.

40- WHO, UNICEF, UNFPA (2015) Group WB, Division UNP Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva

41- Silver S, Siew E (2017) Follow-up care in acute kidney injury: lost in transition. Adv Chronic Kidney Dis, 24:246–52.

42-Veerbeek J, Hermes W, Breimer A et al. (2015) Cardiovascular disease risk factors after early onset preeclampsia, late,onset preeclampsia and pregnancy induced hypertension. Hypertension, 65:600-641

43-Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al (2007) Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care, 11:R31.

44- Lopes J, Jorge S (2013) The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clin Kidney J. 6:8–14.

45- Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract, 120:c179–84.

46- Kamal EM, Behery MM, Sayed GA et al (2014). RIFLE classification and mortality in obstetric patients admitted to the intensive care unit with acute kidney injury: a 3-year prospective study. Reprod Sci, 21:1281–7

47- Liu D, He W, Li Y et al (2019) Epidemiology of acute kidney injury in hospitalized pregnant women in China. BMC Nephrol, 26:20-67

48- Szczepanski J, Griffin A, Novotny S et al (2020) Acute Kidney Injury in Pregnancies Complicated With Preeclampsia or HELLP Syndrome. Front Med, 7:7:22

49- Beker BM, Corleto MG, Fieiras C et al. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. Int Urol Nephrol, 50:705-713

50- Zhou Y, Fan W, Dong J et al (2018) Establishment of a model to predict the prognosis of pregnancy-related acute kidney injury. Minerva Urol Nephrol, 70:437–43.

51-Zhang L, Sun J, Zhang M, et al (2019) The significance of combined detection of CysC, urinary mAlb and B2-MG in diagnosis of the early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome. Saudi J Biol Sci, 26:1982

52- Jim B, Garovic V (2017) Acute kidney injury in pregnancy. Semin Nephrol, 37:378–85

53- Burwick RM (2021) Renal Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 857-870

54- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD et al (2009). Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. Obstet Gynecol, 113:1320–1326

55- Brosius FC, Lau K. (1986) Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: role of timing of the test and ischemia. Am J Nephrol, 6:450–457

56- Acharya A (2020) Acute Kidney Injury During Pregnancy. Obstetric and Gynecologic Nephrology, Springer: 147-163.

57- Madazlı R. (2008) Preeklampsi. Plasenta. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; p. 227-64

58- ACOG (2019) Practice Bulletin No 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol, 133: e1–25.

59- Mohaupt M (2007) Molecular aspects of preeclampsia. Mol Asp Med, 28: 169–191

60- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M (2005) Preeclampsia. Lancet, 365(9461):785-99

61- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy,22:143-8.

62- Madazlı R, Aydın B, Gezer A (2011) Preeklampsi-Eklampsi Olgularımızın Perinatal ve Obstetrik Sonuçları. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 21:18-24

63- Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M et al. (2007) Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. Hum Genet, 120:607-12.

64- Pridjian G, Puschett JB (2002) Preeclampsia. Part 2: Experimental and Genetic Considerations. Obstet Gynecol Surv, 57:598-618

65-Gallery EDM, Lindheimer MD (1999) Pathology and pathophysiology of preeclampsia:Alterations in volume homeostasis. In: Lindheimer MD, Cunningham FG, Roberts JM (eds) Chesley'S Hypertensive Disorders in Pregnancy. Second Edition, Stamford, Appleton and Lange, pp 327-347

66- Longo SA, Dola CP, Pridjian G (2003) Preeclampsia and Eclampsia Revisited. South Med J, 96: 891-899

67- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ ve ark (2014) Hypertensive disorders in pregnancy. In F. Gary Cunningham,

Kenneth J. Leveno et al (eds) Williams Obstetrics, 24th edition, New York, McGraw-Hill Health Professions Division, pp 567–618.

68- Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. (2017) Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes,10(2):e003497.

69- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al (2008). Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med, 359:800–809.

70-Brown MC, Best KE, Pearce MS et al. (2013) Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol, 28:1–19

71- Vikse BE, Irgens LM, Karumanchi SA, et al. (2012) Familial factors in the association between preeclampsia and later ESRD. CJASN, 7:1819–26.

72- Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD et al. (2003) Glomerüler ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. J Am Soc Nephrol,14:648–652.

73-Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. (2012) Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation, 125:911–919.

74- Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL et al. (2014) Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. Kidney Int, 86:275–285

75- Zhao S, Gu X, Groome LJ, et al. (2009) Decreased Nephrin and GLEPP-1, But Increased VEGF, Flt-1, and Nitrotyrosine, Expressions in Kidney Tissue Sections From Women With Preeclampsia. Reprod Sci, 16:970–979.

76- Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, Yamamoto HS, Feinberg BB. Urinary excretion of c5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. Hypertension, 62:1040–1045.

77-Wallace K, Harris S, Addison A et al (2018) HELLP syndrome: pathophysiology and current therapies. Curr Pharmaceut Biotechnol, 19:816–26.

78-Prakash J, Ganiger VC, Prakash S, et al. (2018) Acute kidney injury in pregnancy with special reference to pregnancy-specific disorders: a hospital based study (2014–2016). J Nephrol, 31:79–85.

79- Ye W, Shu H, Yu Y, et al. (2019) Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. Int Urol Nephrol, 51:1199–206

80- Novotny S, Lee-Plenty N, Wallace K, et al. (2020) Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet syndrome. Pregnancy Hypertens, 19:94–9

81- Gupta M, Feinberg B, Burwick R. (2018) Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. Pregnancy Hypertens, 12:29–34.

82- Gupta, M., Govindappagari, S., Burwick, R. M. (2020). Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. Obstet Gynecol, 135: 46-58.

83- Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol, 21:859–67.

84- Bruel A, Kavanagh D, Noris M et al. (2017) Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. Clin J Am Soc Nephrol,12:1237–1247

85- Huerta A, Arjona E, Portoles J et al (2018). A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int, 93: 450-459.

86- Scully M, Hunt B, Benjamin S et al. (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 158:323–35.

87- Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood, 124:211–9

88- George J (2018) TTP long-term outcomes following recovery. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 548.

89- Fakhouri F. (2016) Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. Transfusion Apheresis Sci, 54:199–202.

90-Allen A, Kim W, Larson J et al. (2016) The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol, 14:287–94.

91-Dekker R, Schutte J, Stekelenburg J, et al (2011) Maternal mortality and severe maternal morbidity from acute fatty liver of pregnancy in the Netherlands. Eur J Obstet and Gynecol Reprod Biol, 157:27–31.

92- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. (2006) Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. Obstet Gynecol; 107: 115-20.

93- Morton A, Laurie J (2018) Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. Obstet Med, 11:126–31.

94- Gao Q, Qu X, Chen X, et al. (2018) Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. Singapore Med J, 59:425–30.

95- Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. (2011) Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. J Mater Fetal Neonatal Med, 24:1143–6.

96- Xiong H, Liu J, Guo L et al (2015) Acute fatty liver of pregnancy: over 6 months follow-up study of twenty-five patients. World J Gastroenterol, 21:1927–31.

97- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ et al. (2006) National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol,107:1226–1232.

98- Liu Y, Ma X, Zheng J, et al (2017) . Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth, 17:235.

99- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J et al. (2002) Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol, 186:253-6.

100- Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, et al.(2019) Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. Hypertension, 74:1144–1151.

101- Ferreira, D. P., Amorim, F. F., Matsuura, A. J., et al (2020). Pregnancy-related acute kidney injury: mortality and survival of patients treated at a maternal intensive care unit. J Nephrol, doi: 10.1007/s40620-020-00711-6

102- Goplani K, Shah P, Gera D, et al. (2008) Pregnancy-related acute renal failure: a single-center experience. Indian J Nephrol, 18:17–21

103- Rao S, Jim B. (2018) Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. Kidney Int Rep,247–257.

104- Sibai B.M., Lipshitz J., Anderson G.D. et al. (1981) Reassessment of intravenous MgSO4 therapy in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol, 57:199–202.

105- Scully M, Starke R, Lee R, et al (2006). Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura. Blood Coagul Fibrinolysis,17:459–63.

106- Levin A., Stevens PE., Bilous RW. et al (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl, 3: 1-150

107- Hui D, Hladunewich MA. (2019). Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Obstet Gynecol, 133: 1182-1194.

108- Williams D, Davison J (2008). Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ, 336: 211-215.

109- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: questions

and answers in a changing panorama. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 29:625-42.

110-Hladunewich MA, Melamed N, Bramham K. (2016). Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. Kidney Int, 89: 995-1007.

111- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. (2010) Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol, 5: 844–855

112- Imbasciati E, Gregorinin G, Cabiddu G, (2007) et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis, 49:753-62.

113- Hall M, Lightstone L, Nelson-Piercy C et al (2018) Consensus Statements 2017. In: Bramham K, Hall M, Nelson-Piercy C, editors. Renal Disease in Pregnancy. Second ed. Cambridge: Cambridge University Press, p. 221.

114- Wiles K., Chappell L., Clark K., et al (2019). Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. BMC Nephrol, 20: 401.

115- Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, et al. (2015) A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol,10:1964-78.

116- Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K et al. (2020) Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 3:e1920964-e.

117- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. (2015) Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. J Am Soc Nephrol, 26:2011–2022.

118- Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. (2012) Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? Nephrol Dial Transplant, 27(suppl 3):111-118.

119- Haesler E, Melhem N, Sinha MD.(2019) Renal disease in pregnancy: Fetal, neonatal and long-term outcomes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 57:60-76.

120- Wiles K, de Oliveira L. (2019) Dialysis in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 57:33-46.

121- Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. (2014) Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. J Am Soc Nephrol, 25:1103–1109.

122- Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. (2015) Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. Nephrol Dial Transpl, 31:1905–34.

123- Jesudason S, Grace BS, McDonald SP (2014) Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. Clin J Am Soc Nephrol, 9:143e9.

124- Luders C, Titan SM, Kahhale S et al.(2018) Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women. Kidney Int Rep, 3:1077-88.

125- Hall, M. (2019). Chronic renal disease and antenatal care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 57:15-32.

126- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. (2015) Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med, 29:372:407-17

127- Hutcheon JA, Lisonkova S, Magee LA, et al. (2011) Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. BJOG, 118:49-54.

128- Sachs, H. C. (2013). The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics, 132: e796-e809.

129- Blom, K., Odutayo, A., Bramham, K. et al (2017) Pregnancy and glomerüler disease: a systematic review of the literature with management guidelines. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 12: 1862–1872.

130- Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. (2011) Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J Rheumatol, 38:1906–1913.

131- Stanhope TJ, White WM, Moder KG et al (2012) Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol, 7:2089–2099

132- Moroni G, Doria A, Giglio E (2016) Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. J Autoimmunity, 74: 6-12

133- Damm JA, Asbjörnsdóttir B, Callesen NF, et al. (2013) Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care, 36:3489e94.

134- Bell R, Glinianaia S, Tennant P (2012). Periconception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. Diabetologia, 55: 936-947.

135- Young EC, Pires ML, Marques LP et al. (2011) Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. Diabetes Metab Syndr, 5:137–142.

136- Klemetti M M, Laivuori H, Tikkanen M et al (2015). Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. Diabetologia, 58: 678-686.

137- Mattoo TK. (2011) Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis, 18:348-54.

138- Attini R, Kooij I, Montersino B, et al. (2018). Reflux nephropathy and the risk of preeclampsia and of other adverse pregnancy-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of case series and reports in the new millennium. J Nephrol, 31: 833-846.

139- Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al (2012). Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol, 7:479–86.

140- Wu M, Wang D, Zand L, et al. (2016) Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. J Matern Fetal Neonatal Med, 29:807–812.

141- Vora N, Perrone R, Bianchi DW (2008) Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis, 51:307–318.

142-Butler EL, Cox SM, Eberts EG, et al (2000). Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. Obstet Gynecol, 96(5 Pt 1):753–756.

143-Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, et al (2013). Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. J Urol, 189: 1203–1213.

144- Semins MJ, Matlaga BR. (2014) Kidney stones during pregnancy. Nat Rev Urol,11:163–168.

145- Watnick S, Rueda J. (2008) Reproduction and contraception after kidney transplantation. Curr Opin Obstet Gynecol, 20:308–312.

146- Shah S, Venkatesan RL, Gupta A et al. (2019) Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. BMC Nephrol, 23:20:24

147- Deshpande, N., James, N., Kucirka, L, et al (2011). Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant, 11: 2388-2404.

148- Madazlı R, Kaymak D, Alpay V et al (2020). Evaluation of obstetric outcomes and prognostic significance of graft function in kidney transplant recipient pregnancies. Hypertens Pregnancy, DOI: 10.1080/10641955.2020.1727498

149- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 9: S1–S155

150- Transplantation (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 17: 50.

151- McKay DB, Josephson MA, Armenti VT et al. (2005) Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant, 5: 1592–1599

152- You JY, Kim MK, Choi SJ et al. (2014) Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. Clin Transplant, 28:699-706.

153- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ et al. (2009) Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl, 8:103–122.

154- Hebert MF, Zheng S, Hays K et al (2013) Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. Transplantation, 95:908-15.

155- Reisæter AV, Henriksen T, Irgens LM et al. (2009) Pregnancy and birth after kidney donation : The Norwegian experience Am J Transplant, 9:820-4.

BÖLÜM 10

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Gebelerin çoğu bulantı, kusma, kabızlık, hazımsızlık, mide yanması gibi gastrointestinal şikayetlerden yakınır. Gebelikte ortaya çıkan gastrointestinal şikayetlerin çoğu hafiftir, diyet ve yaşam biçimine yönelik tavsiyeler ile düzelir, ancak bir kısmında medikal tedavi gerekebilir. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda gözlenen kronik gastrointestinal hastalıklar gebeliğe eşlik edebilir ve bu hastalıkların seyirleri ve tedavileri gebelik sürecinden etkilenir. Gastrointestinal hastalıkların tanısında yararlanılan radyolojik, endoskopik ve laboratuvar metodların gebelikte kullanımı ve değerlendirilmesi de özellikler içerir.

Büyüyen uterusun anatomik ve miktarları artan hormonların fizyolojik etkileriyle gebelikte gastrointestinal sistemde önemli değişiklikler olur. Diş etlerinde granülamatöz değişimler (epulis gravidarum), tükrük salgısında artış ve tat duyusunda değişikliler olabilir.[1] Özofagus içeriğinin pH'ı tükrük salgısının etkisi ve özofagus alt ucu sfinkterinin mide içeriğinin özofagus geçişini engellemesi ile alkalendir.[2] Gebelikte progesteronun etkisiyle özofagus alt ucu sfinkterinin tonusu azalır.[3] Büyüyüyen uterusun mideye basısı da eklenince, mide içeriğinin özafagusa geçişi ve gastroözofagial reflü (GER) gebelikte sıktır.[1] Gebeliğin mide peristaltizmi ve boşalma zamanı üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.[2] Mide asiditesinin ise arttığı, azaldığı ve etkilenmediği yönünde çalışmalar mevcuttur.[4,5,6] Gebelikte artan progestron etkisiyle ince barsakların transit zamanı uzar ve şişkinlik, distansiyon gibi şikayetlere neden olabilir.[2] Gebelikte kalın barsakların motilitesi de azalır, sodyum ve su absorbsiyonu artar, miktar olarak az ve kıvamlı dışkılamaya neden olur.[1] Büyüyen uterusun barsaklara basısı ve motilitenin azalması kabızlığa neden olur. Uterusun etkisiyle barsaklar karnın üst tarafına doğru yer değiştirir, apendeksin yeri sağ üst kadrana doğru yükselir.[2] Alkalen fosfataz, sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gebelikte yükselir.[1]

Gastrointestinal sorunların tanı ve tedavisinde endoskopi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Üst gastrointestinal sistemin değerlendirilmesinde özofago-gastro-duodeneskopi (özofagus, mide ve proksimal duodenum) (EGD), kolon ve terminal ileumun değerlendirilmesi ise kolonoskopi ile yapılır. EGD, GER, peptik ülser, özofagus varisi ve kanser tanısında, varis veya varis dışı kanamaların ve striktürlerin tedavisinde kullanılır.[7] Gebelikte en sık uygulalan endoskopik

yöntem EGD'dir.[1] Kolonoskopi 2. trimesterde kolon kanseri şüphesi veya inflamatuvar barsak hastalığı tanısı için kullanılmaktadır.[7] Endoskopik yöntemler gebelikte güvenle uygulanabilir.[7,8] Ancak gebelikte endoskopik yöntemlerin kesin endikasyonunun olduğu durumlarda, mümkünse 2. trimesterde, sedasyon ve analjezi için en zararsız ilacı en düşük dozda uygulayarak, minimal zamanda, gebeyi sol yan pozisyonda yatırarak ve fetal iyilik halinin monitorizasyonu (>24 gebelik haftası) ile yapılması önerilmektedir. [9]

Bulantı ve Kusma

Bulantı ve kusma gebelerde en sık gözlenen şikayettir, bulantı sıklığı %50-80, kusma sıklığı ise %50 oranında bildirilmektedir.[10] Şikayetler 4-6. gebelik haftalarında başlar, 8-12. haftalar arasında tepe noktasına ulaşır ve çoğunlukla 16-20. haftalarda son bulur.[11] Şikayetler günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir, değişken süre ve sıklıklarda olabilir.[11] Pregnancy-unique quantification of emesis and nausea (PUQE) skorlama sistemi ile gebelikte bulantı-kusmanın ağırlığı değerlendirilebilir (Tablo 1).[12] Sonraki gebeliklerde bulant/kusma şikayetinin tekrarlama oranı %15-81 arasında bildirilmektedir.[13] Bulantı/kusmanın kesin nedeni bilinmemektedir ve multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir.[1] Human koryonik gonadotropin, hiperöstrojenemi, progesteron, gastrik disritmi, vitamin yetersizliği ve psikolojik faktörler (anksiyete, depresyon, istenmeyen gebelikler, aile içi sorunlar vb) etyolojide sorumlu tutulan faktörlerdir.[14] Bulantı/kusma şikayetinin gebeliğe özgü olduğu, diğer nedenlerin dışlanması ile ortaya konabilir. Özellikle 20. haftadan sonra devam eden veya diğer sistemlere ait semptomların eşlik ettiği olgularda, bulantı/kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin araştırılmasında yarar vardır.

Bulantı/kusma şikayeti olan gebelerin çoğunda ilaç tedavisine gerek kalmadan diyet önerileri ile sorun çözülür. Sık, sık ve az miktarlarda karbonhidrattan zengin, mide boşalmasını geciktirecek yağlı ve taze sebzelerden kaçınılan diyetler önerilmektedir.[10,14] Fetusun bulantı kusma ve az miktrada beslenmeden olumsuz olarak etkilenmeyeceği konusunda bilgilendirmek, anne adaylarını rahatlatır. Gebelik başlangıcında multivitamin desteği başlanması bulantı/kusma sıklığını azaltabilir.[2] Zencefil (500-1500 mg/günde, 250mgx3-4) kullanımı bulantı/kusma şikayetlerini ve ağırlığını azaltmakda etkilidir.[15,16] Akapunktur uygulaması şikayetlerin azaltılmasında etkili olabilir.[16] İlaç tedavileri olarak, B6 vitamini (piroksidin) 10-25 mg günde 3-4 kere veya B6 vitamini (10mg/g)+ doksilamine(antihistaminik, FDA kategori B) (10mg/g) günde 3-4 kere kullanılabilir.[10] İkinci seçenek ilaçlar olarak dopamin antagonistleri- prometazin (FDA kategori C; 12.5–25 mg / günde 4 kere), proklorperazin (FDA kategori C; 5–10 mg / günde 3 kere), metoclopramid (FDA kategori B; 10–20 mg / günde 4 kere) kullanılabilir. [10,17] Seçici serotonin antagonisti ondansetron da (FDA kategori B; 4–8 mg / günde 3 kere) bulantı/kusma tedavisinde kullanılmaktadır. [10,17]

Tablo 1 • Pregnancy-unique quantification of emesis and nausea (PUQE) skorlama sistemi ile gebelikte bulantı-kusmanın ağırlığının değerlendirilmesi

Sorular

1-Bir gün içinde ne kadar süreyle bulantı hissediyorsunuz?

	Hiçbir zaman	≤1 saat	2-3 saat	3-6 saat	>6 saat
Puan	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

2- Günde kaç kere kusuyorsunuz?

	>7	5-6	3-4	1-2	Hiç
Puan	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

3- Günde kaç kere kusamadan şiddetli öğürüyorsunuz?

	Hiç	1-2	3-4	5-6	>7
Puan	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Total puan ≤6 Hafif hiperemesiz gravidarum
7-12 Orta hiperemesiz gravidarum
>13 Ağır hiperemesiz gravidarum

Hiperemezis Gravidarum

Hiperemezis gravidarum (HG) gebeliklerin %0.3-2'sinde gözlenen, aşırı bulantı kusma ile karakterize bir hastalıktır.[14] HG'nin tanımı değişkenlikler göstermekle birlikte, aşırı ve devamlı bulantı/kusma, gebelik öncesi ağırlığın %5'inden fazlasının kaybedilmesi, ketonüri, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, vitamin ve mineral eksiklikleri ve hastaneye yatırılma gerekesiniminin olması olarak tanımlanmaktadır.[18] Şikayetler 6-8. gebelik haftalarında başlar, 12. haftada tepe noktasına ulaşır ve çoğunlukla 20. haftalarda son bulur.[11] Tükrük salgısında artma, tat duyusunda bozulma, dehidratasyona bağlı olarak mukozalarda kuruluk, ciltte turgor ve tonus bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, hiponatremi, hipokalsemi, hipokalemi, hipokloremik metabolik alkoloz, hemotokritte yükselme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar oluşabilir.[1,2] Ağır olgularda nadiren Wernicke ensefelopatisi (tiamin eksikliğine bağlı), pnömomediastineum ve özofagus rüptürü gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.[2] HG düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riskinde artışa neden olabilir.[19] HG olgularda, aşırı bulantı/kusmaya neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Tam kan sayımı, idrar tahili ve idrarda keton bakılması, kan elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilmektedir.[20] Tiroid fonksiyon testleri ve Helicobacter pylori (H.pylori) bakılmasını önerenler de vardır.[20]

HG yönetiminde hospitalizasyon, oral alımın bir müddet kesilmesi, intravenöz hidrasyon ve bulantı/kusmayı önlemeye yönelik ilaç tedavileri kullanılmaktadır.[16] Öncelikle normal saline veya laktat ringer solusyonu ile hızlıca sıvı açığı kapanmalıdır, sıvı tedavisine %5 dektroz solusyonu ile devam edilmelidir.[20] Sıvı infüzyonuna gerektiğinde magnezyum, fosfat, potasyum eklenmeli ve serum sodyum ve elektrolit takibi yapılmalıdır. [16,20] Wernicke ensefalopatisini önlemeye yönelik olarak serum infüzyonu içine 100 mg tiamin koyulabilir.[20] Uzun sureli hospitalizasyona rağmen oral beslenmeyi tolere edemeyen ve şikayetleri devam eden olgularda total parenteral beslenmeye geçilebilir.[20] İlaç tedavileri olarak, vitamin B6, antihistaminikler (dimenhydrinate, diphenhydramine, doxylamine, hydroxyzine, meclizine), dopamin antagonistleri (droperidol, metoclopramide, trimethobenzamide), fenotiazinler (prochlorperazine, promethazine), seçici serotonin antagonistleri (ondansetron) ve glukokortikoidler kullanılmaktadır.[21] Öncelikle dimenhydrinate 50 mg (50 mL saline içinde, 20 dakika) 4-6 saate bir veya metoklopramid 5–10 mg 8 saatte bir iv, veya ondansetron 8 mg 15 dk içinde 12 saatte bir iv veya promethazine 12.5–25 mg 4–6 saatte bir iv önerilmektedir.[10] İkinci seçenek olarak klorpromazin 25–50 mg iv veya im 4-6 saatte bir veya 10-25 mg 4-6 saatte bir oral veya methylprednisolone 16 mg 8 saatte bir oral veya intravenöz 3 gün süreyle, takibinde doz azaltarak 6 haftaya kadar devam edilmesi önerilmektedir.[10]

Konstipasyon

Gebelerin %25-40'ında karında şişkinilik ve kabızlık şikayeti vardır.[17] Kabızlık, haftada 3'den az defekasyon koyu kıvamlı feçes ve feçesin çıkarılmasında zorluk olarak tanımlanabilir. [22] Gebelikte kabızlık nedenleri olarak, su emilimindeki değişiklikler, mekanik faktörler, fiziksel aktivitede azalma ve hormonal etkilere bağlı olarak barsak motilitesindeki azalma sorumlu tutulmaktadır.[22] Barsak motilitesindeki azalmanın progesteron miktarında ve nitrik oksit salınımındaki artıştan ve G-protein ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[17] Demir alımı da konstipasyon üzerine etkili olabilir.[14] Gebelikte kabızlığın tedavisinde, sıvı alımını arttırmak, fiziksel aktivite, az ve sık yemek ve lifli besinlerin tüketilmesi önerilmelidir.[2,17] Ayrıca sabahları ve yemeklerden sonra barsak motilitesinin en fazla olduğu dönemde defekasyona zorlamakta önerilir.[17] İlaç tedavisi gereken olgularda laksatifler kullanılabilir. [2,17] Laktuloz, gliserin, polietilen glikol ve sorbitol gibi laksatifler genel olarak gebelik konstipasyonunda en güvenilir ilaçlar arasında kabul edilmektedir.[17,22]

Gastroözofagial Reflü

Gastroözefagial reflü (GER) gebeliklerin %40-80'ninde gözlenen bir sorundur.[17] Olguların çoğunda reflü gebeliğin erken dönemlerinde başlamakta, son trimesterde belirginleşmekte ve doğumdan sonra kaybolmaktadır.[2] GER mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, progestronun etkisiyle özofagus alt ucu sfinkterinin tonusunun azalması ve intraabdominal basıncın

artması GER oluşumunda etkilidir.[2] Şikayetler mide asit içeriğinin özofagusa geçerek yaptığı iritasyona bağlıdır. Retrosternal yanma en önemli semptomdur ve genellikle yatar pozisyonda artar.[23] Disfaji, öksürük ve göğüs ağrısı gibi şikayetler olabilir.[23] Tanı iyi bir anamnez ile kolayca koyulur. Gebelikte GER tedavisinde öncelikle yaşam biçimi ile ilgili değişiklikler önerilmelidir. Yatak başının yükseltilmesi, öne eğilmek gibi karın basıncını arttıracak hareketlerden kaçınılması, az ve sık yenmesi, yatmadan önce yemek yenmemesi ve yağlı ve semptomları uyaran yiyeceklerden kaçınılması önerilir.[1,23] İlaç tedavisi gerekirse, antiasitler ve aljinik asit ilk tercih edilen ilaçlardır.[1] Kalsiyum ve magnezyum içeren antiasitler tercih edilmelidir, bikarbonat içeren antiasitler metabolik alkaloza neden olabileceklerinden kullanılmamalıdır.[14] Sukralfat antiasitler de gebelikte güvenle kullanılabilir.[14] Histamin tip 2 (H2-reseptör) anatgonistleri (FDA kategori B), simetidin ve ranitidin ikinci seçenek ilaçlardır ve gebelikte kullanılabilir. [14] Proton pompa inhibitörlerinın-omeprazol (FDA kategori C), yapısal anomali riskini anlamlı olarak etkilemediği gösterilmiştir ve diğer tedavilere dirençli GER olgularında gebelikte kullanılabilir.[14,24]

Peptik Ülser

Gebelikte peptik ülser sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Peptik ülseri olan kadınlarda da peptik ülser semptomları gebelikte genelikle hafifler.[1,2] Plasma histaminaz ve östrojen seviyelerindeki artışa bağlı olarak gastrik asit miktarının azalması, progesteron ve epidermal growth faktörlerin gastrik mukozayı koruyucu etkisi ve yaşam biçimindeki düzelmeler, gebelikte peptik ülser şikayetlerinin azalmasına gerekçe olarak gösterilmektedir.[25] Peptik ülser şikayetleri gebelikte farklılık göstermez. Epigastrik ağrı, anoreksia, postprandial bulantı ve kusma ve üst gastrointestinal kanama peptik ülser bulgularıdır.[1] Kesin tanı gastroskopi ile konulur. Gastroskopi H. pylori enfeksiyonu tanısı için materyal alınmasına da olanak sağlar. Tedavide öncelikle beslenme ve yaşam biçimine yönelik düzenlemeler yapılır; yağlı yiyecek ve asidik içeceklerden kaçınılması, kafein, çikolata, alkol, sigara kullanılmaması, stres ve ansiyeteden uzak durulması tavsiye edilir.[2] Anti asitler birinci seçenek ilaç tedavisi olarak kullanılır, H2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri de kullanılabilir. Kullanılan ilaçların gebelikteki güvenilirlikleri Tablo 2'de belirtildi. Tedavi amacıyla endoskopik müdahaleye nadiren ciddi üst gastrointestinal kanama durumlarında gereksinim duyulur. Gebelikte H. pylori enfeksiyonu tanısı için gastroskopi uygulanmasına gerek yoktur.[1] H.pylori enfeksiyonu tedavisi için çoklu antibiyotik uygulaması gerekir (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol) ve bu durumda çoğunlukla doğum sonrasına bırakılmaktadır.[1]

Tablo 2 • Gastroözefagial reflü ve peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların gebelikteki güvenilirlikleri

İlaç	FDA Kategori
Antiasitler	Güvenli
Simetikon	C
Sukralfat	B
H2 resöptör Antagonistleri	
Simetidin	B
Ranitidin	B
Famotidin	B
Nizatidin	B
Proton pompa inhibitörleri	
Omeprazol	C
Lansoprazol	B
Rabeprazol	B
Pantoprazol	B
Esomeprazol	B
Misoprostol	X abortus
Helicobakter tedavisi	
Amoksisilin	B
Klaritromisin	C
Bizmut subsalisilar	C
Tetrasiklin	D
Metranidazol	B

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH, gluten enteropatisi), genetik olarak yatkın bireylerde, buğday, arpa, çavdar, daha az oranda yulaf gibi tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan "gluten" proteinine karşı anormal T-hücre cevabı sonucu gelişir.[26] Glutenin esas olarak reaksiyon oluşturan maddesi gliadindir. Temel olarak ince barsak hastalığı olmakla birlikte, pek çok organ ve sistemleri de etkileyebilen sistemik bir hastalıktır.[2] Hastalık ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi bulguları ile karekterizedir.[27] İncebarsak mukoza hasarına bağlı olarak vücut için gerekli olan besin maddelerinin sindirimi ve emilimi bozulur, ishal ve zamanla barsaklardan emilemeyen maddelerin eksikliği oluşur. Bu nedenle ÇH emilim

bozukluğu ile giden barsak hastalıkları arasında sınıflandırılır. ÇH olan insanlar glutensiz diyetle beslendiklerinde barsaklarında oluşan harabiyet düzelir, ancak tekrar glutenli gıdaları tüketmeye başlamaları halinde hastalığın bulguları yeniden ortaya çıkar.

Çölyak hastalığının sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte ortalama %1 civarında bildirilmektedir.[1,27] Türkiye'de 6-17 yaş grubu okul çocuklarında yapılan çalışmada hastalığın görülme sıklığı %1.7 olarak belirlenmiştir.[26] ÇH, bebek beslenmesine tahıl ve tahıl ürünleri eklendikten sonra her yaşta ortaya çıkabilir.[1] ÇH belirti ve bulguları çok farklı ve değişkendir. ÇH semptomlar uzun süren düzelmeyen ishal, tekrarlayıcı sürekli karın ağrısı, karında şişlik, iştahsızlık, kilo alamama/kilo kaybı, boy kısalığı, kusma, kabızlık ve kansızlık. Kve D vitamin eksikliğidir.[27] Kadınlarda adet bozuklukları, hamile kalamama, erkeklerde cinsel güçte azalma çölyak hastalığında nadir de olsa görülebilecek belirtilerdir.[26] Ancak çölyak hastalığı belirtisiz olabilir ve yıllarca belirti vermeden de seyredebilir.[2,26] Tanı endoskopi ile yapılan incebarsak biyopsisi ile koyulur, şüpheli olgularda biyopsi öncesi antigliadin antikor, anti-doku transglutaminaz antikoru ve/veya anti-endomisyum antikoru bakılabilir.[1] ÇH'nın tek tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet uygulamasıdır.[1] Glutensiz diyette buğday, arpa, çavdar ve yulaf katkılı her türlü besin (un, bulgur, irmik, makarna, şehriye, kuskus, ekmek, kek, pasta, kurabiye, bisküvi, börek, çörek, gofret, simit, kraker, dondurma külahı, unlu tatlılar, gluten içeren hazır salça, ketçap, un ilave edilen çorbalar, soslar, tarhana, yarma gibi), galeta ununa veya una batırılarak kızartılmış tavuk, balık gibi et ürünleri, malt kullanılan içecekler, gluten içeren hazır çorbalar, köfte, pane harçları gibi hazır çeşniler tüketilmemelidir.[26]

Gebelikte ÇH bulguları ağırlaşabilir veya maskelenmiş olan hastalık belirgin hale gelebilir.[2] Çölyak hastalığının gebelik sonuçları üzerine de olumsuz etkileri vardır.[28,29] Saccone ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde ÇH olan kadınlarda (tedavi olan ve olmayan birlikte) erken doğum (aOR 1.35, CI 1.09-1.66), fetal gelişim kısıtlılığı (aOR 2.48, CI 1.32-4.67) ve ölü doğum (aOR 4.84, CI 1.08-21.75) oranları genel popülasyona kıyasla yüksek saptandı.[28] Aynı meta-analizde tedavi edilen Çölyak hastalığı olan gebelerde erken doğum riskinin tedavi edilmeyenlere kıyasla anlamlı olarak azaldığı (OR 0.80, CI 0.64-0.99) belirlendi.[28] Dolaysıyla gebelikte ÇH'nın glutensiz diyet ile tedavisi obstetrik sonuçları iyileştirmek açısından önemlidir. Özellikle tedaviye dirençli demir eksikliği olan gebelerde ÇH'lığı da akla getirilmeli ve bu açıdan değerlendirilmelidir.[2]

Apandisit

Akut apandisit, gebelikte en sık obstetrik dışı acil cerrahi girişim gerektiren ve sıklığı 1250 ile 1500 gebelikte bir olarak bildirilen cerrahi hastalıktır.[30] Akut apandisit gebeliğin her trimesterinde olabilir, en sık olarak 2. trimesterde bildirilmektedir.[1,31]Apandiks lümeninin tıkanmasına bağlı olarak oluşan akut apandisitte, öncelikle lumenin distansiyonuna bağlı olarak periumbilikal ağrı ve iştahsızlık şikayetleri olur, ilerleyen dönemde sağ alt kadrana lokalize şiddetli ağrı ve akut batın bulguları ortaya çıkar. Gebelikte akut apandisit tanısı zordur ve düşünülmez ise kolaylıkla

atlanabilir. Erken gebelik haftalarında bulantı, kusma ve gebelik komplikasyonları (abortus vb) tanıyı zorlaştırırken, gebeliğin ileri haftalarında uterusun büyümesine bağlı olarak apandiksin yukarıya doğru yer değiştirmesi ve klinik bulgu ve semptomların maskelenmesi, üriner ve obstetrik patolojilerle karışması tanıyı zorlaştıran etmenlerdir.[2,31] Ayrıca gebelikte fizyolojik olarak lökositoz ve CRP yüksekliğinin bulunması da apandisitin laboratuvar tanısını güçleştirir.[31] Tanısındaki güçlüklerden dolayı gebelikte akut apandisitin perforasyon riski gebe olmayanlara kıyasla yüksektir.[1,32] Perfore apandisit olgularında perinatal ve maternal mortalite ve morbidite artar.[1,33] Perinatal mortalite oranı, komplike olmayan apandisitte %1.5, komplike apandisit olgularında ise %10-20 dolayında bildirilmektedir.[2,33]

Gebelikte akut apandisit şüphesi olan olgularda ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirme önerilmektedir.[1,34] Ultrasonografi ile akut apandisit tanısı koyulursa appandektomi yapılması önerilir.[1,34] Kesin tanı koyulamayan olgularda ise MRG incelemesi önerilmektedir.[30,31] MRG'nin gebelikte akut apandisit tanısındaki sensitivitesi %50-95, spesifitesi ise %93-100 oranında bildirilmektedir.[32] Gebelikte akut apandisit tedavisinde laparatomik veya laparoskopik apandektomi uygulanır, cerrahi seçim operatörün tercihine bırakılmaktadır.[2,33] Lee ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, gebelikte uygulanılan laparatomik ve laparoskopik apandektomi arasında fetal kayıp ve erken doğum oranları açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi.[33] Ancak ileri gebelik haftalarında laparoskopik girişimin, deneyimli cerrahlarca uterusu dikkate alarak uygun yerlerden girerek ve uygun koşullarda yapılması gerekir. Cerrahi girişimlerin gebelikte erken doğumu tetikleyici etkileri mevcuttur. Dolayısıyla apandisit tanısından mümkün olduğunca emin olmaya çalışmak, aynı zamanda da tanıyı atlamamak gerekir. Cerrahi girişim sonrası uygun antibiyotik tedavisi ve tokoliz uygulaması önerilmektedir.[1,33]

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (IBH), ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığını (CH) kapsar. IBH sıklığı 100 000'de 200 dolayında bildirilmektedir.[1] IBH'nin sıklığı doğurganlık yaşlarında tepe noktasına ulaşır ve IBH olan kadınların yaklaşık %25'i IBH tanısı koyulduktan sonra ilk gebeliklerini yaşarlar.[35] IBH olup remisyonda olan ve cerrahi müdahale geçirmemiş kadınların fertilite oranı genel popülasyondan farklı değildir.[36,37] Ancak aktif CH olan ve cerrahi operasyon geçirmiş IBH'li kadınlarda fertilite oranlarının azaldığı bildirilmektedir. [1,38]

IBH'da barsak lümeninde inflamatuvar değişiklikler söz konusudur. UC'de iltihabi olay kolondadır, mukoza ve submukozayı tutar, CH'ında ise iltihap barsağın kas tabakasını da tutup, gastrointestinal sistemin herhangi bir segmentinde görülebilir.[2] Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, genetik, enfeksiyöz, çevresel ve barsak mikrobiyatasının etkili olduğu multifaktöryel kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.[1,35] Sonuçta ortaya çıkan patoloji, immün sistemin aktivasyonu sonucunda gastrointestinal sistem dokularına karşı ortaya çıkan abartılmış iltahabi cevaptır.[2]

UC'de başlıca bulgular kanlı mukuslu diyare ve tenezimdir.[1] Çoğu hastada şikayetler hafif başlar ve birkaç hafta içinde tedricen ağırlaşır, ancak bazılarında akut ve fulminant olarak da başlayabilir.[39] Karın ağrısı, karında hassasiyyet, hafif ateş, halsizlik olabilir. Ağır olgularda, günde altıdan fazla kanlı diyare, şiddetli halsizlik, kilo kaybı, ateş, taşikardi, postural hipotansiyon, anemi, karında hassasiyet ve distansiyon olabilir.[39] Hafif klinik tablo ile gelenlerin % 90'ında ilk ataktan sonra hastalar remisyona girer.[39] Birçok hastada uzun bir sessiz dönemden sonra genellikle birkaç hafta veya birkaç ay süren ataklarla devam eden kronik bir hal alır.[39] Tanı endoskopi ve biyopsi ile koyulur, lezyonlar tipik olarak rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerler.[1] Medikal tedavide hafif olgularda 5-aminosalisilat, daha ağır olanlarda immünmodülatörler (6-merkaptopurin or azatioprin) ve biyolojik ajanlar (infliximab) kullanılır.[1,2] Steroidler akut alevlenmelerin olduğu dönemlerde kullanılır.[1] Ağır ve süregen olgularda kolektomiye gerek duyulabilir ve cerrahi lezyonun sınırlı olduğu durumlarda kesin tedavidir.[2] UC olan kişilerde kolon kanseri riski yüksektir ve bu açıdan da takipleri önerilmektedir.[1]

CH'ı ağızdan başlayarak rektuma kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölgesini tutabilir, en sık olarak terminal ileum tutulur.[1] Hastalık sinsi seyreder, kanlı veya kansız diyare, karın ağrısı, kilo kaybı, anemi, vitamin yetersizlikleri ve malabsorbsiyon bulguları olur.[39] Hastalık aktivasyon ve remisyonlar ile seyreder. Barsağın kas tabakası da tutulduğundan barsak yapışıklıkları, fistül ve abse gibi komplikasyonlara yol açabilir.[1] Medikal tedavide 5-aminosalisilat (sulfasalazin), immünmodülatörler (6-merkaptopurin veya azatioprin) ve biyolojik ajanlar (infliximab) kullanılır, metranidazol ve siprofloksasin gibi antibiyotikler de yararlı olabilir.[1,2] Steroidler akut alevlenmelerin olduğu dönemlerde kullanılır.[1] Striktür, fistül ve abse gibi komplikasyonların tedavisinde cerrahi müdahaleler gerekebilir.

Gebeliğin IBH Seyri Üzerine Etkisi

Konsepsiyon sırasında hastalığı remisyonda olan IBH' lı gebelerin 1/3 inde gebelik sırasında veya doğum sonrasında hastalık aktive olur ve bu aktivasyon oranı aynı süre izlenen gebe olmayan kadınlardakinden farklı değildir.[40,41] UC olgularında gebelikte aktivasyon oranının arttığını bildiren çalışmalar da vardır.[42] Konsepsiyon sırasında aktif hastalığı olanlarda ise genel anlamda (2/3'ünde) gebelikte de hastalık aktivasyonu devam etmektedir.[1,35]

IBH'nin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal kayıp ve derin ven trombozu riskleri IBH'lı gebeliklerde genel popülasyona kıyasla yüksektir.[1,43,44,45] Gebelik sırasında aktif hastalığı olanlarda olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçların oranı da artmaktadır.[1,46] Bu da gebelik öncesi ve gebelik süresince hastalık remisyonunun sağlanmasının önemini göstermektedir. Tandon ve ark'ı yaptıkları meta-analizde (53 çalışma, 7917 IBH ve 3253 sağlıklı gebelik) sezaryen, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü sırasıyla 1.79, 2.96, 12.10 kat arttığını bildirdiler.[43] O'Toole ve ark'nın yaptığı meta-analizde IBH'lı gebeliklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal

kayıp oranlarını sırasıyla 1.85, 1.36 ve 1.57 kat arttığı bildirildi.[44] Kim ve ark'nın yaptığı meta-analizde de, derin ven trombozu riskinin IBH'lı gebeliklerde antenatal (RR 2.13) ve postpartum (RR 2.61) arttığı belirlendi.[45]

Gebeliğin Yönetimi

Gebelik Öncesi Danışma: IBH gebelikleri gastroenterolog ve kadın doğum hekiminin multidipliner yaklaşımı ile takip edilmelidir. Kişilerin hastalık remisyonda iken gebe kalmaları sağlanmalıdır.[1,46] Gebelik öncesi kolonoskopi ile değerlendirilmelerinde yarar vardır.[1] Kullanılacak ilaçlar düzenlenmelidir, steroid, metoreksat veya mesalamone kullananların alternatif ilaçlara geçmesi sağlanmalıdır.[1]

Gebeliği Takibi: Annenin durumu ve fetusun gelişimi takip edilmelidir. Gebelikte hastalık aktivasyonunu değerlendirmeye yönelik CRP ve feçeste calprotektin bakılabilir.[1] Gebelikte remisyonu devam ettirmek amacıyla uygun medikal tedaviye devam edilmelidir. Doğum şekline obstetrik gerekçelerle karar verilmelidir. Perineal hastalığı olan veya aktif rektal hastalığı olanlarda sezaryen ile doğum önerilmektedir.[46]

İlaçlar: 5-ASA ajanları ve sulfasalazin gebelikte güvenle kullanılabilir.[1,46] Sulfasalazin kullanan gebelere günde 1-2 mg folik asit takviyesi yapılmalıdır.[46] İmmünmodülatörler (6-merkaptopurin veya azatioprin) gerektiğinde gebelikte kullanılabilir.[47] Anti-TNF ajanlar (infliximab, adalimumab, golimumab) IBH tedavisinde oldukça etkili ilaçlardır.[46] Infliximab, FDA B grup ilaçtır, insanlarda gebelikte kullanımında olumsuz etkisi gösterilmemiştir ve gebelikte ilacın kullanımına devam edilmesi önerilmektedir.[48]

İrritabl Barsak Sendromu (Huzursuz Barsak Sendromu)

İrritabl barsak Sendromu (IBS), klinik olarak organik bir patoloji olmaksızın, barsak alışkanlıklarında değişiklik (konstipasyon/ diyare), karın ağrısı, dispeptik yakınmalar (gaz, şişkinlik, geğirme) gibi alt ve üst gastrointestinal semptomlar ile karakterize etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, yaşam kalitesini etkileyen işlevsel barsak hastalığıdır.[49] IBS sıklığı %5-20 oranında bildirilmektedir.[50] IBS özgü bir tanı testinin bulunmaması ve tanıyı doğrulayan yapısal yada biyokimyasal belirteçlerin mevcut olmaması nedeniyle, benzer durumlara yol açan diğer organik hastalıklar dışlanarak ve semptomlar iyi bir şekilde değerlendirilerek tanı koyulur.[49] Tanı, Roma IV kriterlerine göre, en az 6 ay önce başlamış olmak şartıyla son 3 ay içinde, haftada en az 1 gün tekrarlayan abdominal ağrı ve ağrının belirtilen 3 kriterden 2'siyle birlikte olması ile koyulur; a-defekasyonla ilişkili olması (hafiflemesi),b-defekasyon sıklığının değişmesiyle beraber olması, c-feçesin görünümünde değişiklikle birlikte olması.[51] Tedavide diyet ayarlanması, probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı, antispazmotikler, şikayetlere gore laksatif veya antidiyareik ilaçlar ve antidepresanlar kullanılabilir.[1,49] IBS'nin gebelik ve gebelik sonuçları üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.[1]

Hemoroid

Hemoroid gebelikte %35'lere varan oranlarda, oldukça sık karşılaşılan bir durumdur.[52] Gebeliğin her döneminde görülmekle birlikte, 3. trimester ve erken postpartum dönemde daha sıktır.[1] Gebelikte büyüyen uterusun karın içi basıncını artırması ve venlere bası yapması, kabızlık ve hormonal değişimler hemoroid olusumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir.[2] Klasik klinik bulgusu defekasyon sonrası kırmızı renkli kanama, feçesin üzerine kan bulaşmasıdır.[1] Anorektal rahatsızlık hissi, kaşıntı ve venöz hemoroid pakelerinin prolapsusu veya tromboza bağlı ağrıdır.[1] Hemoroidi olan gebelerin 3'de1'i semptomatiktir ve %10'u tedavi gerektirir.[2] Gebelik ve postpartum dönemde hemoroid tedavisi çoğunlukla konservatiftir, doğum sonrası birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden düzelir.[1] Hemoroid oluşumunu önlemeye yönelik olarak kabızlığın önlenmesi önemlidir. Semptomatik olgularda, diyet ayarlanması, kabızlığı önleyici ilaçlar, sıcak oturma banyoları,topikal analjezikler ve antiinflamtuar supoz kullanılabilir.[1] Çok ağrılı akut tromboze eksternal hemoroidlerin tedavisinde gebelikte lokal anestezi ile hemoroidektomi yapılabilir.[1]

Obezite ve Obezite Cerrahisi (Bariyatrik Cerrahi) Sonrası Gebelik

Obezite, vücut yağ kitlesinin normal kabul edilen düzeylerin üzerinde olması anlamına gelir ve yaygınlığı ve sonuçları açısından çağımızın en önemli sağlık sorunudur.[53] Obezite, Beden Kitle İndeksi (BKİ, BKI= Ağırlık (kg)/ Boy(m)^2) ölçütüyle tanımlanır; BKİ değerinin 18,5-24,9 kg/m^2 olması normal, 25-29,9 kg/m^2 olması fazla kilolu, > 30 kg/m^2 olması ise obez olarak kabul edilir.[54] BKI'nın 30-34,9, 35-39,9 ve ≥ 40 kg/m^2 olması sırasıyla, 1.,2. ve 3.(morbid obez) derece obezite olarak tanımlanmaktadır.[54] Obezite hipertansiyon, kas-iskelet sistemi bozuklukları, diyabet ve kanser gibi ko-morbiditeler ile ilişkilidir.[55] Dünyadaki erişkin kadın popülasyonun yaklaşık %13-15'i obezdir ve bu oran gebe popülasyon için de benzerdir.[55,56] Gelişmiş ülkelerde gebe popülasyondaki obezite oranları %30-35'lere çıkmaktadır.[57]

Obezitenin gebelikte maternal, perinatal ve obstetrik sonuçlar üzerine olumsuz etkileri vardır. [57,58] Gebelik öncesi BKI'deki %10 artış preeklampsi ve gestasyonel diyabet risklerinde de en az %10 artışa neden olmaktadır.[59] Stubert ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, morbid obez gebelerde (BKI ≥ 40 kg/m^2) normal ağırlıktaki gebelere kıyasla gestasyonel diyabet, preeklampsi, eklampsi, tromboemboli, respiratuvar ve kardiyovasküler morbidite riskleri sırasıyla 11, 4.4, 2.3, 2.2, 2.8 ve 2 kat yüksek belirlendi.[58] Obez gebeliklerde spontan abortus, fetal kayıp, perinatal mortalite ve erken doğum riskleri de genel popülasyona kıyasla anlamlı olarak yüksektir. [58,60,61,62] Obez gebeliklerde fetusta yapısal anomali riski de BKI'deki artışa bağlı olarak artmaktadır; morbid obez gebelerde spina bifida, hidrosefali, anorektal atrezi ve kalp anomalisi risklerinin sırasıyla 2.2, 1.7,1.5 ve 1.2 kat arttığı bildirilmektedir.[58,63] Maternal obezitede fetal makrozomi, sezaryen ile doğum oranları da artmaktadır.[58] Obez anne çocuklarında uzun vadede obezite ve metabolik sendrom gelişme risklerinin de arttığı bildirilmektedir. [58, 64]

Obez kadınların gebe kalmadan önce kilo vermeleri sağlanmaya çalışılmalıdır. Gebelik öncesi veya erken gebelik haftalarında diyabet, kronik hipertansiyon, kardiyak sorunlar ve obstrüktif uyku apne sendromunu gibi medikal komorbiditeler açısından incelenmelidir.[65] Gebelik süresince diyetisyen tarafından takip edilmeleri ve her gün en azından 30 dk.'lık egzersiz yapmaları önerilmektedir.[65] Fetal anomali taraması yapılmalıdır, ancak unutulmamalıdır ki obezite nedeniyle fetal anomalilerin atlanma olasılığı da artmaktadır.[65] Fetal gelişim ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Doğum sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin□ ile derin ven trombozu proflaksisi de uygulanabilir.[65]

Obez kişilerin kilo vermesinde en etkili yöntem bariyatrik cerrahidir.[66] Obezite cerrahisi uygulanan kadınların yaklaşık yarısı doğurganlık yaşındadır ve %30'u cerrahi sonrası gebe kalmayı planlamaktadır.[67] Dolayısıyla bariyatrik cerrahi sonrası gebeliklerin sayısı hızla artmaktadır.[67] Bariyatrik cerrahi yöntemleri, besin emilimini engelleyici malabsorbtif yöntemler, besin alımını kısıtlayıcı restriktif yöntemler ve her iksinin birlikte olduğu kombine yöntemler olmak üzere 3 gruba ayrılır.[53] Günümüzde en fazla kullanılan yöntemler laparoskopik sleeve gastrektomi (restriktif yöntem, en sık uygulama), laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (restriktif yöntem) ve Roux en Y Gastrik Bypass'dır (kombine yöntem).[68]

Obez kadınlarda bariyatrik cerrahi sonrası gebe kalınmasının özellikle maternal sonuçlar açısından yararını gösteren meta-analizler mevcuttur.[69,70] Yi ve ark'nın yaptığı 11 çalışmayı içeren meta-analizde, gebelik öncesi bariyatrik cerrahi uygulanan gebelerde, obez gebeliklere kıyasla gestasyonel diyabet (OR 0.31; %95 CI 0.15–0.65), preeklampsi (OR 0.42; %95 CI 0.23–0.78), ve makrozomi (OR 0.40; %95 CI 0.24–0.67) risklerinin azaldığı, düşük doğum ağırlığı (OR 2.16; %95 CI 1.28–3.66) riskinin arttığı, sezaryen, postpartum kanama ve erken doğum oranlarında ise anlamlı değişikliğin olmadığı bildirildi.[69] Galazis ve ark'nın yaptığı 17 çalışmayı içeren meta-analizde, gebelik öncesi bariyatrik cerrahi uygulanan gebelerde, obez gebeliklere kıyasla gestasyonel diyabet (OR 0.47, %95 CI 0.40– 0.56), preeklampsi (OR 0.45, %95 CI 0.25–0.80), ve makrozomi (OR 0.46, %95 CI 0.34–0.62) risklerinin azaldığı, düşük doğum ağırlığı (OR 1.93, %95 CI 1.52–2.44) erken doğum (OR 1.31, %95 CI 1.08–1.58), yenidoğan bakım ünitesine yatış (OR 1.33, % 95CI 1.02–1.72) ve maternal anemi (OR 3.41, %95 CI 1.56–7.44) risklerinin ise arttığı belirlendi.[70] Bariyatrik cerrahi uygulanan gebelikler ile genel popülasyonun kıyaslandığı 33 çalışmayı (14,880 cerrahi sonrası ve 3,979,978 kontrol gebelik) içeren meta-analizde, gebelik öncesi bariyatrik cerrahi uygulanan gebelerde, genel popülasyona kıyasla, perinatal mortalite (OR 1.38, %95 CI 1.03–1.85), konjenital anomali (OR 1.29, %95 CI 1.04–1.59), erken doğum (OR 1.57, %95 CI 1.38–1.79) ve düşük doğum ağırlığı (OR 2.72, 95 %CI 2.32–3.20) risklerinin arttığı bildirildi.[71] Dolayısıyla obez kadınlarda gebelik öncesi obezite cerrahisi uygulanması yararlı olmakla birlikte, obezite cerrahisi uygulanan gebeler de riskli gebelikler olarak değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

Bariyatrik cerrahi sonrası gebelikler multidisipliner yaklaşımla takip edilmelidir. Cerrahi sonrası 12-15 ay sonra gebe kalınması önerilmektedir.[72,73] Gebelik öncesi ve gebelik süresince

yeterli beslenme, vitamin ve mineral desteği yapılmalıdır; bakır (2 mg), çinko (15 mg), selenyum (50 μg), folik asit (0.4 mg), demir(45–60 mg), tiamin (>12 mg), vitamin E (15 mg), beta-karoten (vitamin A, 5000 IU) ve protein (60mg/gün).[72,73] Gebelikte uygun kilo alımı sağlanmaya çalışılmalıdır.[72,73] Gestasyonel diyabet taraması önerilmektedir, erken gebelik haftalarında açlık kan şekerine bakılması ve belirli aralıklarla şeker profili çıkarılmasını da önerenler vardır.[72,73] Fetal gelişim ve iyilik halinin takibi ve fetal anatominin detaylı ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.[72,73] Gebelik sırasında anormal abdominal ağrı ve/veya kusma şikayeti olanlar genel cerrah tarafından olası obezite cerrahisi komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir.[72,73]

Kaynaklar

1- Bonthala N, Wong MS (2021) Gastrointestinal Diseases in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1019-1037

2- Kelly TF, Savides TJ (2019) Gastrointestinal Disease in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1158- 1172

3- Van Thiel DH, Gavaler JS, Joshi SN et al (1977) Heartburn of pregnancy. Gastroenterology, 72:666–668.

4-Gryboski WA, Spiro HM (1956) The effect of pregnancy on gastric secretion. N Engl J Med, 255:1131–1134.

5- Hunt JN, Murray FA.(1958) Gastric function in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Emp, 65:78–83.

6- Waldum HL, Straume BK, Lundgren R. (1980)Serum group I pepsinogens during pregnancy. Scand J Gastroenterol, 15:61–63.

7- Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S et al (2014) Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman World J Gastrointest Endosc, 16; 6: 156-167

8- Seamus O'Mahony (2007) Endoscopy in pregnancy. Best Prac Res Clin Gastroenterol, 21:893–899

9- ASGE Guideline (2005): guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. Gastrointest Endosc, 61: 357–362.

10- ACOG (2018) Practice Bulletin Number 189, Nausea and Vomiting of Pregnancy. Obstet Gynecol, 131: e15

11- Clark SM, Dutta E, Hankins GDV (2014) The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy.Seminar Perinat, 38:492-502

12-Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C et al (2008)Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 198:71.e1–7.

13-Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P et al (2005) Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. BJOG, 112:1641–5.

14- Gomes CF, Sousa M, Lourenço I et al (2018) Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? Ann Gastroenterol, 31: 385-394

15-Borrelli F, Capasso R, Aviello G, et al. (2005) Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. Obstet Gynecol, 105:849–856.

16- McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al.(2016) Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. JAMA, 316:1392–1401

17- KellerJ, Frederking D, Layer P (2008) The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy.

Nature clinical practice gastroenterology & hepatology, 5: 430-443

18- Boelig RC, Barton SJ, Saccone G et al (2018) Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis, J Matern Fet Neonat Med, 31:18, 2492-2505,

19- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, et al (2011) Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG, 118:1302–1313.

20- London V, Grube S, Sherer DM et al (2017) Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. Pharmacology, 100:161–171

21- Castillo MJ, Phillippi JC (2015) Hyperemesis Gravidarum A Holistic Overview and Approach to Clinical Assessment and Management. J Perinat Neonat Nurs, 29: 12–22

22-Cullen G, O'Donoghue D (2007) Constipation and pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 21: 807–818

23- Zielinski R, Searing K, Deibel M et al (2015) Gastrointestinal Distress in Pregnancy Prevalence, Assessment, and Treatment of 5 Common Minor Discomforts. J Perinat Neonat Nurs, 29 23–31

24- Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. (2009) The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol, 104:1541-1545

25- Cappell MS (2003) Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am, 32:263–308.

26-TC Sağlık Bakanlığı (2018). Çölyak Hastalığı Öğretmenlere Yönelik Bilgilendirme Rehberi, Ankara

27-Butler MM, Kenny LC , McCarthy MB (2011) Coeliac disease and pregnancy outcomes. Obstetric Medicine, 4: 95–98

28-Saccone G, Berghella V, Sarno L, et al. (2016) Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 214:225–234.

29-Tersigni C, Castellani R, de Waure C et al. (2014) Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod Update, 20:582–593.

30- Kave M, Parooie F, Salarzaei M (2019) Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women. World J Emerg Surg, 14:37 doi.org/10.1186/s13017-019-0254-1

31- Tase A,Kamarizan MFA, Swarnkar K (2017) Appendicitis in pregnancy: Difficulties in diagnosis and management. Guidance for the emergency general surgeon: A systematic review. Int J Surg Open, 6: 5:11

32-Flexer SM, Tabib N, Peter MB (2014) Suspected appendicitis in pregnancy. The Surgeon, 12:82-86

33- Lee SH, Lee JY, Young YY et al (2019) Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy for suspected appendicitis during pregnancy: a systematic review and updated meta-analysis BMC Surgery, 19:41, https://doi.org/10.1186/s12893-019-0505-9

34-Neto AHF, Amorim MMR, Nóbrega BMSZ (2015) Acute appendicitis in pregnancy: literature review. Rev Assoc Med Bras, 61:170-177

35- Restellini S, Biedermann L, Hruz P et al (2020) Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. Digestion, 1-16 DOI: 10.1159/000502886

36- Oktay E (2001) İnflamatuar Barsak Hastalıkları: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, s. 199-206

37-Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L et al (2013) Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 38: 847–53.

38-Bonthala N, Kane S (2018) Updates on Women's health issues in patients with inflammatory bowel disease. Curr Treat Options Gastroenterol, 16:86–100.

39-Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al (2013) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: special situations. J Crohns Colitis. 7: 1–33.

40-Kwan LY, Mahadevan U (2010) Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. Expert Rev Clin Immunol, 6:643–657.

41-Pinder M, Lummis K, Selinger CP (2016) Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol, 9 325–335

42-Pedersen N, Bortoli A, Duricova D et al (2013) The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. Aliment Pharmacol Ther, 38:501–512.

43-Tandon P, Govardhanam V, Leung K et al (2020) Systematic review with meta-analysis: risk of adverse pregnancy-related outcomes in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 51:320–333.

44- O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T (2015) Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci, 60:2750–2761

45-Kim YH, Pfaller B, Marson A et al (2019) The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period A systematic review and meta-analysis. Medicine, 98:38 http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000017309

46- Szymanska E, Kisielewski R, Jarosław Kierkus J (2020) Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease - Management and Treatment Based on Current Guidelines. J Gynecol Obstet Hum Reprod, https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101777

47-Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, et al (2017) Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study. Clin Gastroenterol Hepatol, 15:1232-1241

48- van der Woude C.J, Ardizzone S, Bengtson M.B, et al (2015) The Second European Evidenced- Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis, 107–124.

49- Yılmaz B, Akbulut G (2018) İrritabl Bağırsak Sendromuna Güncel Bakış. Bes Diy Derg, 46:276-284

50- Ford AC, Vandvik PO (2015) Irritable bowel syndrome: dietary interventions. BMJ Clin Evid, 7:1-13.

51-Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al (2009) An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol, 104(suppl 1):S1–S35.

52-Staroselsky A, Nava-Ocampo A, Vohra S, Koren G (2008) Hemorrhoids in pregnancy. Can Fam Physician, 54:189–190.

53- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2018) Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır. Miki Matbaacılık,Ankara

54- Simon A, Pratt M, Hutton B et al (2020) Guidelines for the management of pregnant women with obesity: A systematic review. Obesity Reviews, 21:e12972.

55- Gaillard R, Santos S, Duijts L et al (2016)Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy: A Narrative ReviewAnn Nutr Metab, 69:171–180

56- World Health Organization (2018) Obesity and overweight. Available from: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesityand-overweight

57- Dutton HP, Borengasser SJ,Gaudet LM et al (2018) Obesity in Pregnancy – Optimizing outcomes for mom and baby. Med Clin North Am, 102: 87–106

58- Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W (2018) The risks associated with obesity in pregnancy. Dtsch Arztebl Int, 115: 276–83.

59-Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM (2015) Risk of adverse pregnancyoutcomes by prepregnancy body massindex: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. Obstet Gynecol, 125: 133–43.

60-Boots C, Stephenson MD (2011) Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med, 29: 507–13.

61-Lindam A, Johansson S, Stephansson O et al (2016) High maternal body mass index in early pregnancy and risks of stillbirth and Infant mortality—a population-based sibling study in Sweden. Am J Epidemiol, 184: 98–105.

62-Shaw GM, Wise PH, Mayo J et al (2014) Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. Paediatr Perinat Epidemiol, 28: 302–11.

63-Rankin J, Tennant PW, Stothard KJ et al (2010) Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study. Int J Obes, 34: 1371–80.

64-Gaillard R (2015) Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. Eur J Epidemiol, 30:1141–1152

65- Vitner D, Harris K, Maxwell C et al(2019) Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. J Matern Fet Neonat Med, 32: 2580-2590

66- Willis K, Lieberman N, Eyal Sheiner E et al (2015) Pregnancy and neonatal outcome after bariatric

Surgery. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol, 29: 133-144

67- Al-Nimr RI, Hakeem R, Julie M. Moreschi JM et al (2019) Effects of Bariatric Surgery on Maternal and Infant Outcomes of Pregnancy—An Evidence Analysis Center Systematic Review J Acad Nutr Diet, 119:1921-1943.

68- Buchwald H, Oien D (2009) Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. Obes Surg, 19:1605–11.

69-Yi X-Y, Li Q, Zhang J, Wang Z.(2015) A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. Int J Gynaecol Obstet, 130:3–9.

70-Galazis N, Docheva N, Simillis C et al (2014) Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: A systematic review and metaanalysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 181:45–53.

71- Akhter Z, Rankin J, Ceulemans D et al. (2019) Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: A systematic review and metaanalysis. PLoS Med, 16: e1002866

72-Ciangura C, Coupaye M,Deruelle P et al (2019) Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery. Obes Surg, 29:3722–3734

73-Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z et al (2019) Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. Obesity Reviews, 20:1507–1522

BÖLÜM 11

KARACİĞER, SAFRA SİSTEMİ VE PANKREAS HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Karaciğer, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında merkezi rol alan, endojen ve eksojen maddelerin detoksifikasyonu ve atılımını sağlayan, ürettiği safra ile atık ürünlerin eliminasyonu ve yağların barsaklardan emilimine katkıda bulunan son derece önemli bir organdır.[1] Açlık dönemlerinde karaciğerde sentezlenen safra, safra kesesinde depolanır. Pankreas da ekzokrin fonksiyonu ile besin maddelerinin emiliminde rol alır. Safra ve pankreasın ekzokrin ürünleri barsak lümenine aynı delikten boşalır (Oddi sfinkteri) ve bu anatomik yakınlık dolayısıyla da hepato-biliyer ve pankreas hastalıkları birbirlerini etkiler.

Gebelikte karaciğer boyutları değişmez.[2] Hepatomegali saptanırsa gebelikte de karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilmelidir. Karaciğere hepatik arter ve portal ven yoluyla iki ayrı sistemden kan akımı vardır. Gebelikte hepatik kan akımının değişmediği kabul edilmesine karşın, son yıllarda portal sistemdeki kan akımındaki artışa bağlı olarak 3. trimesterde arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur.[1,2,3] Tüm vücuttaki ve portal dolaşımdaki kan hacminin artması, kronik karaciğer hastalığı olan gebelerde portal hipertansiyon gelişme riskini de arttırmaktadır.[1] Gebeliğin erken dönemi lipid sentezi ve depolanmasındaki artışa bağlı olarak anabolik, geç dönemi ise insülin duyarlılığındaki azalışa bağlı olarak katabolik bir ortamdır.[1] Gebelik süresince karaciğerin glukoz üretimi artar, ancak kan glukoz düzeyi glukozun kolaylaştırılmış diffüzyon ile plasentadan fetusa geçişi nedeniyle değişmez.[1,4] Maternal trigliserit seviyesi 3. trimesterde 2 katına çıkar, kolesterol düzeyleri de %50-60 oranında artar.[1] Artan maternal kolesterol plasenta yoluyla fetusa geçer ve fetus gelişiminde önemli fonksiyonları vardır.[5] Gebelikte karaciğerde sentezlenen proteinlerin (pıhtılaşma faktörleri, hormon bağlayıcı proteinler, albümin vb) miktarları artar.[1] Kan albümin düzeyi hemodilüsyona bağlı olarak karaciğerde üretimi artmasına karşın gebelikte düşer.[2] Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi, plasentadan da üretiminin olması nedeniyle gebelikte yükselir.[6] Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri de gebelikte bir miktar yükselir.[1] Gebelikte aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve γ- glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri anlamlı olarak değişmez.[1] Serum bilirubin düzeyleri de anlamlı olarak değişmemekle birlikte hemodilüsyona bağlı olarak bir miktar azalır.[1] Serum safra asit seviyeleri, hepatik transport ve safra sekresyonundaki değişikliklerden dolayı gebelikte hafifce artar.[7] Gebelikte safra kesesinin boşalma zamanı uzar ve rezidüel hacimi artar.[1] Serum lipaz ve amilaz

aktivitelerinde gebelikte anlamlı bir değişiklik olmaz.[1] Karaciğer ve safra sistemi hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar testlerin gebelikteki referans değerleri Tablo-1'de gösterildi.[1] Gebelikte karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallik oranı %3-5 dolayında bildirilmektedir.[7]

Hepatomegali, sarılık, kaşıntı, transaminaz ve bilurubin düzeylerindeki anormallikler hepato-biliyer hastalıklar açısından mutlaka araştırılmalıdır.[1] Klinik olarak anlamlı başlıca 4 karaciğer enzimi vardır; AST ve ALT başlıca hepatosellüler hasarın, ALP ve GGT ise kolestazın belirteçleridir.[8] Karaciğer, safra sistemi ve pankreasın ultrasonografik olarak değerlendirilmesi uygulanacak ilk tanısal metottur. Bilgisayarlı tomografi (Bilgisayarlı) ve endoskopik retrograd koloanjiopankreotokografi (ERCP) de gerektiğinde tanısal yöntemler olarak kullanılabilir.[1] Manyetik resonans görüntüleme(MRG), radyasyona maruziyet içermediğinden güvenle uygulanabilir. Gerektiğinde pıhtılaşma faktörlerini de dikkate alarak karaciğer biyopsisi de yapılabilir.

Tablo 1 • Karaciğer ve safra sistemi hastalıklarının tanısında kullanılan labratuvar testlerinin gebelikteki referans değerleri

	Gebe değil	1.Trimester	2.Trimester	3.Trimester
Alanin transaminaz (U/L)	7-41	3-30	2-33	2-25
Alkalin fosfataz (U/L)	33-96	17-88	25-126	38-229
Aspartat transaminaz (U/L)	12-38	3-23	3-33	4-32
γ-glutamyl transpeptidaz (U/L)	9-58	2-23	4-22	3-26
Laktat dehidrogenaz (U/L)	115-221	78-433	80-447	82-524
Albumin (g/dL)	4.1-5.3	3.1-5.1	2.6-4.5	2.3-4.2
Bilirubin, total (mg/dL)	0.3-1.3	0.1-0.4	0.1-0.8	0.1-1.1
Bilirubin, unkonjuge (mg/dL)	0.2-0.9	0.1-0.5	0.1-0.4	0.1-0.5
Bilirubin, konjuge (mg/dL)	0.1-0.4	0-0.1	0-0.1	0-0.1
Safra asitleri (µmol/L)	0.3-4.8	0-4.9	0-9.1	0-11.3
Amilaz (U/L)	20-96	24-83	16-73	15-81
Lipaz (U/L)	3-43	21-76	26-100	41-112

Karaciğer Hastalıkları

Gebelikte karaciğer hastalıkları hafif fonksiyonel bozukluktan, anne ve bebekte morbidite ve mortalitede artışa yol açan ciddi karaciğer rahatsızlıklarına kadar geniş bir spektrum oluşturur. Gebelikte karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısının doğru yapılması ve gerekli tedavinin vakit kaybedilmeden uygulanması anne ve bebeğin morbidite ve mortalitesi açısından son derece önemlidir.[7] Gebelikteki karaciğer hastalıklarını başlıca iki gruba ayırabiliriz; 1- Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, ki bunlar gebelik nedeniyle oluşan hastalıklardır ve 2- Gebelikten bağımsız karaciğer hastalıkları, bu grubu da gebelikten önce var olan ve gebelikte rastlantısal olarak ortaya çıkan karaciğer hastalıkları olmak üzere 2 gruba ayırabiliriz (Tablo 2). Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları gebelikte en sık karşılaşılan karaciğer hastalıklarıdır.[9]

Tablo 2 • Gebelikte karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları
Hiperemezis gravidarum (1. trimester)
Gebeliğin intrahepatik kolestazı (2-3. trimester)
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. trimester)
Preeklampsi ve HELPP sendromu (2-3. trimester)

Gebelikten Bağımsız Karaciğer Hastalıkları
Gebelikten Önce Var Olan
- Kronik viral hepatit
- Siroz ve portal hipertansiyon
- Otoimmun hepatit
- Wilson hastalığı
- Transplantasyon sonrası

Gebeliğe Raslantısal Eşlik Eden
- Akut viral hepatit
- Otoimmun hepatit
- Budd-Chiari sendromu
- Kolelithiazis
- İlaç ilişkili hepatotoksisite

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GIHK) veya gebelik kolestazı, özellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkan ve gebelik sonrası düzelen, aşırı kaşıntı ve serum safra asitlerinde ve/veya karaciğer enzimlerinde artış ile karakterize, diğer sistemik ve hepato-biliyer hastalıkların bulunmadığı kolestatik karaciğer hastalığıdır.[10] Doğum sonrası 48 saat içinde şikayetler geriler, 2-3 hafta içinde semptom ve laboratuvar bulguları düzelmez ise GIHK tanısından uzaklaşmak gerekir.[10] GIHK sıklığı coğrafi bölgelere ve etnisiteye göre farklılık göstermekle birlikte, Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da %1-2 dolayında bildirilmektedir.[11] GIHK, hepatit C ve safra taşı olanlarda, çoğul gebeliklerde, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlarda ve 35 yaş üzeri gebeliklerde daha sıktır.[12] Bir sonraki gebelikte GIHK tekrarlama oranları da %45-90 dolayında bildirilmektedir.[13] GIHK etyolojisi mutifaktöriyeldir, genetik, endokrin ve çevresel faktörler etkilidir.[10] Birinci derece yakınlarda daha sık gözlenmesi, hepatobiliyer transport proteinlerinde mutasyonlar ve gebeliğe bağlı epigenetik faktörlerdeki değişiklikler genetik etyolojiyi gösteren bulgulardır.[14] Gebeliğin ilerleyen haftalarında östrojen ve progesteron seviyelerindeki artış etyolojik etmen olarak kabul edilmektedir.[14] GIHK öyküsü olan kadınlarda kombine oral konstaseptif kullanımında da kaşıntı şikayetleri olabilmektedir.[2] Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın kış aylarında sıklığının arttığı gösterilmiştir.[13] Kış aylarında D vitamini ve diyette selenyum eksikliğinin çevresel faktörler olarak etyolojide etkili olabileceği düşünlmektedir.[14]

GIHK tanısı gebelikte kaşıntı ve kolestaz bulgularına neden olabilecek hepatik, safra sistemi, cilt hastalıkları ve sistemik hastalıkların dışlanması ile koyulur. GIHK'nın temel bulgusu kaşıntıdır. Kaşıntı çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında, olguların %80'ninde 30. gebelik haftasından sonra başlar.[12] Nadiren erken gebelik haftalarında da başlayabilir, 7-8. gebelik haftalarında başlayan olgu bildirimleri mevcuttur.[12] Kaşıntı genelde yaygındır, tipik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında belirgindir.[12] Geceleri daha yoğundur ve uykusuzluğa neden olabilir.[14] Kaşıntı ile birlikte ciltte döküntü yoktur, kaşıntıya sekonder cilt bulguları gözlenebilir. Safra asitlerinin sinir uçlarını uyararak kaşıntıya neden olduğu düşünülmektedir.[14] Nadiren karın ağrısı, bulantı, kusma, anoreksia ve kolestaz bulguları olarak koyu idrar, steatore olabilir.[13] Hafif sarılık ve direk bilirubin seviyelerinde artış gözlenebilir.[10] Yağda eriyen K vitamini gibi vitaminlerin eksikliği ve buna bağlı olarak protrombin zamanında uzama ve kanamaya eğilim artabilir.[13]

GIHK'da en belirgin laboratuvar bozukluk total safra asitlerindeki (TSA) yükselmedir.[13] TSA düzeyi için sınır değer 10 mmol/L kabul edilmektedir, 15 mmol/L üzerindeki değerler kesin tanı koydurucudur.[10,12] Açlık safra asit değerleri için sınır değerler ise 6-10 mmol/L olarak kabul edilmektedir.[12] SAMNCP South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice (SAMNCP), TSA düzeylerine göre hastalığı hafif (TBA 10-40 mmol/L) ve ağır (>40 mmol/L) formlara ayırmaktadır.[15] Safra asitleri hepatik kolestrol metabolizmasının son ürünleridir, sito-

toksiklerdir ve safra kanalları ile safra kesesine taşınırlar.[12] Kolestaz nedeniyle safra kesesine taşınmalarında sorun olduğunda kan düzeyleri yükselir. GIHK'da safra asitlerindeki yükseliş kaşıntıdan sonra ortaya çıkabilir, dolayısıyla başlangıçta safra asitleri normal sınırlarda saptandığında 1-2 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.[7] Maternal serumda cholic asit düzeylerinde yükselme, chenodeoxycholic asit düzeylerinde azalma ve cholic/chenodeoxycholic acid oranında artış gözlenir.[16] Karaciğer enzimleri çoğunlukla (%60-85 olguda) yüksektir, özellikle ALT, AST'ye göre daha anlamlı olarak yükselir ve normalin 2-15 katına çıkabilir.[13,16] ALP plasentadan da sentezlendiği için klinik kullanımda etkili değilidr, GGT'de çoğunlukla normal düzeylerdedir.[12,16] Bilirubin olguların yaklaşık %10'unda yüksektir.[12]

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazının Maternal ve Fetal Etkileri

GIHK olan gebeliklerde gestasyonel diyabet (GDM) ve preeklampsi oranları artmaktadır.[7] Arafa ve Donga'nın yaptığı meta-analizde, gebelik kolestazı olan gebeliklerde normal gebe popülasyonuna kıyasla GDM riskinin 2.19 kat (%95 CI, 1.58- 3.03) ve preeklampsi riskinin 2.58 (%95% CI, 2.37- 2.81) kat arttığı saptandı.[17] Olguların çok azında gebelik sonrası karaciğer disfonksiyonu devam edebilir ve bu nedenle doğumdan 6-8 hafta sonra safra asitlei ve karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.[7] Gebeliklerinde GIHK geçiren kadınlarda uzun dönemde hepato-biliyer hastalıkların gelişme riski de artmaktadır ve bu konuda da bilgilendirilmelidir.[7,16]

GIHK gebeliklerde spontan erken doğum, mekonyumlu amnios sıvısı, güven vermeyen kardiyotokografi bulguları, ani fetal kayıp ve yenidoğanda respiratuvar distress sendromu (RDS) riskleri artmaktadır.[7,16,18] Özellikle fetus gelişimi ve amnios sıvısı normal olan ve tanısal metodlar ile plasenta yetmezliği bulguları saptanmayan olgulardaki ani fetal kayıplar, GHIK gebeliklerin takibinde önemli bir kaygıya neden olmaktadır. Maternal semptomların ağırlığı ile perinatal olumsuz sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulamamıştır.[7,14,16] Maternal serum safra asiti düzeyi ile fetal kayıp arasında ilişki vardır.[7,19] Ovadia ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, fetal kayıp oranları safra asit düzeyleri <40mmol/L, 40-99 mmol/L ve ≥100 mmol/L olan GHIK gebeliklerde sırasıyla %0.13, %0.28 ve %3.44 olarak belirlendi.[19] Fetus 12. gebelik haftasından itibaren safra asiti üretmeye başlar ve plasenta yoluyla anneye geçer.[12] GHIK'de ise anne dolaşımdaki artmış safra asitleri fetal dolaşıma geçerek fetus ve plasenta fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturur.[12] Safra asitleri plasentadaki koryonik damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak akut anoksi ve ani ölüme yol açabilir.[7,12] Plasentada oksidatif stress ve apoptoziste artışa neden olabililer.[7] Ayrıca fetal kalp kası üzerine de etkili olarak aritmi ve kalp durmasına yol açabilirler.[12] Yenidoğanlarda RDS sıklığı da erken doğumdan bağımsız olarak GHIK gebeliklerinde yüksektir.[7,18] Safra asitleri fetus akciğerinde inflamasyon ve hasar, surfaktan üretiminde bozukluk yaparak RDS gelişinde etkili olabilir.[20] Kliniğimizde yaptığımız çalışmada, 30. gebelik haftasından önce tanı koyulmasının da olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirledik.[18]

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Tedavi ve Gebeliğin Yönetimi

GHIK tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaç ursodeoksikolik (UDCA) asittir.[10] UDCA safranın doğal bir komponentidir ve sağlıklı kişilerin safra asitlerinin %1-3'ünü oluşturur.[21] Gebelikte güvenle kullanılabilir, olumsuz maternal ve fetal yan etkisi gösterilmemiştir. [21] UDCA tedavisinin kaşıntı şikayetini, transaminaz ve safra asit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.[7] Ayrıca Kong ve ark'nın yaptığı meta analizde erken doğum, fetal distress, 5.dk Apgar skoru, RDS ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış açısından da sırasıyla RR'leri 0.56, 0.68, 0.44, 0.33 ve 0.55 oranlarında olumlu etkilerinin olduğu gösterildi.[22] UDCA dozu olarak 10-20 mg/kg/gün; veya hafif olgularda 250mg x 3 /günde veya 300mg x2 /günde, ağır olgularda ise 500 mg x 3/gün veya 600 mg x 2/gün önerilmektedir.[10] GHIK tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar, rifampisin, kolestramin, hidroksin, S-adenosylmethionine, fenobarbital, deksametazon ve aktif kömürdür.[7,12] UDCA dışındaki diğer tedavilerin hiçbiri semptomların giderilmesinde, safra asiti ve karaciğer enzimlerinin azaltılmasında UDCA kadar etkili değildir.[12, ,23] RCOG protrombin zamanı uzamış olgularda 5-10 mg/gün K vitamin takviyesi önermektedir.[24] Ancak K vitamin profilaksisi konusunda tam bir fikir birliği yoktur.[10]

Gebeliğin takibinde 1 veya 2 haftada bir karaciğer enzimlerine bakılması ve doğum öncesi özellikle karaciğer enzimleri yüksek olan olgularda pıhtılaşma testlerinin değerlendirilmesini öneren kılavuzlar mevcuttur.[10] Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) GIHK olan gebelerde hepatit C taranmasını önermektedir.[25] SAMNCP safra asit düzeyi>40 mmol/L veya ALT>200 IU/L olan olguların yatırılarak takibini önermektedir.[15] Fetusun gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Ancak kardiyotokografi ve Doppler tetkiklerinin olumsuz perinatal sonuçlar ve ani fetal kayıpları önlemedeki etkinliği ve güvenilirlikleri tartışmalıdır.[10] Kılavuzlar doğumun 37-38 haftada gerçekleştirilmesini önermektedir.[10] Bireysel bazda bulgular dikkate alınarak ve aile ile de tartışılarak doğum zamanlaması yapılmalıdır. Safra asit düzeyleri >40 mmol/L olanlarda 37. haftada doğum uygunken, altında olan olgularda ilave bir endikasyon yok ise 39. haftaya kadar beklenebilir. Safra asit düzeyleri >100 mmol/L olan olgularda fetal kayıp riski yüksektir ve aile de bilgilendirilerek ve bireysel bazda değerlendirilerek 35-37 haftaları arasında doğum gerçekleştirilebilir.[7,10] GHIK'in kendisi sezaryen edikasyonu değildir, doğum indüksiyonu uygulanabilir, ancak doğum eylemi süresince sürekli elektronik monitorizasyon ile takip önerilmektedir.[10] GHIK olgularında sezaryen oranları yüksektir.

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) nadir görülür, sıklığı 1/7000-15000 arasındadır.[26] GAYK'da maternal mortalite 1980'lerde %70'lerde bildirilirken, günümüzde %10'nun altına inmiştir.[26] Perinatal mortalite de %10-20 dolayında bildirilmektedir.[7] Maternal ve perinatal mortalitede en etkili faktör, hastalığın erken tanısı ve uygun yönetimidir.[26] GAYK, gebelikte oluşan ve karaciğer hücrelerinde akut mikroveziküler yağlanma ile karakterize bir hastalıktır.[27] Nulliparite, çoğul gebelik, fetusta yağ asit oksidasyon bozukluğu ve önceki gebeliklerde GAYK öyküsü risk

faktörleridir.[28] Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler uzun ve orta zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda fizyolojik olarak azalmaya neden olur ve bu durum da maternal serum yağ asit seviyelerinde artışa yol açar.[27] GAYK'nın mitokondri iç zarında bulunan yağ asitlerinin beta oksidasyonunda görevli 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenaz (LCHAD) enzimi eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[28] Yağ asiti oksidasyonunda görevli diğer enzimlerin hastalığın oluşumundaki etkileri kesin değildir. LCHAD enzim defekti olan fetusların annelerinde de GAYK gelişme riski yaklaşık 20 kat artar.[29] Enzim defekti olan fetuslarda biriken uzun zincirli yağ asit metabolitleri maternal dolaşıma geçerek maternal hepatoksisite ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilmektedir.[29] GAYK gelişen gebelerde artan serbest yağ asitleri karaciğerde mikroveziküler yağlanmaya neden olur.[28] GAYK'da karaciğer dışında böbrek ve pankreas gibi organlarda da yağ birikimi olur.[28] GAYK'da görülen akut böbrek hasarı, böbreğin doğrudan mikroveziküler yağlanmasıyla ilişkili olabileceği gibi hipoperfüzyon ve hepatorenal sendrom sonucunda da oluşabilir.[28] Yağ asit metabolitleri pankreas için de toksiktir ve gebeliğe bağlı akut pankreatit sonrasında GAYK gelişebilir.[28] Karaciğerde oluşan yaygın mikroveziküler yağlanma sonucunda kolesterol, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin üretimi bozulur, bilirubin konjugasyonu ve klirensi azalır, karaciğer yetmezliği ve ensefelopati gelişebilir.[28]

GAYK'nın başlangıç semptomları kırgınlık, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı (sağ üst kadranda) ve baş ağrısıdır.[28] Semptomlar ilerleyerek sarılık, kaşıntı, polidipsi, ödem, asit, ensefelopati, hipertansiyon, kanama diyatezi, hipoglisemi, solunum yetmezliği ve karaciğer yetmezliği ve koma gelişebilir.[28] Pankreatit ve böbrek fonksiyon bozukluğu da ortaya çıkabilir.[28] GAYK'ı HELLP sendromundan ayırmak genellikle zordur. GAYK'lı hastalarda yüksek bilirubin, kreatinin, ürik asit değerleri, protrombin zamanında uzama, asidoz ve hipoglisemi HELLP sendromuna göre daha sık olarak izlenmektedir.[26] Ayırıcı tanıda viral hepatitler de değerlendirilmelidir. Aminotransferaz, bilurubin, serum ürik asit konsantrasyonlarında artış, protrombin zamanında uzama, lokositoz GAYK'da sık gözlenen laboratuvar bulgularıdır.[26] Transaminaz seviyelerindeki artış hastalığın şiddetinin bir göstergesi olarak ele alınmamalıdır. Hepatositlerde ciddi hasar söz konusu ise transaminazlar seruma geçemediği için seviyelerinde önemli bir artış görülmeyebilir.[29] GAYK tanısı için altın standart karaciğer biyopsisi olsa da kanama riskinden dolayı nadiren uygulanır. Tanı, klinik ve laboratuvar bulgularını içeren Swansea kriterlerinden en az 6'sının bulunması ile koyulur (Tablo 3).[30]

GAYK'nın kesin tedavisi maternal stabilizasyonun sağlanarak doğumun gerçekleştirilmesidir.[2,7] Obstetrisyen, hepatolog ve yoğun bakım hekimlerinin multidisipliner yönetimi gerekir. Yoğun bakım takibi, kan ürünlerinin (plazma, trombosit, eritrosit) infüzyonu, sıvı-elektrolit, hipogisemi ve hipoalbuminemi tedavisinin düzenlenmesi gerekir.[2,7] Hepatik ensefelopati, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, diyabetes insipitus ve DIC'e yönelik uygun tedaviler uygulanmalıdır.[2,7] Sonuç olarak, yoğun bakım koşullarında yakın ve uygun tedavisi maternal mortaliteyi azaltabilmek için zorunludur. Doğum sonrası karaciğerin iyileşme süresi hastalığın ağırlığına bağlıdır.[26] Karaciğer enzimleri postpartum 1,2 gün, bilirubin ve kolestrol düzeyleri 4-6 gün, akut böbrek hasarı 7-10 gün içerisinde düzelir.[26] İyileşen hastalarda genellikle kalıcı sekel kalmaz, LCHAD mutasyonu açısından genetik değerlendirme önerilmelidir.[7]

Tablo 3 • Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısında Swansea kriterleri
Başka bir neden bulunmaması halinde aşağıdakilerden 6 veya daha fazlasının olması • Kusma • Karın ağrısı • Polidipsi/poliüri • Ensefalopati • Yüksek bilirubin düzeyi (>14 µmol/L) • Hipoglisemi (<4 mmol/L) • Yüksek ürik asit düzeyi (>340 µmol/L) • Lökositoz (>11x106/L) • Yüksek AST/ALT düzeyi (>42 IU/L) • Yüksek amonyak düzeyi (>47µmol/L) • Renal yetmezlik (Kreatinin >150µmol/L) • Koagülopati (PT >14 s /APTT >34 s) • USG'de asit ya da parlak karaciğer • Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler steatozis

Gebelikten Bağımsız Karaciğer Hastalıkları

Viral Hepatitler

Hepatit virüsunun başlıca 6 tipi mevcuttur; A,B,C,D,E ve G (Tablo 4).[2] Gebelikte en sık sarılık nedeni viral hepatitlerdir.[2] Akut viral hepatit A,B ve C enfeksiyonlarının seyri gebe olmayanlarla benzerdir.[7] Akut hepatit A (HAV) genellikle iyi seyirli ve kendini sınırlayan bir klinik tablo oluşturur ve kronik enfeksiyon oluşturmaz.[7] Klinik bulgular olarak, kuluçka süresini takiben halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık, ateş, sağ üst kadran ağrısı gibi şikayetlerle başlar.[31] Bunu birkaç gün sonra idrar renginde koyulaşma, akolik gayta, kaşıntı ve genellikle 2 hafta süren sarılık takip eder.[31] Akut hepatit B (HBV)'de genellikle iyi seyirli ve hafif bir klinik tabloya neden olur. Akut hepatit A ve B enfeksiyonlarında serum aminotransferaz seviyeleri yüksektir.[7] Gebelikte akut HAV enfeksiyonunda erken doğum, erken membran rüptürü ve ablasyo plasenta riskinin bir miktar arttığını gösteren çalışmalar vardır.[32] HAV enfeksiyonun fetusa transvertikal geçişi çok nadirdir ve fetus açısından anlamlı bir risk oluşturmaz.[32] HBV enfeksiyonunun gebeliğin seyrine herhangi olumsuz bir etki yarattığı gösterilmemiştir.[32] HBV enfeksiyonun fetusa transvertikal geçişi mevcuttur.[7] Hepatit A ve B virus enfeksiyonlarının tedavisi destekleyici istirahat ve uygun beslenmedir. Akut hepatit C (HCV) çoğunlukla asemptomatiktir ve serum aminotarnsferaz seviyelerinde hafif yükselme gözlenir.[32] Hepatit D, enfeksiyon oluşturabilmek için

hepatit B enfeksiyonuna ihtiyaç duyan ve mevcut hepatit tablosunu daha da ağırlaştıran bir virüstür.[31] Akut hepatit E enfeksiyonu gebelik dışında çoğunlukla iyi seyirli ve kendini sınırlayan bir klinik tablo oluşturur.[32] Ancak gebelerde özellikle endemik bölgelerde fulminan seyreden, %60 oranlarında karaciğer yetmezliği ve %26-30'lara varan maternal mortaliteye neden olan ağır enfeksiyona yol açabilmektedir.[7,32] Hepatit E enfeksiyonu %24-50 oranında vertikal olarak fetusa geçerek, %25-56 oranında erken doğum, fetal kayıp ve neonatal mortaliteye neden olmaktadır.[33] Akut hepatit E enfeksiyonunun kesin tedavisi yoktur, destekleyici tedavi uygulanmaktadır.[33]

Tablo 4 • Hepatit virüs tipleri ve özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Virüs tipi	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
İnkübasyon süresi(gün)	14–50	30–180	30–160	30–180	14–63
Bulaş	Fekal-oral	Paranteral	Paranteral	Paranteral	Fekal-oral
Tanı	IgM anti-HAV	HBsAg	anti-HCV Ak	Delta Ag IgM	anti-HEV Ak
Kronik enfeksiyon(%)	0	5–90	70–85	HBV ile	
Vertikal geçiş	Yok	Var	Var	Var	Var
Aşı	Var	Var	Yok	Yok	Yok

Kronik Hepatit B ve C enfeksiyonları

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV virüsü bulaşan yenidoğanların %90'nında, 5 yaşından küçük çocukların %30'unda ve daha ileri yaşdakilerin %5'inde oluşur.[2] HCV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir ve %70-85'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişir.[2,34] Kronik hepatit B ve C enfeksiyonları, virüsün taşıyıcılığını ifade eder ve taşıyıcı kişiler tarafından virus seksüel temas ve kan yoluyla diğer kişilere, gebelikte de vertikal yol ile fetus ve yenidoğana bulaşabilir.[7] Kronik taşıyıcılarda uzun dönemde kronik aktif veya persistan hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gelişebilir. Kronik HBV enfeksiyonu olanların 20-30 yıl içinde %15-30'unda karaciğer yetmezliği ve siroz, az fakat anlamlı bir kısmında da karaciğer kanseri gelişir.[2] Kronik HCV enfeksiyonu olanların da 20-30 yıl içinde %10-20'sinde karaciğer yetmezliği ve siroz ve %1-5'inde karaciğer kanseri gelişir.[34]

Gebelikte HBV ve HCV taşıyıcılığı virüsün anneden fetusa bulaşması açısından önemlidir. Gebelikte kronik hepatit B prevalansı ve seyri genel popülasyondakine benzerdir.[7] Dünyada gebelerin yaklaşık %5'i HBsAg-pozitiftir, bu oran düşük endemik bölgelerde %0.6 iken, Uzakdoğu ve Afrika'daki yüksek endemik bölgelerde ise %20'lerin üzerine çıkmaktadır.[35] Ülkemizde HBsAg pozitifliği %5-7 oranında bildirilmektedir.[36] Kronik hepatit B enfeksiyonu (HBsAg pozitif) olan gebelerde anneden fetusa bulaşma riski HBeAg pozitifliği de varsa %70-90, HBeAg negatif ise %10-40 dolayındadır.[7] Yüksek maternal viremi (hepatit B DNA>10^6 IU kopya/mL) de perinatal enfeksiyon riskini arttırmaktadır.[7] Gebelikte HBV taşıyıcılığını tespit etmek amacıyla bütün gebelerde HBsAg taraması önerilmektedir.[36,37,38] Maternal vireminin yüksek olduğu gebelerde yenidoğana uygulanacak immünoprofilaksi bulaşmayı engellemede yetersiz kalabilmektedir.[39] Bu nedenle, HBV DNA seviyesi 10^6 kopya /ml üzerinde olan veya HBsAg-pozitif çocuğu olan (önceki gebelikte buluşmanın gerçekleştiği) gebelere doğum öncesi viral yükü azaltmak amacıyla antiviral tenofovir tedavisi önerilmektedir.[36,37,38] Maternal HBsAg pozitifliği, yenidoğana uygun immünprofilaksi uygulandığı sürece, sezaryen ile doğum ve emzirmenin engellenmesi için gerekçe değildir.[7,37]

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda, gebelik hastalığın gidişatını değiştirmezken, HCV enfeksiyonu da gebeliğin seyrinde anlamlı bir olumsuz etkiye neden olmamaktadır.[2,7] Gebelikte kronik HCV enfeksiyonu prevelansı ülkeler ve gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte %0.1 ile %8 arasında bildirilmektedir.[40] Kronik hepatit C enfeksiyonu (HCV antikor pozitif ve virus RNA pozitif) olan gebelerde anneden fetusa bulaşma riski %5 dolayındadır.[2,7] Vertikal geçiş riskini artıran durumlar: doğum sırasında maternal yüksek viral yük (>10^5 kopya/ml), konsepsiyondan önceki 12 ay ve/veya doğum sırasında yüksek ALT düzeyleri, HCV-HIV ko-enfeksiyonu(riski 3-4 kat artırır), uzamış membran rüptürü (>6 saat) ve vajinal doğum sırasında laserasyonlara bağlı olarak maternal kanın fetusa bulaşmasıdır.[31,40] HCV antikoru pozitif, RNA'sı negatif olan gebede vertikal geçiş %1.7 iken RNA miktarı >10^6 kopya/ml olanlarda %36 oranında bildirilmektedir.[41] HCV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir ve ancak tarama ile belirlenebilir. Centers for Disease Control (CDS) 18 yaşından büyük erişkinlerde herhangi bir dönemde en az bir kere HCV taranmasını önermektedir.[42] Gebelerde rutin HCV taramasını öneren kılavuzlar[43] olmakla birlikte, önermeyenler[44] de vardır. HCV enfeksiyonunun tedavisi ve aşısı yoktur. Vertikal geçişi azaltmaya yönelik antiviral tedavisi de bulunmamaktadır, ancak bu konuda çalışmalar sürmektedir.[40] HCV enfeksiyonu sezaryen ile doğum ve emzirmenin engellenmesi için gerekçe değildir.[7]

Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit (OIH) 1-18/10000 kişide gözlenen kronik inflamatuar bir karaciğer hastalığıdır.[45] Karaciğer hücrelerinde inflamasyon ve nekroz vardır, sonuçta karaciğer yetmezliği ve siroza gelişir.[45] OIH, karaciğer hasarına neden olabilecek alkol, viral enfeksiyonlar, hepatotoksik ilaçlar ve genetik hastalıklar dışlandıktan sonra koyulan bir tanıdır.[2] OIH klinik bulguları

kronik asemptomatik hepatitten (yaklaşık %50'si), akut fulminant karaciğer yetmezliğine kadar (%30'u) geniş bir spektrum içerir.[45] Olguların çoğunda tedaviye iyi yanıt verir ve benign bir seyir izler. Otoimmün bir hastalıktır, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle aktive olan özellikle hücresel immün sistem karaciğerde progresif inflamasyon ve skar oluşumuna neden olur.[45] Serolojik olarak anti-nüklear ve anti-düz kas otoantikorları saptanabilir, serum gamma globulin ve ALT seviyeleri yüksektir.[7] İnflamatuvar barsak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklar ile sıkça birliktedir.[2]

Gebeliğin OIH üzerine etkisi genel anlamda olumludur.[45] Gebelik süresince hastalık alevlenmeleri olabilir, ancak seyrektir.[45] Asıl olarak postpartum dönemde %30-50 oranlarında hastalık alevlenmeleri gözlenebilir.[45] Gebelik öncesi ve sırasında siroz ve portal hipertansiyonu olan olgularda maternal komplikasyon oranları artar.[7] Hastalığı iyi kontrol altında olan ve uygun tedavisi uygulanan olgularda gebelik sonuçları genel popülasyona benzerdir.[45] OIH'li gebelerde erken doğum riskinin arttığı bildirilmektedir.[7,45] OIH tedavisinde kortikosteroid ve azatiopirin kullanılmaktadır.[7] Gebelik süresince de immünsüprasif tedaviye devam etmek gerekir.[7]

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı (WH) otozomal resesif geçişli bakır taşıyıcı proteini kodlayan ATP7B genindeki mutasyonlara bağlı olarak oluşan oldukça nadir (1/30 000) genetik bir hastalıktır.[46] Wilson hastalığında safra ile bakır atılımındaki bozukluğa bağlı olarak karaciğer, beyin, göz ve böbreklerde bakır birikimi olur.[7] Klinik olarak akut veya kronik karaciğer yetmezliği, siroz, nöropsikiyatrik bozukluklar ve Coombs-negatif hemolitik anemi bulguları vardır.[47] Gebeliğin WH seyri üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.[48] Ancak gebelikte tedavisinin kesilmesi veya yetersiz tedavi edilmesi hastalığın alevlenmesi, karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabilir.[7] WH bilinmeyen gebelerde, ortaya çıkan akut karaciğer yetmezliği ve hemoliz bulguları ile HELPP sendromu ile karışabilir.[47] WH'nın tedavisi bakırın şelasyon (bağlanma) tedavisidir ve bu amaçla D-penicillamine, trientine ve çinko kullanılır.[48] Gebelikte de tadavinin devam etmesi önerilmektedir.[48] Gebelikte penicillamine veya trientine dozlarının fetus üzerine olumsuz etkileri ve sezaryen sonrası yara iyileşmesinde sorun yaratabilme olasılığından dolayı%25-50 oranında azaltılması önerilmektedir.[48] WH bağlı olaral siroz gelişmiş kişilerde gebelikte fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsi riski yüksektir.[7]

Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari sendromu (BCS) hepatik venöz dolaşımın çoğunlukla tromboz nedeniyle obstrüksiyonu sonucu oluşan ve sinüzoidlerde konjesyon, iskemik karaciğer hasarı ve portal hipertansiyona yol açan nadir bir sendromdur.[46] BCS olgularının yaklaşık %15'i gebelikte ortaya çıkmaktadır ve trombofililer ile de ilişkilidir.[7,46] BCS'nun klinik bulguları venöz tıkanıklığın hızına ve yaygınlığına bağlıdır. Çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan asit, karın ağrısı, palpasyon ile hassas hepatomegali vardır.[49] Akut major venöz obstrüksiyonda hızla gelişen karaciğer

yetmezliği, portal hipertansiyon ve varis kanamaları ile ortaya çıkabilir.[49] Karaciğer enzimleri ve alkalen fosfataz seviyeleri yüksektir.[7] Tanı pulse Doppler ultrason, hepatik venografi ve MRG ile koyulur.[7] Antikoagulasyon tedavisine başlanmalıdır, özofagus varis kanamaları ve tedavisi açısından uyanık olunmalıdır.[49] Cerrahi olarak porto-sistemik şant, transjugüler trans-hepatik şant ve karaciğer nakli uygulanabilir.[7,49] BCS geçiren ve uygun tedavisi yapılmış kadınlarda gebelik kontraendike değildir.[7]

Karaciğerde Yer Kaplayan Kitle

Gebelikte karşılaşılan kitlelerin çok büyük bir kısmı iyi huylu kitlelerdir.[7] Hepatik hemanjiyom, fokal nodüler hiperplazi ve adenomlar ultrasonografi ile tesadüfen saptanabilir. Hemanjiyomların büyük kısmı 5 cm'den küçük ve asemptomatiktir.[7] Hemanjiyom rüptürü çok nadirdir ve rutin gebelik takibi yeterlidir.[48] Fokal nodüler hiperplazi ve adenomlar da çoğunlukla asmptomatiktir ve özel takip gerektirmez.[7] Hepatik adenoma 5 cm'den büyük veya hızlı büyüyorsa gebelik öncesi cerrahi veya radyolojik girişimsel müdahale önerilmektedir.[48]

Siroz ve Portal Hipertansiyon

Siroz birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı son evreyi temsil eden bir durumdur. Uzun süre devam eden iltihabi infiltrasyon karaciğerde aşırı bağ dokusu birikimi olarak ifade edebileceğimiz kalıcı ve ilerleyici fibrozis ve rejeneratif nodüllerin oluşumuna neden olmakta, bu durum da karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozarak siroz tablosunu oluşturmaktadır.[50] Viral ve otoimmün hepatitler, alkol, biliyer ve metabolik hastalıklar gibi pek çok kronik karaciğer hastalığı siroz ile sonlanabilir. Ülkemizde en önde gelen siroz nedeni viral hepatitlerdir.[51] Portal hipertansiyon, portal ven ve dallarındaki akımın engellenmesi ve portal kan basıncının 200-230 mmH_2O üzerine yükselmesi olarak tanımlanmaktadır.[52] Portal ven akımının engellenmesi karaciğer içinde (sirotik), prehepatik (portal ven trombozu) veya posthepatik (Budd-Chiari sendromu) olabilir. Portal hipertansiyon nedenleri ayrıca sirotik ve non-sirotik olmak üzere iki büyük gruba da ayrılabilir. Sirotik olmayan portal hipertansiyon, karaciğerde siroz bulgularının bulunmadığı intrahepatik veya prehepatik lezyonlar sonucu portal sistemde basıncın yükselmesine neden olan bir grup hastalığı (en sık sirotik olmayan portal fibrozis) içerir.[53] Gebelik ve portal hipertansiyon birlikteliği seyrek görülen bir klinik tablodur [4]. Siroz, ileri yaş grubu hastalığı olduğundan ve ayrıca karaciğer hasarı menstruel düzensizliklere ve infertiliteye yol açtığından gebelik nadirdir.[7] Gelişmekte olan ve Asya ülkelerinde doğurganlık çağındaki portal hipertansiyonlu kadınlarda, sirotik olmayan portal fibrozis daha yaygın olarak gözlenir ve bu kadınlar siroz olgularına kıyasla daha kolaylıkla gebe kalabilirler.[52]

Siroz bulguları nonspesifiktir, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı vardır, karaciğer yetmezliği, asit, sarılık, kaşıntı, özafagus varis kanaması ve koma bulguları ile de karşımıza çıkabilir.[50] Ultrasonografi ile karaciğer parankimi değerlendirilmelidir ve gerektiğinde karaciğer biyopsisi ile tanı koyulur.[7] Tedavisi palyatiftir, komplikasyonlar ile mücadele edilir ve karaciğer nakli yapılmaya çalışılır.

Gebelikte siroz sıklığı nadirdir ve yaklaşık 6000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[50] Gebeliğin sirozun klinik seyri üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.[50] Ancak gebelik ve siroz olguları maternal ve obstetrik açıdan oldukça riskli gebeliklerdir. Anne açısından gebelikte ağır karaciğer yetmezliği bulgularının ortaya çıkması ve özafgus varis kanaması mortalitesi yüksek iki sorundur.[47] Siroz ve gebelik olgularında maternal mortalite oranları son yıllarda %1-2 dolayında bildirilmektedir.[50] Gebelikteki fizyolojik değişikliler portal hipertansiyonu arttırarak özafagus varis kanama riskini de artırır.[50] Kanama en sık maternal kan hacminin en yüksek seviyeye ulaştığı ve fetusun karın içindeki damarlara basısının en belirgin olduğu ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadır, intrapartum dönem ve ıkınma da risklidir.[50] Özafagus varis kanamasında %20-50 maternal mortalite riski vardır.[7] Sirozlu kişilerin gebe kalmadan önce özofagus varisi açısından değerlendirilmesi ve gerekli tedavilerinin yapılması önerilmektedir.[7] Gebelikte de özofagus varisleri değerlendirilmeli, kanama durumunda da acil müdahalede bulunulmalıdır.[7,50] Portal hipertansiyonlu gebeliklerde beta-blokör kullanımı portal basıncı azaltarak, varis kanaması riskini azaltabilir.[7] Sirotik gebeliklerin %2.5'unda dalak arteri anevrizması ve rüptürü olabilir, dalak arterinin anevrima açısından renki Doppler ile değerlendirilmeleri uygundur.[7] Sirozlu gebelerin %15-24'ünde hepatik dekompansasyon gelişir.[51] Gebeliğin her hangi bir evresinde olmakla birlikte daha çok varis kanamalarından sonra ortaya çıkar.[54] Dekompansasyon geliştiğinde maternal ve fetal mortalite sırasıyla %6 ve 12 olarak bildirilmektedir.[54] Fulminan yetmezlik gelişirse tek seçenek transplantasyondur. Sirozlu gebelliklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite oranları da genel popülasyona kıyasla yüksektir.[2,7]

Sirotik olmayan portal hipertansiyon olgularında gebelik öncesi özofagus varislerine skleroterapi uygulanmış ise gebelikte kanama riski düşüktür.[50] Perinatal mortalite oranları da %7 ile 28 arasında bildirilmektedir.[50,52]

Karaciğer Nakli ve Gebelik

Karaciğer nakli yapılan kadınların yaklaşık %13'ü çocukluk ve doğurganlık yaşındaki kadınlardır.[55] Karaciğer nakli sonrası gebe kalan kadınların sayısı da artmaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası gebe kalınması için en uygun zamanın nakilden 1 veya 2 yıl geçtikten sonra olması önerilmektedir.[55,56] Bu süre içinde nakil sonrası kullanılan immünsüprasif dozu en düşük seviyeye iner ve nakil yapılan karaciğerin rejeksiyon risk çok azalır.[7]

Prodromidou ve ark'nın 1290 karaciğer transplantasyonlu gebeliği içeren 19 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, ortalama canlı doğum oranı % 79, erken doğum oranı %32 ve preeklampi oranı %16 olarak belirlendi.[57] Deshpande ve ark'nın yaptığı diğer bir meta-analizde, karaciğer transplantasyonlu gebeliklerde canlı doğum oranı %76.9, erken doğum oranı %39.4 ve sezaryen ile doğum oranı %44.6 olarak bildirildi.[58] Karaciğer nakilli gebeliklerin sonuçları genel anlamda olumlu olmakla birlikte preeklampsi, erken doğum, anemi, fetal gelişim kısıtlılığı ve sezaryen oranları genel popülasyondan daha yüksektir.[2,7,55] Dolayısıyla transplantasyon sonrası gebelikler yüksek riskli gebeliklerdir, kadın doğum ve transplantasyon ekipleri

tarafından multidipliner yaklaşım ile takipleri gerekir. Gebelik geçiren ve gebeliği olmayan karaciğer nakli yapılmış kadınlarda uzun vadede nakil karaciğer fonksiyonları açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir.[55] Dolayısıyla gebeliğin nakil karaciğer foksiyonları üzerine genel anlamda olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak gebelik ve postpartum dönemde %0 ile 20 arasında değişken sayılarda greft rejeksiyon oranları bildirilmektedir.[55]

Karaciğer nakli olan kişiler ömür boyu immünsüprasif tedavi alırlar. Takrolimus, kortikosteroidler ve azatiopirin sıklıkla kullanılan immünsüprasif ilaçlardır.[55,56] Gebelik süresince de immünsüprasif tedavinin devam etmesi zorunludur.[55,56] Gebelikte takrolimus dozunu arttırılması gerekebilir.[7] İmmünsüprasif olarak gebelikte mikofenolat mofetil kullanımı kontraendikedir.[7]

Safra Sistemi Hastalıkları

Pirimer Biliyer Kolanjit ve Primer Sklerozan Kolanjit

Pirimer biliyer kolanjit (PBK) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) karaciğer yetmezliği ve siroza neden olabilen safra kanallarının inflamasyonu ve fibrosizi ile karakterize kronik otoimmün hastalıklardır.[59] Her iki hastalık da genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin etkisi ve immün sistemin devreye girmesi ile oluşan multifaktoriyel hastalıklardır.[7] PBK'de halsizlik, kaşıntı ve sarılık şikayetleri vardır, serum alkalen fosfataz seviyeleri yüksektir ve serum antimitokondriyal otoantikor titresi 1:40'ın üzerindedir.[7] Karaciğer biyopsisinde interlobular safra kanalı hasarı ve nonsüpüratif kolajit bulguları mevcuttur.[60] Tedavide ursodeoksikolik asit kullanılır.[7] PSK'da halsızlik, kaşıntı, sarılık, kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetleri vardır.[60] Alkalen fosfataz ve karaciğer enzimleri yüksek olabilir, farklı otoantikorların seviyeleri yükselebilir.[60] Tanı manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile koyulur, nadiren karaciğer biyopsisine gereksinim duyulur.[7] PSK olgularının %60-80'ninde inflamatuvar barsak hastalığı da vardır.[59] PSK'nın kesin tedavisi yoktur, ursodeoksikolik asit, kortikosteroid ve immünsüprasif tedaviler uygulanabilir.[7]

PBK ve PSK ve gebelik olguları nadirdir ve çoğunluka küçük seriler veya olgu sunumları şeklindedir.[59] Trivedi ve ark'nın yaptığı ve 50 PSK ve gebelik olgusunu içeren tek-merkezli çalışmalarında, olumsuz maternal sonuç olmadığı, gebeliklerin %53'ünde yeni başlayan kaşıntı ve %13'ünde mevcut kaşıntının gebelikte ağırlaştığı bildirildi.[61] İsveçte yapılan ve 229 PSK ve gebelik olgusunu içeren popülasyon bazlı ulusal çalışmada maternal olumsuz sonuçların olmadığı, erken doğum riskinin ise genel popülasyondan 3.5 kat yüksek olduğu belirlendi.[62] Cauldwell ve ark'nın İngilterede yaptıkları 34 PSK ve 26 PBK ve gebelik olgusunu birlikte değerlendirdikleri çok merkezli çalışmalarında, maternal olumsuz sonucun bulunmadığını, erken doğum oranının %28 olduğunu ve doğum haftası ile serum ALT ve safra asit düzeylerinin ilişkili olduğunu ve değerler yükseldikçe doğum haftasının azaldığını bildirdiler.[59] Genel anlamda PBK ve PSK ve gebelik olgularının maternal ve perinatal sonuçları olumludur.[7,59] Gebelik öncesi siroz veya portal hipertansiyon varlığında maternal ve perinatal riskler artar.[7]

Kolelitiazis ve Kolesistit

Gebelikte safra kesesi içinde safra çamuru (sludge) oranı %20-30, safra taşı oranı ise %1-3 dolayında bildirilmektedir.[7] Safra kesesi sorunları gebelikte en sık obstetrik dışı hospitalizasyona neden olan ve 2. sırada obsterik dışı cerrahi müdahale gerektiren durumlardır.[63] Safra kesesinde taş olan gebelerin %1-2'sinde gebelik süresince safra taşı koliği gözlenmektedir.[2] Safra taşı tıkamasına bağlı olarak gelişen akut kolesistit gebeliklerin %0.1'inde, müdahale gerektirecek koledok kanalında taş bulunma oranı da 1200 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir. [63]

Safra taşlarının safra kesesi kanalını tıkamasına bağlı olarak oluşan safra koliği, sağ üst kadran ve epigastrik bölgede ani başlayan sürekli ve tırmalayıcı bir ağrıya neden olur. Ağrı sağ omuz ve skapula arası mesafeye yayılabilir. [63] İştahsızlık, bulantı ve kusma da çoğunlukla eşlik eder.[2] Tanı klinik ve ultrasonografi ile koyulur. Akut kolesistit, safra kesesinin tıkanıklık sonrası inflamasyonudur. Safra koliği bulgularına ilave olarak bulantı, kusma, ateş, lökositoz ve safra kesesi bölgesinde defans ve rebound bulguları vardır. [63] Safra kesesi taşlarının tedavisi konservatif veya cerrahidir. Cerrahi olarak endoskopik, laparoskopik veya açık cerrahi girişimler uygulanabilir. Gebelik dışında semptomatik safra taşı cerrahi endikasyon olarak kabul edilmektedir. [63] Gebelikte ilk defa safra koliği olan ve hafif kolesistit bulguları olan olgular konservatif olarak takip edilebilir.[7] Konservatif tedavide oral beslenmenin kesilmesi, iv hidrasyon, ağrının giderilmesi ve antibiyotik tedavisidir. [63] Antibiyotik tedavisinde seftriakson + metronidazole, veya ertapenem, veya piperacillin-tazobactam önerilmektedir. [63] Tekrarlayan safra koliği şikayetleri veya ciddi akut kolsesitit bulguları olanlarda cerrahi müdahale uygulanmalıdır.[7] Açık veya kapalı cerrahi müdahale seçeneği gebelik haftası, klinik durum ve operatörün deneyimine bağlıdır.

Pankreas Hastalıkları

Akut Pankreatit

Gebelikte akut pankreatit (AP) nadirdir ve sıklığı 1000 ile 10000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir. [64] AP gebeliğin herhangi bir haftasında olmakla birlikte çoğunlukla (%53) üçüncü trimestirde gözlenir.[64] Gebelikte AP'in en sık etyolojik nedeni safra kesesi taşıdır (%65-70), ikinci sıklıkla hipertrigliseridemiler gelmektedir, diğer nedenler olarak da idiyopatik, alkol, bağ doku hastalıkları, hiperparatiroidizim, enfeksiyonlar ve travma sıralanabilir. [64,65] Gebeliğin kendisi AP riskini artırmaz, ancak gebelik safra taşı ve safra çamuru oluşma riskini arttırarak AP oluşumunda etkili olabilir.[66] Tip I, IV ve V ailesel hipertrigliseridemisi olan kişilerde gebelikte daha da artan serum trigiliserit düzeyleri AP oluşumda etkili olabilmektedir.[66] Ailesel hipertrigliseridemisi olan kişilerde serum trigliserit düzeyleri 1000 mg/dL'nin üzerinde olanlarda gebelikte AP gelişme riski%5, 2000 mg/ dL'nin üzerinde olanlarda %10-20 oranında bildirilmektedir.[67] Gebelikte serum trigliserit düzeylerinin <500mg/dL tutulması amaçlanmalı ve yağdan fakir diyet, alkol alımının engellenmesi ve lipid düşürücü ilaçların kullanılması önerilmektedir.[64]

Gebelikte AP tanısı koymak güçtür. En belirgin şikayet epigastrik ağrıdır, sırta da yansıyabilir.[7] Bulantı, kusma, midepigastrik hassasiyet ve ateş eşlik edebilir. Abdominal distansiyon, batın palpasyonunda hassasiyet ve defans, barsak seslerinde azalma olabilir.[64] Ağır olgularda, sinus taşikardisi, hiperventilasyon, nefeste aseton kokusu, şok, pankreatik asit ve intra ve retroperitonal kanama bulguları saptanabilir.[7,64] Laboratuvar bulguları olarak serum lipaz ve amilaz seviyelir yükselir (normalin 3 katı).[66] Serum lipaz düzeyleri gebelikte değişmediğinden, AP tanısıdaki etkinliği amilaza kıyasla daha fazladır.[7] Serum glukoz, bilirubin, lökosit ve karaciğer enzim seviyeleri normal sınırlarda veya yüksek olabilir.[64] Hipertrigliseridemik AP'de trigliserit ve kolestrol düzeyleri yüksektir, trigliserit seviyeleri 1000 mg/dL'nin üzerindedir.[7] Tanıda etkili görüntüleme yöntemleri, ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi ve manyetik rezonans kolanjiyopankreotografidir (MRCP)'dir.[64] Gebelikte AP tanısı başlıca 3 kritere göre koyulur; 1-Çoğunlukla sırta yansıyan akut şiddetli epigastrik ağrı 2- Serum lipaz /amilaz seviyelerinin 3 kattan daha fazla artması 3- Görüntüleme yöntemlerinde destekleyici bulgular.[64] AP klinik olarak hafif, orta-ağır ve ağır olabilir. Hafif AP'de organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlar yoktur.[68] Orta-ağır olgularda geçici organ yetmezlikleri, pankreatik psödokistler, peripankretik sıvı birkimi gibi komplikasyonlar vardır.[68] Ağır olgularda respiratuvar, kardiyovasküler ve renal kalıcı organ yetmezlikleri vardır.[68] AP klinik bulguları ağırlaştıkça mortalite de artmaktadır.[64]

Gebeliğin AP'nin klinik seyri üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.[64] Gebelikte AP, özellikle geçmiş yıllarda maternal (%20) ve fetal mortalitesi(%50) yüksek bir hastalıktı.[64,69] Son yıllardaki erken tanı ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak maternal mortalitenin %0-3 ve fetal mortalitenin %2-11 oranlarına düşmesi sağlanmıştır.[64,70] Gebelikte maternal ve fetal mortalite üzerine en etkli faktör, erken tanının koyulabilmesi ve multidisipliner yaklaşım ile uygun tedavinin uygulanmasıdır.[64]

Gebelikte AP genellikle hafif ve orta derecede bir klinik seyir izler ve konservatif tedavi ile çoğunlukla başarılı sonuçlar elde edilir.[7] Konservatif tedavi, oral alımın kesilmesi, iv sıvı tedavisi, nazogastrik apirasyon, gastrik asit süpresyonu ve meperidin (Oddi sfinkterinde kontraksiyon yapmaz) ile analjezinin sağlanmasıdır.[7] Pankreatik abse, inflamasyon, sepsis veya kanamanın komplike olduğu ağır AP olgularının yoğun bakım koşullarında total parenteral beslenme, antibiyotik tedavisi, radyolojik aspirasyon veya cerrahi debridman müdahalelerinin yapılması gerekir.[64] Akut biliyer pankreatit tedavisinde 2. trimesterde laparoskopik kolesistektomi uygulanabilir.[7] Gebelik, cerrahi müdahale gereken olgularda bir engel değildir.

Kaynaklar

1-Gonzalez V, Frey HA (2020) The Hepatobiliary System: An Overview of Normal Function and Diagnostic Testing in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 63:123-133

2- Lee RH, Chung RT, Pringle P (2019) Diseases of the Liver, Biliary System, and Pancreas. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1173- 1191

3- Nakai A, Sekiya I, Oya A, et al. (2002) Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet, 266:25–29

4- Kalhan S, Rossi K, Gruca L, et al. (1997) Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy.

J Clin Invest, 100:1775–1781

5- Herrera E (2002) Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. Endocrine, 19:43–55

6-Valenzuela GJ, Munson LA, Tarbaux NM, et al. (1987)Time-dependent changes in bone, placental, intestinal,and hepatic alkaline phosphatase activities in serum during human pregnancy. Clin Chem, 33:1801–1806

7- Durnwald CP (2021) Hepatic Disorders During Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1003-1017

8- Guarino M, Cossiga V, Morisco F (2020) The interpretation of liver function tests in pregnancy. Best Prac Res Clin Gastroenterol, 44-45 101667, doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101667

9-Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C (2016) Pregnancy and liver disease. J Hepatol, 64: 933–945

10-Bicoccaa MJ, Sperling JD, Chauhan SP (2018) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol, 231: 180–187

11-Floreani A, Gervasi MT (2016) New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis, 20:177–189

12-Williamson C, Geenes V (2014) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol, 124:120–33

13-Piechota J, Jelski W (2020) Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature J. Clin. Med, 9: 1361; doi:10.3390/jcm9051361

14-Ovadia C, Williamson C (2016) Intrahepatic cholestasis of pregnancy:Recent advances. Clin Dermatol, 34: 327–334

15- South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice(2016) Obstetric Cholestasis. April 2016.

16-Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S (2015) Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol, 21; 21: 7134-7141

17- Arafa A, Donga JY(2020) Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertion in Pregnancy, 39:354–360

18- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al (2015) Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, J Obstet Gynekol, 35:358-361

19- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al (2019) Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet, 393: 899–909

20-Zecca E , De Luca D , Baroni S et al (2008) Bile acid induced lung injury in newborn infants: A bronchoalveolar lavage fluid study . Pediatrics, 121: e146– e149.

21- de Vries E, Beuers U (2019) Ursodeoxycholic acid in pregnancy. J Hepatol, Journal of Hepatology, 71: j 1237–1245

22- Kong X,Kong Y, Zhang F et al (2016)Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine, 95:40(e4949)

23- Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al (2013) Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev (6) Cd000493.

24-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis. (RCOG)(2011); Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/ gtg_43.pdf. Accessed September 10, 2017.

25-Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine (2011) Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2011. . Accessed September 10, 2017 https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole- stasis-of-pregnancy.

26- Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL (2017) Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Am J Gastroenterol, 112:838–846

27- Natarajan SK, Thangaraj KR, Eapen CE, et al. (2010) Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: Possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Hepatology, 51:191–200

28- Naoum EE, Leffert LR, Chittilian HV et al (2019) Acute Fatty Liver of Pregnancy. Pathophysiology, Anesthetic Implications, and Obstetrical Management. Anesthesiology, 130: 446–461

29- Hammoud GM IJA (2014) Preeclampsia-induced liver dysfunction, HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy. Clini Liv Dis, 4:69–73

30- Morton A, Laurie J. (2018) Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. Obstet Med. 11:126–31.

31- Çetin C, Çetin C (2016) Viral Hepatitler ve Gebelik. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics, 9:31-8

32- Seto MT, Cheung K, Ivan F.N. (2020) Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009

33-Pérez Gracia MT, Suay García B, Mateos Lindemann ML (2017) Hepatitis E and pregnancy: current state. Rev Med Virol, 27:e1929

34-EASL Clinical Practice Guidelines.(2014) Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol, 60: 392–420.

35- Petersen J (2011) HBV treatment and pregnancy. J Hepatol, 55: 1171-3

36- Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C et al.(2013) Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi, 26(Özel Sayı 1): 12-9

37-Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS (2016) Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Am J Obstet Gynecol, 214:6-14

38- American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) (2007). Viral hepatitis in pregnancy. Practice bulletin no. 86. Obstet Gynecol, 110:941-55

39-Hyun MH,Y, Lee YS, Kim JH et al.(2017) Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virusAliment Pharmacol Ther, 45:1493–1505

40-Freriksen JJM, van Seyen M, Judd A et al (2019) Review article: directacting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child Aliment Pharmacol Ther, 50:738–750.

41- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al.(2000) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. Lancet, 356:904–907

42-Updated CDC Recommendations for Universal Hepatitis C Virus Screening Among Adults and PregnantWomen Implications for Clinical Practice (2020) JAMA, 323: 2258-2259

43-Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al (2020) US Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 323:970-975.

44- Hughes BL, Page CM, Kuller JA; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).(2017) Hepatitis C in

pregnancy: screening, treatment, andmanagement. Am J Obstet Gynecol, 217:B2-B12.

45- Braga A, Vasconcelos C, Braga J (2020) Autoimmune hepatitis and pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.007

46-Crispino P, Fontanella L, Gnerre P(2017) Liver diseases and pregnancy. Italian Journal of Medicine, 11:278-287

47- Joshi D, James A, Quaglia A et al (2010) Liver disease in pregnancy. Lancet, 375: 594–605

48-Tran TT, Ahn J, Rean NS (2016)ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol, 111:176–194

49- Geenes V,Williamson C (2015) Liver disease in pregnancy. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 29:612-524

50- Albright CM, Fay EE (2019) Chronic Liver Disease in the Obstetric Patient. Clin Obstet Gynecol, 63:193–210

51-Yazgan Y, Oncü K (2013) Karaciğer Sirozu ve Gebelik. Güncel gastroenteroloji 16/1: 44-49

52-Madazlı R, Çift T, Gezer A et al (2009) Sirotik Olmayan Portal Hipertansiyon ve Gebelik Sonuçları. Cerrahpaşa Tıp Derg, 40: 68-71

53-Sarın SK, Kapoor D (2002) Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. J Gastroenterol Hepatol, 17: 526–534.

54-Shaheen A A, Mayers RP (2010)The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver Int, 30:275-83.

55- Rahim MN, Long L, Penna L et al (2020) Pregnancy in Liver Transplantation. Liver Transpl, 26: 564□581

56- Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver (2016) Position paper on liver transplantation and pregnancy. Dig Liver Dis, 48:860–868

57-Prodromidoua A, Kostakisa ID, Machairasa N et al (2019)Pregnancy Outcomes After Liver Transplantation:A Systematic Review. Transplant Proc., 51: 446-449

58-Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al.(2012) Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl, 18:621-9.

59-Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ et al (2020) Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG, 127:876–884.

60- Zakharia K , Tabibian A, Lindor KD et al (2018) Complications, symptoms, quality of life and pregnancy in cholestatic liver disease. Liver Int., 38:399–411

61-Trivedi PJ, Kumagi T, AlHarthy N et al.(2014) Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol, 12:1179–85.e1.

62-Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G et al (2014) A populationbased cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol, 12:95–100.e1.

63- Brown KE, Hirshberg JS, Conner SN (2020) Gallbladder and Biliary Disease in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 63: 211–225

64- Beck SL (2020) Pancreatic Disorders of Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 63: 226–242

65-Ducarme G, Maire F, Chatel P et al (2014)Acute pancreatitis during pregnancy: a review. J Perinatol, 34: 87–94

66- Stimaca D, Stimac T (2011) Acute pancreatitis during pregnancy. Eur J Gastroenterol Hepatol, 23:839–844

67- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al (2014) Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update.J Clin Gastroenterol, 48:195–203

68-Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut, 62:102–111

69-Scott LD (1992) Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am, 21: 803–815

70-Luo L, Zen H, Xu H, et al. (2018) Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases. Arch Gynecol Obstet, 297:333–339

BÖLÜM 12

NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Melih TÜTÜNCÜ, Doç. Dr. Uğur UYGUNOĞLU, Prof. Dr. Aksel SİVA

Gebeliğe eşlik eden nörolojik hastalıkların sıklığı, daha ileri yaşlarda gebe kalınması ve nörolojik hastalıkların tanısındaki ilerlemelere bağlı olarak artmaktadır.[1] Nörolojik hastalıkların önemli bir kısmı kronik hastalıklar olup uzun süreli veya sürekli ilaç kullanımına gereksinim vardır. Hastalığın kendisinin ve kullanılan ilaçların gebelik ve fetüs üzerine olumsuz etkileri olabileceği gibi gebeliğin de hastalık seyri üzerine etkileri olabilmektedir. Dolayısıyla gebelik ve nörolojik hastalıklar prekonsepsiyonel dönemden başlamak üzere multidisipliner yaklaşım ile yönetilmelidir.

Epilepsi

Epilepsi, doğurganlık yaşındaki kadınlarda en sık gözlenen kronik nörolojik hastalık olup gebelikteki insidansı %0.3-0.7 arasında bildirilmektedir.[2] Epilepsi, kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş, ani, tekrarlayıcı epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur.[3] Heterojen bir hastalık olup farklı nöbet tipleri, etyolojileri ve değişken prognozları mevcuttur.

Epileptik gebelerin önemli bir kısmında (%54-80) gebelikte atak sıklığı ve şiddetinde anlamlı bir değişiklik olmaz, ancak %25-30'unda östrojen ve progesteronun nöronal eksitabiliteyi arttırması ve atak eşiğini düşürmesine bağlı olarak epileptik atak sıklığı ve şiddeti artar.[4] Gebelik öncesi atakların kontrol altına alınmış olması gebelikte de atak geçirme olasılığını azaltan en önemli faktördür. Gebelik öncesi en az 9 ay süre ile atak geçirmeyen kişilerde gebelikte de aynı antiepileptik tedavi altında atak geçirmeme oranı %84-92 arasında bildirilmektedir.[5] Gebelikte geçirilen bilateral tonik klonik ataklar, fokal ataklara kıyasla anne ve fetüs açısından daha tehlikelidir, ancak fokal ataklar da annede yaralanma, fetal gelişim kısıtlılığı, kısa süreli fetal kalp atım hızında bozukluklar ve erken doğum riskilerinde artışa neden olmaktadır.[6] Jenaralize tonik klonik kasılmalar ise annede travmaya bağlı ciddi yaralanmalara, hipoksi, asidoz ve uterus kasılmalarına fetüsde de asfiksiye neden olabilir.[6] Epileptik gebelerde maternal mortalite genel popülasyona kıyasla 10 kat daha yüksektir.[6,7] Anne ölümlerinin önemli bir kısmı epileptik atak ve epilepsi de gözlenen ani beklenmeyen ölümlere bağlıdır.[7] Chen ve ark. yaptıkları popülasyon bazlı çalışmada, gebelikte atak geçiren epilepsili olgularda atak geçirmeyenlere kıyasla erken

doğum (OR 1.63, %95 CI 1.21 - 2.19) ve düşük doğum ağırlığı (OR, 1.37, CI, 1.09 - 1.70) risklerini yüksek saptadılar.[8]

Epilepsi ve gebelik, ataklardan bağımsız olarak da anne ve fetüste olumsuz risklerde artışa neden olur. Viale ve ark.'nın yaptıkları 38 çalışmayı içeren meta-analizlerinde abortus (OR 1.54, %95 CI 1.02–2.32), antepartum kanama (OR 1.49, %95 CI 1.01–2.20), postpartum kanama (OR 1.29, %95 CI 1.13–1.49), hipertansif hastalıklar (OR 1.37, %9 CI 1.21–1.55), doğum indüksiyonu (OR 1.67, %95 CI 1.31–2.11), sezaryen (OR 1.40, %95 CI 1.23–1.58), erken doğum (OR 1.16, %95 CI 1.01–1.34) ve fetal gelişim kısıtlılığı (OR 1.26, %9 CI 1.20–1.33) oranlarını epilepsisi olan gebeliklerde olmayanlara kıyasla yüksek olarak belirlediler.[9]

Epilepsi ve gebelik olgularında antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımına bağlı olarak major malformasyon oranları (%4-14) genel popülasyona kıyasla (%1-4) yüksektir.[4] AEİ kullanımına bağlı oluşabilecek malformasyonların başlıcaları yarık damak-dudak, ventriküler septal defekt, nöral tüp defekti ve minor malformasyonlar olarak hipertelorizm, epikantal fold, burun kökü basıklığı, tırnak yatağı hipoplazisidir[4] Malformasyon tipleri ve oranları kullanılan AEİ cinsine ve dozuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir.[4] Birinci trimesterde fenitoin kullanımı yarık damak, karbamazepin kullanımı posterior yarık damak, valproik asit kullanımı nöral tüp defekti ve fasiyal yarık, fenobarbital kullanımı kardiak malformasyonlara yol açabilir.[6] Topiramatın ise hayvanlarda teratojen olduğu gösterilmiştir.[6] Majör malformasyonlar açısından kontrol gruplarına kıyasla yapılan meta-analizde, etosüksimid (OR, 3.04; %95 CI, 1.23–7.07), valproik asit (OR, 2.93; %95 CI, 2.36–3.69), topiramat (OR, 1.90; %95 CI, 1.17–2.97), fenobarbital (OR, 1.83; %95 CI, 1. 35–2.47), fenitoin (OR, 1.67; %95 CI, 1.30–2.17) ve karbamazepin (OR, 1.37;% 95 CI, 1.10–1.71) kullanımının anomali riskini arttırdığı, lamotrijin (OR, 0.96; %95CI, 0.72–1.25) ve levetirasetam (OR, 0.72; %95% CI, 0.43–1.16) kullanımında ise anlamlı fark olmadığı belirlendi.[10] Gebelikte AEİ kullanımı ve fetüsda yapısal anomali ilişkisini irdeleyen 3 önemli çalışmanın sonuçları Tablo 1'de özetlendi.[11,12,13] Konjenital anomali açısından valproik asit en yüksek risk, fenobarbital ve topiramat orta, lamotrijin ve levetirasetam ise en düşük riske sahiptir ve genel anlamda etkileri doza bağımlıdır.[6] Politerapide anomali riski monoterapiye kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, asıl belirleyici faktör kullanılan ilaç sayısından daha çok hangi ilaçların kullanıldığıdır.[6] Valproik asitin 1. trimesterde monoterapi ve politerapide kullanımı major konjenital malformasyon riskini anlamlı ölçüde arttırır, dolayısıyla 1. trimesterde mono veya politerapide valproik asit tercih edilmemelidir.[6] Gebelikte AEİ kullanımı fetal gelişim kısıtlılığı riskini de artırmaktadır.[6] Gebelikte valproik asit, fenitoin ve fenobarbital kullanımı çocukluk çağında kognigtif ve nörölojik gelişim bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir, diğer AEİ'larda bu ilişki gösterilmemiştir.[6] Politerapinin kognitif etkilenme üzerinde monoterapiye göre daha belirgin etkisi vardır.[6]

Gebeliğin AEİ'ların farmokokinetiği üzerine önemli etkileri vardır ve etkin ilaç seviyelerinde azalmaya neden olur.[6] Gebelikte AEİ'ların absorbsiyonlarında ve vücut dağılımında bozukluklar, renal atılımlarında ve hepatik metabolizmalarında artış olur.[6] Gebelikte serum kon-

Tablo 1• Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımına bağlı majör yapısal anomali oranları

	Drug International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP)	North American AED Pregnancy Registry	UK Epilepsy and Pregnancy Register
	%, (CI)	%, (CI)	%, (CI)
Karbamazepin	5.5,(4.5 - 6.6)	3.0,(2.1 - 4.2)	2.6,(1.9 - 3.5)
Lamotrijin	2.9,(2.3 - 3.7)	1.9,(1.4 - 2.8)	2.3,(1.8 - 3.1)
Levetirasetam	2.8,(1.7 - 4.5)	2.4,(1.4 - 4.3)	0.7,(0.2 - 2.4)
Oksarbazin	3.0,(1.4 - 5.4)	2.2,(0.9 - 5.5)	
Fenobarbital	6.5,(4.2 - 9.9)	5.5,(3.1 - 9.6)	
Fenitoin	6.4,(2.8 - 12.2)	2.9,(1.7 - 5.0)	3.7,(1.2 - 10.2)
Topiramat	3.9,(1.5 - 8.4)	4.2,(2.5 - 6.8)	4.3,(1.5 - 11.9)
Valproat	10.3,(8.8 - 12.0)	9.3,(6.6 - 12.9)	6.7,(5.4 - 8.3)

santrasyonlarında en belirgin düşüş lamotrijin ve levetirasetam'da olur, fenobarbital, fenitoin, okskarbazepin,ve topiramat düzeyleri de azalır.[6] Serum ilaç düzeyleri %35'den fazla düşerse epilepsi ataklarını önleme etkinlikleri azalır ve kan ilaç düzeylerine bakılarak doz ayarlanmalarının yapılması gerekir, doğum sonrası tekrar eski dozlarına dönmesi planlanabilir.[6]

Epileptik gebeliklerin yönetiminde en önemli konu prekonsepsiyonel danışmadır. Prekonsepsiyonel danışmanın yapılabilmesi için de, gebeliklerin planlı olmasını ve gebe kalmadan önce danışma almalarını sağlamak gerekir. Gebelik öncesi AEİ dozu ve cinsi ayarlanmalıdır, mümkünse valproik asit tercih edilmemelidir, en düşük etkili dozda monoterapi ile atakların önlenmesi amaçlanmalıdır.[6] İlaç değişikliği yapılacaksa gebe kalmadan önce yapılmalı ve etkinliği test edilmelidir. Epilepsili kadınların AEI tedavisi altında atak geçirmedikleri makul bir süreden (6ay-1yıl) sonra gebe kalmaları sağlanmalıdır.[6] Hastanın nöbetlerini kontrol edebilecek en uygun antiepileptik ilaç, minimal etkin dozda ve bölünmüş dozlarda verilmelidir. Gebe olarak gelenlerde nöbetler kulllanılan ilaçlarla kontrol altındaysa büyük bir değişiklik yapılması doğru olmaz. Gebe kalmadan önce ve gebelik süresince folik asit proflaksisine farklı kılavuzlarda 0.4'den 4-5 mg/gün değişen dozlarda başlanması önerilmektedir.[14] Gebelik süresince AEİ'ların etkili dozda almaları sağlanmalı, serum AEİ seviyelerine bakarak doz ayarlamaları yapılmalıdır. Yapısal anomaliler açısından fetüs detaylı olarak değerlendirilmeli, fetüs gelişim ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Epilepsi kendisi sezaryen endikasyonu değildir. Primidon, levatiresetam, gabapentin, lamotrigin ve topiramat anne sütüne geçerken, valproik asit, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin klinik bulgu oluşturacak

kadar süte geçmezler.[6] Emzirme döneminde de AEİ kullanımına devam edilmesi ve yenidoğana K vitamin yapılmalısı önerilmektedir.[14] Epileptik gebelerin büyük çoğunluğu (%92-96) gebeliklerini sorunsuz geçirir ve sağlıklı çocuk sahibi olurlar.[6]

Epilepsi hastalarında perioperatif dönemde nöbet sıklığını arttıran birçok etken vardır. Bunların başında hastanın ilaç uyumsuzluğu, antiepileptiğin zamanında alınmaması, azalmış gastrointestinal absorbsiyona bağlı ilaç etkisinde azalma, elektrolit bozuklukları, uyku deprivasyonu ve kullanılan ek ilaçlar yer alır. Birçok anestetik madde kullanım dozu ve süresiyle ilişkili olarak pro veya antikonvülzan etkiye sahiptir. Enfluran, meperidin, klonidin aşırı doz lokal anestezikler epileptik atağa yol açarken sevofloran, propofol ve opioidler doza bağımlı olarak pro veya antikonvülzan etki gösterebilirler. Isofloran ve halotan ise antikonvülzan etki gösterir. Daha önceden epilepsi anamnezi olan hastanın perioperatif dönemde nöbet geçirmesi akla ön planda metabolik bozuklukları getirmelidir. Cerrahi sırasındaki nöbet hastanın morbiditesi ve mortalitesini arttırır, dolayısıyla hastaların ilacı perioperatif dönemde kesilmemeli, oral alımı olmayan hastalarda intravenöz tedavi uygulanmalıdır. Ameliyat olacağı sabah erken saatte az miktarda su ile ilaçlarını alması sağlanabilir. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi özellikle enzim indükleyen ilaçların kullanımı nöromuskuler blokaj yapan anestetik maddelere karşı direnç geliştirerek etkinliğini azaltır ve daha yüksek dozda anestetik madde verilmesini gerektirir. Aynı şekilde bu ilaçları kullanan hastalarda fentanilin de etkisine karşı direnç gelişir.

Başağrısı

Uluslararası Başağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) tarafından yayımlanan başağrılarını sınıflama rehberinde başağrıları öncelikle iki ana gruba ayrılmıştır.[15] 1. Primer Başağrısı 2. Sekonder Başağrısı. Başağrısına neden olan ikincil bir olay söz konusu ise (tümör, enfeksiyon, beyin damar hastalığı, glokom, akut sinüzit gibi) bu 'sekonder başağrısı' olarak değerlendirilir. Öykü, anamnez, fizik ve nörolojik muayene veya gerektiğinde ileri tetkikler ile yapısal-gösterilebilir bir nedenin veya sistemik bir hastalığın veya geçirilmiş kafa travmasıyla ilişkili ağrının dışlanabildiği başağrıları 'primer başağrıları' olarak kabul edilmektedir.

Başağrısı ile başvuran hastada klinisyen için öncelik, başağrısının primer veya sekonder olduğunu belirlemektir. Primer ve sekonder başağrısını ayırt etmek için aşağıda kırmızı bayraklar özetlenmiştir:

1. Dakikalar içinde ortaya çıkan şiddetli baş ağrısı
2. 5 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlayan başağrısı
3. Ağrı tipinde değişiklik
4. HIV, kanser veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda yeni ortaya çıkan başağrısı
5. Baş ve/veya boyunda travma veya yaralanma
6. Valsalva manevrası ile tetiklenen baş ağrısı
7. Ateş
8. Nöbet
9. Fokal nörolojik bulgular, papilödem

Sekonder başağrısı için yukarıda tanımlanan kırmızı bayraklara son zamanlarda gebelikte ve/veya postpartum dönemde (özellikle ilk 6 hafta) yeni ortaya çıkan başağrısı da eklenmiştir. Gebelikte ve/veya postpartum dönemde dönemde sekonder başağrısını düşündüren klinik bulgular Tablo-2'de özetlendi.

Tablo 2 • Gebelikte ve/veya postpartum dönemde sekonder başağrısını düşündüren klinik bulgular

Klinik İpucu	Tanı
Ortostatik başarısı Monofazik gök gürültüsü başağrısı	Postdural ponksiyon başağrısı Subaraknoid kanama RCVS SVST Serebral arter diseksiyonu Pitutier apopleksi Pnomosefali
Tekrarlayıcı gök gürültüsü başağrısı	RCVS
Hipertansiyon	Preeklampsi/eklampsi PRES RCVS
Görme kaybı	Preeklampsi/eklampsi PRES Pitutier apopleksi
Nöbet	Eklampsi SVST PRES RCVS
Papilödem	SVST Beyin kanaması Yer kaplayan lezyon
Fokal nörolojik bulgu	İnme
Horner sendromu	Servikal arter diseksiyonu

RCVS:Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu, PRES;Posterior revesible ensefelopati sendromu, SVST: Serebral venöz sinüs trombozuna

Gebelik süresince veya postpartum dönemde ortaya çıkan sekonder başağrılarının birçok nedeni vardır. Bu dönemde artış gösteren akut iskemik ve hemorajik inme, subaraknoid hemoraji, serebral venöz sinüs trombozu, servikal arter diseksiyonu ve reversible vazokonstriksiyon sendromu başağrısına yol açabilir.[16] Chiari malformasyonu, 3. ventrikül kolloid kisti veya maligniteler gibi konjenital veya yer kaplayıcı lezyonlar özellikle doğum sırasında Valsalva manevrizmasının tetiklediği geçici intrakranial basınçta artış sonucu başağrısına yol açabilir. Preklampsinin eşlik edebileceği hipertansiyon, eklampsi ve posterior reversible ensefalopati sendromunda da homeostaz bozukluklarına bağlı başağrısı gözükebilir. Gebelik süresince kilo alımına bağlı olarak kafaiçi basınç artışı sendromu kliniği ortaya çıkabilir ya da daha önceden idiopatik intrakraniyal hipertansiyon kliniği olan hastalarda semptomlar şiddetlenebilir. Postpartum dönemde oluşan başağrısının en önemli sebepleri arasında epidural veya spinal anesteziye bağlı gelişen post-dural ponksiyon başağrısı gelir.[16] Acile başağrısı ile başvuran ve nöroloji tarafından değerlendirilen 140 gebenin incelendiği bir çalışmada hastaların %65'ine primer başağrısı, %35'ine sekonder başağrısı tanısı konulmuş ve bu hastaların %59.3'ünde tanı olarak migren düşünülmüştür.[17] Sekonder başağrıları arasında ise tanı olarak en sık gebelik hipertansiyonu yer almıştır. Hipertansiyona yol açan en önemli neden olarak sırasıyla preeklampsi, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), eklampsi, akut arteryel hipertansiyon ve reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromuna (RCVS) yer almıştır.[17]

Migren

Migren, genetik yatkın kişilerde, başağrısının ön planda olduğu farklı semptomların eşlik ettiği, tekrarlayıcı, multifaktöriyel nörovasküler primer bir başağrısı sendromudur. Ülkemizde migren prevalansı 1998 yılında %16.4, 2008 yılında %16.4 ve 2013 yılında %16.7 bulunmuştur.[18] ICHD-II tanı kriterleri kullanılarak yapılan insidans çalışmasında ise yıllık insidans % 2.38 olarak kaydedilmiştir (kadınlar %2.98; erkekler %1.93).[18] Cinsiyet açısından bakıldığında migren her toplumda kadınlarda 3'e 1, 2'ye 1 oranında daha sık görülmektedir. Ülkemizde oran 3 kadına 1 erkektir.[18] Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşam kalitesini düşürerek özürlülüğe yol açan hastalıklar sıralamasında ise migren kadın ve erkeklerde ilk 10 hastalık arasında yer alırken, kadınlarda ilk 5 içindedir.

Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %24'ünde migren vardır ve bu dönem içindeki gebeliklere de eşlik eder.[19] Nadiren migren (özellikle auralı olan) ilk defa gebelikte de başlayabilir. Migren semptomları gebelikte iyileşme eğilimindedir, 12. gebelik haftasında olguların yaklaşık %50'sinde, 2. trimester sonlarında ise %80'ninde semptomlarda hafifleme veya kaybolma bildirilmektedir.[20] Aurasız başlangıcı olan migren ağrılarının gebelikte iyileşme olasılığı daha yüksektir.[20] Gebelikte normal menstrual siklusda gözlenen hormon (östrojen ve progesteron) değişimlerinin ve salınımlarının olmaması migren şikayetlerinin azalmasının nedeni olarak düşünülmektedir.[21]

Migren öyküsü olan kadınlarda gebelikte gestasyonel hipertansiyon (OR 1.23-1.68), preeklampsi (OR 1.08-3.5), iskemik atak (7.9-30.7) ve venöz tromboemboli (OR 2.06-7.07) riskleri artmaktadır.[22] Bunun nedenleri bilinmemekle birlikte, hiperkoagulabilite, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun migren ve bahsi geçen patolojilerde ortak etkenler olmasının, artan riskler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[21] Migreni olan gebeliklerde düşük doğum ağırlığı (OR 1.16) ve erken doğum (OR 1.24) riskleri de artmaktadır.[23] Migrenin konjenital malformasyonlar üzerinde etkisi yoktur, ancak sık migren atakları preeklampsi riskinin artmasına, gebede beslenme düzeninin bozulmasına, dehidratasyon, uyku deprivasyonu, artmış stres ve psikiyatrik bozukluklara yol açarak anne ve fetüs üzerinde olumsuz etki yapabilir. Bu nedenle gebelik ve postpartum dönemde birçok migren hastası atak tedavisine yönelik ilaçlar kullanırken, bir bölümüne profilaktik tedavi başlanması gerekebilir.

Migren tedavisinde öncelikle ilaç dışı yöntemler denenir. Hastalık hakkında bilgilendirilme, yaşam şeklinin düzenlenmesi, düzenli uyku ve beslenme, egzersiz, relaksasyon teknikleri, tetikleyicilerin farkında olma ve kaçılınabilenlerinden kaçınma ve kognitif-davranışsal tedavilerdir. Migrende ilaç tedavisi akut ve profilaktik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut tedavide amaç hastayı, güvenli, yan etkisi olmayan, yeni bir ilaca gereksinim göstermeyecek şekilde hızlı bir biçimde etkisi ortaya çıkacak ilaçlar ile tedavi etmektir.

Gebede atak tedavisine yaklaşım[24]

- Atak tedavisinde parasetamol birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir
- Parasetemola ek olarak özellikle bulantı ve kusmanın eşlik ettiği hastalarda antiemetikler kullanılabilir
- Düşük doz asetilsalisilik asit özellikle auralı migreni olan hastalarda preeklampsi riski de düşünüldüğünde kullanılabilir
- Gebelik süresince opioidler kullanılmaz
- Bazı çalışmalarda analjeziklere yanıtsız ataklarda triptanlar kullanılmış ve istatistiksel olarak komplikasyon riskinde artış gözlenmemiş olsa da triptanların FDA tarafından kategori C olarak sınıflandırıldığı unutulmamalıdır

Profilaktik tedavideki amaç ise atak sıklığı, süresi ve atakların şiddetini azaltmaktır. Tedavideki amaç fonksiyonların düzenlenmesi, özürlülük ve yakınmaların azalmasıdır. Gebelik süresince diğer dönemlere göre profilaktik tedavi ihtiyacı çok daha azdır. Eğer profilaktik tedavi başlanması gerekiyorsa beta-blokerler (propronalol ve atenolol) tercih edilmelidir.[24] Eğer beta blokerler gebelik sonuna kadar kullanılmışsa, yenidoğanda oluşabilecek bradikardi, hipotansiyon ve hipoglisemi gibi yan etkiler yakından takip edilmelidir. Profilaktik tedavide antiepileptikler kesinlikle kullanılmamalıdır, periferik sinir blokajı ve botulinum toksin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Sumatriptan (serotonin agonist) gebelikte kullanılabilir, ancak 3. trimesterde kullanımı uterus atonisi ve postpartum kanamaya neden olabileceğinden önerilmemektedir.[21]

İnme

İnme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Tüm inmeler içinde arteryel sistemi etkileyen infarkt %80, intraserebral kanama %15 ve subaraknoid kanama ise %5 oranında görülür.[21] Arteryel yapıların etkilenmesine bağlı oluşan inmelere kıyasla çok daha nadir görülse de serebral venöz sinüs trombozuna (SVST) bağlı da iskemik veya hemorajik inmeler görülebilir. İnme, tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedeni olmasının yanında erişkinlerdeki maluliyet nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Yaş, inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür, inme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir.[21] Ancak özellikle son yıllarda gençlerde iskemik inme (50 yaş altı) insidansı dünya çapında artmaktadır. Her ne kadar bu artışın kesin nedeni bilinmese de inme hakkındaki farkındalıkta artma, gelişmiş teşhis yöntemleri, obezite prevelansının artması, diyabet, sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı bu artışta rol oynayabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, genç inmeye bağlı oluşan hastalık yükünün, inmeye bağlı oluşan tüm hastalık yükünün neredeyse yarısını oluşturduğunu göstermektedir.[25]

Genç inme grubundaki hastaların önemli bir bölümünü gebelik ve postpartum dönemindeki hastalar oluşturmaktadır. Gebelik ve inme arasındaki ilişki uzun süredir tanımlanmış olsa da, yapılan insidans çalışmalarındaki sonuçlar 100.000 gebelikte 1.5'ten 98'e kadar olan geniş bir aralığı içermektedir.[25] İnsidans çalışmalarındaki bu farklılıkların nedenleri çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar (örn: inme hastalarının kayıtları incelenerek tespit edilen gebe kadınların incelendiği çalışmalar vs gebelik kayıtları incelenerek tespit edilen inme hastaları), çalışma dizaynı (vaka bildirimi, tek merkez deneyimleri, popülasyon tabanlı çalışmalar), genetik, çevre, diyet, risk faktörlerindeki değişkenliklerle açıklanabilir. Özellikle görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanılması, antepartum ve postpartum dönemdeki vakaların çalışmalara dahil edilmemesi veya belli inme türlerinin çalışmaya dahil edilmesi diğer etkenler olabilir. İnsidans üzerine yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde gebelikte inme insidansı yaklaşık 30/100.000 olarak hesaplanmıştır ki bu oran diğer nedenlere bağlı oluşan genç inmelerden 3 kat daha fazladır.[26] Bu nedenle inmeden korunma ve tedavi seçenekleri açısından gebelik ve postpartum dönemi özel bir önem taşır. İnmelerin çoğu (%90) peripartum dönemde veya doğum sonrası ilk 6 haftada gözükür.[27] İnme için bağımsız risk faktörleri maternal yaşın 35'in üstünde olması (OR 2.3), migren (OR 8.5), gestasyonel diabet (OR 26.8), pre-eklampsi veya eklampsi (OR 7.7) ve hastanın özgeçmişinde hipertansiyon olmasıdır (OR 8.5). İnme geçiren vakalarda ölüm oranı %8.8 ile %20 arasında değişir.[27] Hemorajik inmede ölüm ve özürlülük oranı diğer inme tiplerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnme maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve anne ölümlerinin %11-16'sının nedeni maternal inmedir.[28]

Genel popülasyonda inme tiplerinin görülme oranı arasında belirgin farklılık gözlenirken (iskemik >hemorajik) gebelik döneminde iskemi, hemoraji ve venöz tromboz hemen hemen aynı oranda gözlenir (%12.2 iskemik inme, %9.1 serebral venöz tromboz, %12.2 hemorajik inme).[29]

Genel popülasyon çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde bu farklılığın nedeni, SVST ve intraserebral hemorajinin genel popülasyonda da daha erken yaşlarda görülmesi ile açıklanabilir. Aynı zamanda inme nedenleri arasında yer alan vasküler diseksiyonlar, arteriovenöz malformasyonlar ve konjenital kardiak sorunlar da daha genç yaşlarda görülmektedir.

Gebelikteki fizyolojik değişiklikler ve gebelik dönemine özgü hastalıkların varlığı gebelikle ilişkili inme etyolojisinde rol oynar. Hiperkoagübiliteyi daha da arttıran gebeliğe özgü durumlar arasında ovaryen hiperstimülasyon sendromu, hiperemezis gravidarum ve preeklampsi yer alır. Gebelikte antifosfolipid sendromu, orak hücre anemisi, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, mekanik kalp kapakçıkları ve kardiyomiyopatiler gibi protrombotik tıbbi durumlar da iskemik inme riskini artırır. [30] Preeklampsi ve eklampsi de dahil olmak üzere gebelikteki hipertansif tablolar, hemorajik veya iskemik inme riskini artırır, PRES ve RCVS neden olabilir.[30] PRES, ilk olarak Hinchey tarafından tanımlanan, klinikte bilinç değişikliği, nöbet, başağrısı ve görme kaybının olduğu, radyolojik olarak posterior serebral bölgelerde, özellikle parieto-oksipital loblarda bilateral ve simetrik vazojenik ödemin eşlik ettiği klinik-radyolojik bir tablodur. Nadiren derin beyaz cevher, serebellum ve beyin sapı etkilenebilir. PRES hastalarının çoğunda hipertansif ensefalopati, böbrek yetmezliği veya eklampsi vardır. Etyopatogenezin, gebelik döneminde beyindeki vasküler yapıların otoregülasyonundaki değişiklik sonucu oluşan vazodilatasyon ve buna bağlı gelişen hidrostatik ödemle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedavide sistemik kan basıncının düzenlenmesi, nöbetlere yönelik medikal tedavinin başlanması, vazospazmın engellenerek sekonder olarak oluşabilecek infarkt ve hemorajilerin önlenmesi yer alır. Nadir görülen bir diğer inme nedeni ise amniotik sıvı embolisidir. [30]

İskemik ve hemorajik inmenin dışında özellikle postpartum dönemde en sık gözlenen tablo serebral venöz sinüs trombozudur.[25] SVST, artmış intrakranyal basınçla birlikte şiddetli başağrısına, bilinç değişikliklerine ve kranyal sinir felçlerine (en sık: altıncı kranial sinir tutulumu) yol açabilir. Ancak bazı hastalardaki tek bulgu, hafif bir başağrısı olabilir. Klinik bulgular tutulan damarın yerine, oklüzyonun derecesine ve yayılımına bağlı olarak değişebilmektedir. SVST tanısı konulan hastalar özellikle Behçet Sendromu (BS) açısından mutlaka sorgulanmalıdır. BS'ye bağlı gelişen SVST'ler, diğer trombotik nedenli venöz trombozlara göre daha yavaş oluşurlar, bu nedenle de kafa içi basınç artışı da günler içerisinde geliştiğinden, başağrısı hafiften başlar ve artar.[31] Bu klinik yerleşim şekli de, trombozun enflamatuar nedenli olduğuna işaret eden önemli verilerdendir. Klinik genellikle izole başağrısı olarak başlar, zamanla ağrıya kafa içi basıncın artmasıyla görme bulanıklığı eklenir. Bu dönem acil ve yoğun tedavi gerektirir. Yine nadiren epileptik nöbet, mental değişiklikler ve motor oküler felçler (özellikle altıncı kraniyal sinir tutulumu) görülebilir. Nörolojik muayene başlangıçta tamamen normal olabilir. Zamanla özellikle iki taraflı papil stazı görülür. Yine bazen bilinç etkilenmesi, ya da tutulan kraniyal sinire ait bulgu saptanabilir. Sonuç olarak klinik şüphe durumunda iyi bir nörolojik muayene, özellikle de iyi bir nöro-oflalmolojik bakı yapılmalıdır. Klinik şüphe ve nörolojik muayene sonrasında hızla kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. SVST klinik şüphesiyle yapılan bir kranyal manyetik rezonans görüntülenme (MRG) incelemesi, mutlaka T2W, T1W FLAİR, Difüzyon sekansların-

dan oluşmalıdır. Sık olarak hipoplazik sinüsler, tromboze olarak raporlanmakta ve klinisyeni yanıltmaktadır. Tanı doğrulanamıyor ise ya da kesinleştirmek için incelemeye kranyal MRG venografi eklenmelidir. Burada da sık görülen hipoplazik sinüsün ayırdedilmesi gerekir. Bazen, şiddetli klinik şüphe olmasına rağmen hem kraniyal MRG hem de MRG venografide patoloji saptanmayabilir. En çok etkilenen yapılar sırasıyla superior sagittal sinüs (%62), transvers sinüs (%41–%45), straight sinus (%18), kortikal venler (%17) ve derin venöz sistemdir (%11).[31] BS dışındaki etyolojilerde profilakside düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi kullanılırken, BS'ye bağlı SVST'deki tedavi farklılık gösterir. BS'ye bağlı SVST'de uzun dönemli tedavide ilk seçenek olarak azathioprine tercih edilir.[31] Ancak yaygın sinüs trombozuna bağlı göz fonksiyonlarında ciddi etkilenmenin olduğu hastalarda ilk seçenek olarak infliximab tercih edilmeli ve bu hastalarda özellikle akut önemde semptomatik amaçlı tekrarlayan lomber ponksiyonlar ve hatta gerekirse ventrikülo-peritonel şant veya lomboperitoneal şant uygulanmalıdır.[31] Gebelerde tedavi kararı multidisipliner yaklaşımla ve hasta özelinde verilmelidir. SVST'de akut dönemde kullanılan steroid tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin eklenmesi halen tartışmalıdır, ancak BS'deki patofizyolojik sürecin inflamatuar kökenli olduğu düşünüldüğünde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin eklenmesinin prognoz üzerinde bir etkisi olmayacağı muhtemeldir. Diğer nedenlere bağlı gelişen SVST'de ise tedavide ilk seçenek düşük molekül ağırlıklı heparindir.[25]

Gebelik dönemindeki farklı inme tiplerinde klinik bulgular, inceleme yöntemleri ve tedavi seçenekleri Tablo 3'de belirtildi. İnme şikayetleri olan gebe veya lohusada öykü, vital bulgular, fizik ve nörolojik muayene, labratuvar tetkikler (kan sayımı, elektrolitler, şeker, böbrek ve karaciğer testleri, trombositler, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, troponin) ve kadiyak monitorizasyon yapılarak acilen beyin görüntülenmesi yapılmalıdır.[32] Görüntüleme amacıyla MRG, kontraslı veya kontrasız bilgisayarlı tomografi (BT) gebelik ve lohusalık döneminde güvenle uygulanabilir.[32] İskemik ve hemorajik inmenin semptom ve bulguları benzerdir. Gebeliğe bağlı inme olgularında ön planda ortaya çıkan semptom baş ağrısıdır.[32] Baş ağrısı çok şiddetlidir, ani başlangıçlı olabileceği gibi (SVST'de), tedricen de artabilir.[32] Konfüzyon, bilinç kaybı, psikotik semptomlar veya motor fonksiyon kaybı bulguları olabilir. Kafa içi basıncının artışına bağlı olarak kusma ve ataklar, kafa içi kanamaya bağlı olarak da ense sertliği bulguları ortaya çıkabilir.[32]

Serebrovasküler sorunu olan bir kişide kalıcı beyin hasarını önlemek amacıyla ilk 24 saat içinde müdahale son derece önemlidir ve multidipliner yaklaşım gerektirir.[32] İskemik inme tedavisindeki öncelikli amaç serebral kan akımı önündeki engeli kaldırmaktır. Medikal tedavide iki yöntem vardır, antikoagulan (düşük moleküller ağırlıklı heparin (LMWH), unfraksiyone heparin) ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) kullanımı.[32] rtPA intravenöz veya intraarteriyel yol ile verilir ve damar içindeki pıhtıyı eritir. Kanama riski (% 2-6) taşısa da yaş veya inme şiddetinden bağımsız olarak iskemik inme başlangıcından sonraki 4.5 saat içinde uygulanan (rt-PA) inmeye bağlı özürlülüğün düzelmesinde en etkin tedaviler içinde yer alır.[32] Tedavi etkinliğinin zaman içinde azalması nedeniyle tedaviye mümkün olduğu kadar er-

Tablo 3 • Gebelik dönemindeki farklı inme tiplerinde klinik bulgular, inceleme yöntemleri ve tedavi seçenekleri

	Klinik	Semptom	Yardımcı tetkikler	Tedavi
İskemik inme	Hiperakut -akut	Etkilenen arter alanı ile ilişkili semptomlar	MRG	tPA-Trombektomi Antiagregan LMWH
Hemorajik inme	Hiperakut	Başağrısı, bulantı kusma, şuur bulanıklığı	MRG MRG anjiografi	Semptomatik tedavi Etyolojinin tedavisi Dekompresyon cerrahisi
Serebral venöz tromboz	Subakut	Başağrısı, görme bulanıklığı	MRG MRG venografi	LMWH

MRG: Manyetik rezonans görüntülenme, LMVH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

ken dönemde başlanmalıdır. rtPA plasentadan geçemez ve hayvan çalışmalarında teratojenik etkisi gösterilmemiştir, ancak yeterli insan verisi yoktur.[33] Ancak rtPA kullanımı kanama riskini artırır, gebelikte bireysel bazda fayda ve zararları değerlendirilerek çok seçici olarak kullanımı önerilmektedir.[34]LMWH pıhtı tedavisinde öncelikle kullanılan ajandır.[32] Doğumdan 24 saat önce heparin kesilmeli, herhangi bir kontrendikasyon yoksa doğumdan 12-24 saat sonra heparin, 1-3 gün sonra ise warfarin başlanabilir. Mekanik olarak pıhtının alınmasına yönelik endovasküler trombolizis ve trombektomi nadir olarak seçilmiş olgularda uygulanabilir.[32] Literatürde antenatal dönemde mekanik trombektomi uygulanan dört hasta bildirilmiş, bu hastalarda klinik olarak fayda gözlenmiş, kısa ve uzun dönem yan etki izlenmemiştir.[35] Asetilsalisilik asit (ASA), iskemik inme rekürrensini önlemek için akut dönemde başlanır. Gebelik süresince ASA kullanımı ile ilişkili ciddi bir risk saptanmamıştır, ancak gebelikte aspirin mutlaka düşük dozda (50-150 mg) başlanmalıdır. Yüksek dozda aspirin COX-2 aktivitesini baskılayarak fetüste sorunlara yol açabilir. Gebelikte klopidogrel kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur ve gebelikte kullanımı kategori B olarak sınıflandırılmıştır.[32] Gebelik öncesi klopidogrel kullanan hastada eğer ilacın

kullanımı gerekliyse hastaya riskler anlatılarak klopidogrel gebelik süresince devam edilmeli ve doğumdan 7-10 gün önce kesilmelidir. Diğer antiplatelet ajanlar (dipridamol, klopidogrel, tikagrelor) ile ilgili yeterli veri olmadığından gebelik süresince kullanılmamalıdırlar.[32] Hemorojik inmelerin tedavisinde temel prensip kanamanın durudurulmasıını sağlamak (girişimsel radyolojik veya cerrahi yöntemler ile), kanama durmuş ise de konservatif yöntemler ile hastayı takip etmektir.[32]

Günümüzde inme hastalarında sezeryan ve normal doğumu karşılaştıran yeterli kanıt düzeyinde çalışma olmadığından doğum şeklinin kararı multidisipliner yaklaşımla hasta özelinde verilmelidir. Postpartum dönem venöz tromboemboliler ve venöz yapılardan kaynaklı inme açısından en riskli dönemdir. Postpartum dönemin, pre- veya peripartum döneme göre süresinin daha kısa olması bu dönemdeki inme oranının yükseliğinin nedenidir. İnmenin zamanı ve etyolojisine bağlı olarak postpartum dönemde antikoagülan tedaviye en az 6 hafta devam edilmelidir. Faktör V Leiden mutasyonu ve lupus antikoagülan pozitifliğinin geçici iskemik atak ve iskemik inme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve ASA laktasyon döneminde kullanılabilir. Klopidogrelin laktasyon dönemindeki kullanımı kategori B'dir. İnme geçiren hastalar postpartum ve daha sonraki dönemdeki kontrasepsiyon için ayrıntılı bilgilendirilmelidir. Bu hastalarda kombine hormonal kontrasepsiyon yerine non-hormonal formlar tercih edilmelidir.

Nöromusküler Hastalıklar

Nöromüsküler bozukluklar kadınlarda erkeklerden daha farklı prezente olup, farklı şekilde progresyon gösterebilirler. Gebelik sırasında; hormonal değişimler, ilaç doz ayarlanması ve diğer fizyolojik değişiklikler çeşitli nöromüsküler hastalıklarının durumunu etkileyebilir. Mevcut hastalığın seyri değişebilir; önceden asemptomatik olanlar semptom verebilir veya tamamen yeni bulgular ortaya çıkabilir. Ayrıca nöromüsküler bozuklukların etkileri ve bu hastalıklarının tedavilerinde kullanılan ilaçlar fetüs üzerinde etkileri olabilir. Bu faktörler gebe kalmayı planlayan veya gebe kalmış hastaların tedavileri sırasında dikkatle düşünülmelidir.

Miyastenia Gravis

Miyastenia gravis (MG), nöromüsküler bileşkede iskelet kası üzerinde yer alan post-sinaptik membran üzerindeki reseptörlerin antikor aracılı hasarına bağlı gelişen, klinik olarak dalgalı seyir gösteren ve yorgunluk ile şikayetlerin arttığı bir otoimmün hastalıktır. Prevelansı 100.000'de yaklaşık 3 ila 40 arasında değişmektedir. MG'de perioküler, orofaringeal ve proksimal kas gruplarında yaygın kas zaafları meydana gelir. Pitoz, diplopi, dizartri, disfaji yorgunluk ve kuvvetsizlik yaygın belirtilerdir. Hastalığın alevlenmesinde ve şiddetli olduğu durumlarda solunum kaslarıda etkilenebilir ve solunum yetmezliği ortaya çıkabilir. Myastenia gravis krizi; şiddetli güçsüzlük, disfaji, aspirasyon ve solunum yetmezliği ile karakterize ve acil müdahale gerektiren bir tablodur.[36]

Vakaların %80'ninde, nikotinik asetilkolin reseptörünün alfa alt birimine karşı antikorlar gösterilmektedir. Ayrıca kas spesifik kinaz (MuSK), agrin veya lipoprotein reseptörüne bağlı 4 IgG (LRP4) antikorları ile ilişkili vakalar bulunmaktadır. Klinik ve elektrodiagnostik özelliklerle desteklenen vakaların bir bölümü seronegatiftir, ve bu oran %10'dur. 40 yaşın altında MG insidansı kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazladır. Enfeksiyonlar, cerrahi prosedürler, nöromusküler bileşkeyi etkileyen ilaçlar, stres ve yorgunluk hastalığın alevlenmesini tetikleyebilir. MG için kabul edilen tedaviler arasında piridostigmin, kortikosteroidler (CS), immünosupresif (IS) ajanları, IV immünoglobulin (IVIG), plazma değişimi (PLEX) ve timektomi yer almaktadır.[37] Otoimmün MG'nin aksine, doğuştan miyastenik sendrom (CMS) nadirdir ve genetik olarak nöromüsküler iletiyi etkileyen heterojen kalıtsal hastalıktır. Seks hormonlarını MG'nin prezentasyonunu ve şiddetini etkileyebilir. Kadınlar adet öncesinde veya adet döneminde MG semptomlarında kötüleşme yaşar. Kongenital MG'de de otoimmün MG'daki gibi puberte, gebelik ve postpartum dönemde hormonal değişikliklere göre semptomlarda dalgalanmalar görülebilir. Kortikostreoid ile tedavi olan MG hastalarında osteoporoz riski artmış bulunmaktadır. Bu tedavi alan hastaların yaşı, tedavi aldığı süre, hastalığın başlangıç yaşı göz önüne alınarak kırıklar açısından dikkatli olunmalıdır. Kortikosteroid ile tedavi olanlarda osteoporoz taraması yapılmalı ve kırık riski varsa veya kemik sağlığı açısından proflaktik tedavi önerilmektedir.[38]

MG'in kendisi ve uygulanan tedavilerin yan etkileri gebe kalan hastalar için önemli sorunlar teşkil edebilir. Gebelik düşünen MG'li kadınlar multidisipliner ekip tarafından takip edilmeli ve bu ekipte nörolog, kadın doğum uzmanı ve bir anestezist olmalıdır. İyi kontrol altında olan çoğu miyasteni gravisli kadın gebelik sırasında sorun yaşamamaktadır. MG'in doğum şekli ve doğum zamanını etkileme olasılığı düşüktür.[39] MG, gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde ortaya çıkabilir. Tipik semptomlar gösteren hastalarda yüksek asetilkolin reseptör antikor (AChR) serum seviyeleri, kasa özgü kinaz (MuSK) ve lipoprotein reseptörü ile ilişkili 4 (LRP4) antikorlar saptanması ile MG tanısını doğrulanır. Seronegatif hastalarda elektrodiagnostik repetetif sinir uyarımı ve tek lif elektromiyografi (EMG), gebelikte güvenli şekilde uygulanır ve tanı koymada yardımcıdır. MG hastalarında tanı konulduktan sonra timik patoloji değerlendirmek için toraks BT yapılır fakat radyasyon olduğundan gebelerde kaçınılmalıdır. 30 yaşın altındaki MG hastalarında ve seronegatif hastalarda timoma daha az yaygındır ve timik görüntüleme gebelik sonrasına kadar ertelenebilir. Timoma için güçlü klinik şüphe olduğu durumlarda mediastinal MRG tercih edilmelidir.[40]

Gebeliğin MG üzerindeki etkileri tahmin edilemez. Daha önce gebe kalmış ve sorunsuz gebelik geçiren MG hastaları, sonraki gebeliklerde sorunlar yaşayabilir. Hafif veya oküler semptomları olan MG hastaları, başlangıçtan sonraki ilk veya iki yılda en yüksek jeneralize MG'e dönüşme riskine sahiptir. Hastalığın seyri tanınana kadar gebe kalmayı beklemek yaygın bir yaklaşımdır. Şiddetli veya kontrolsüz MG'te gebelik hem anne hem de fetüs için tehlikeli olabilir. Bu gibi durumlarda hastalara, semptomlar kontrol altına alınana kadar gebeliğin ertelenmesi tavsiye edilmelidir. MG'si olup gebe kalan hastaların % 30 ila % 50 arasında şikayetlerde artış

gözlenebilir. %30 kısmında paradoksik iyileşme gözlenir ve geri kalan kesimde ise stabil seyreder.[41] Gebelik sırasında MG alevlenmeleri en çok ilk ve üçüncü trimesterde ve ayrıca postpartum period içerisinde gözlenir.

MG doğurganlığı azaltmaz ve gebelik istemeyen kadınlarda etkili kontraseptiflerin kullanımı teşvik edilmelidir. Doğurganlık çağındaki MG hastalarında immunsüpresif tedaviler seçilirken gebelik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. İdeal olarak, gebelik planlaması önceden başlatılmalı ve gebelik MG'in optimal kontrolü sonrasına bırakılmalıdır.

Oral piridostigmin gebelik sırasında MG tedavisi için birinci basamak ajan ve etkili bir tedavi olarak kabul edilir. Gebeliğin neden olduğu bağırsak emilimi ve böbrek klirensindeki değişiklikler nedeniyle, piridostigmin doz ayarlanması gerekebilir. Gebelikte uzun süreli kullanıma rağmen fetal risk bilinmemektedir. Uterin kasılmalara neden olabileceği için IV kolinesteraz inhibitörleri gebelikte kullanılmamalıdır.[42] İmmünmodülasyona ihtiyaç duyan hastalarda semptomların kontrolü için en düşük etkili dozda kortikosteroid seçilmelidir. Steroidlerin yarık damak riskini artırdığı düşünülsede, vaka kontrollü çalışmaların sonucunda bu risk artışının olmadığı gösterildi. Ayrıca gestasyonel diyabetus mellitus, enfeksiyon ve erken doğum riskini artırabilir. İntravenöz immünglobulin ve plazmaferez, MG krizinde veya gebelikte şiddetli semptomları olan hastalarda kullanılmaktadır. Ancak anne ve fetüs için riskler ve faydalar tedaviye başlarken göz önünde bulundurulmalıdır. İki tedavide gebelik sırasında çeşitli otoimmün hastalıklar için sıklıkla kullanılır ve genellikle iyi tolere edilir.[42,43]

İmmünosüpresif ilaçların azaltılması veya durdurulmasının sebep olduğu MG kötüleşmesinden dolayı bu tür ilaçlarının kullanımı kar zarar tablosu içerisinde değerlendirilmeli ve riskler detaylı olarak aileye anlatılmalıdır. Azatioprin en yaygın kullanılan immünsüpresif ajandır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından daha önce Kategori D olarak derecelendirilen bu ilacın hayvan deneylerinde teratojenik etkileri ve bazı yenidoğanda hematolojik etkileri bildirilmiştir. Güvenlik konusunda farklı görüşler vardır. Amerika'da kullanımı sınırılı olan bu ilaç Avrupa'da romatolojik ve diğer otoimmün hastalıkların deneyime dayanarak kullanılmaktadır. Mikofenolat mofetilin; gebelik sırasında kullanımından dolayı doğum kusurları ve ciddi teratojenik endişeler mevcuttur. Hipoplastik tırnaklar, kısalmış beşinci parmak, diyafragma hernisi, mikrotia, mikrognati, yarık damak-dudak ve konjenital kalp defektlerine sebep olabilmektedir. Rituksimab özellikle musk pozitif vakalarda ve refrakter seropozitif MG tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu tedavi genellikle güvenli olarak kabul edilir. En yeni ve en pahalı tedavi seçeneği C5 monoklonal antikoru eculizumab'dir. Tedavi, IVIG ve plazmaferez dahil olmak üzere diğer tüm seçeneklere rağmen kontrolsüz olan refrakter seropozitif MG hastaları için kullanılmaktadır. Gebelik riski hakkında bilgi sınırlıdır. Bununla birlikte, kullanımı genellikle güvenli olarak kabul edilir.

Gebelik sırasında timektomi, benign veya malign bir timoma saptanmadığı sürece nadiren endikedir. Timektominin gecikmiş terapötik faydaları ve cerrahi ile MG'nin alevlenme riski göz önüne alındığında, timektomi gebelikten önce veya postpartum stabil dönemden sonra yapılmalıdır.[44]

Hipertansif gebelik bozukluklarının (eklampsi ve preeklampsi) MG'li kadınlarda daha yaygın olduğuna dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, komorbid MG'li hastalarda hipertansif gebelik bozukluklarının yönetimi zordur. Gebeliğin hipertansif bozukluklarının ilk basamak tedavisi olan magnezyum sülfat, MG alevlenmesine neden olma riski yüksek olan bir ilaçtır. Kalsiyum kanal blokerleri ve β-blokerlerden MG'te kaçınılmalıdır. Barbitüratlar ve fenitoin preeklampsi ve eklampside nöbet önleme ve kontrol için kullanılabilir. Metildopa ve hidralazin, MG hastalarında hipertansiyonu tedavi etmek için de düşünülebilir.

Bazı enfeksiyonlar, özellikle idrar yolu enfeksiyonları gebelikte daha sık görülür. Enfeksiyonlar MG alevlenmesini tetikleyebilir. Bu enfeksiyonlar, MG ve gebelikte kullanıma uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

Spontan vajinal doğum, MG hastalarında uygulanabilir ve sezaryen sadece standart obstetrik endikasyonlar için yapılmalıdır. MG, miyometriyumun düz kaslarını etkilemez fakat doğumun ikinci aşamasında istemli çizgili kas kasılmalarına bağlı yorgunluk gelişebilir. Bu esnada kolinesteraz inhibitörleri kullanılabilir ve vakum veya forseps kullanımı ile vajinal doğuma yardımcı olunabilir. Eğer hasta uzun süredir steroid kullanıyorsa doğumun ilk aşamasında parenteral hidrokortizon dozu verilmesi gerekebilir. Doğumda epidural veya kombine spinal–epidural anestezi, uzun süreli aşırı efor ve yorgunluğa karşı koruyabileceğinden önerilmektedir. Sezaryen için bölgesel anestezi de önerilir. Narkotik, genel anestezi ve nöromüsküler blokaj yapan ilaçlardan kaçınılmalıdır. MG'li hasta doğum yapacağı zaman yoğun bakıma erişim açısından dikkatli ve tedbirli davranılmalıdır. [45]

Myasteni Gravisin Fetüs Üzerine Etkisi

Gebelik sırasında antikorların transplasental geçişi, jeneralize hipotoni, zayıf emme, zayıf ağlama ve solunum güçlüğü ile karakterize geçici neonatal MG (TNMG) neden olabilir. TNMG insidansı, MG'li annelerden doğan bebeklerin %10 ila %30'u arasında değişmektedir. Tedavi, ventilasyon desteği, nazogastrik beslenme ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı gibi destekleyici önlemlerden oluşur. Ciddi şekilde etkilenen bebeklerde IVIG ve PLEX düşünülebilir. Semptomlar birkaç saat içinde genellikle ortaya çıkar, ancak bazen doğumdan birkaç gün sonrada gelişebilir ve 1 ila 7 hafta içinde düzelir.

MG'li annelerin bebeklerinde ciddi doğum defekti oranı yüksek olmasa da, asetiklolin reseptörünün fetal γ-alt birimine karşı yüksek antikor olan hastalarda, bebeklerde "Fetal AChR inaktivasyon sendromu" kalıcı komplikasyonlara sahip olabilir. En tehlikeli olan şekli intrauterin hareketlerin azalmasından kaynaklanan potansiyel olarak ölümcül bir sendrom olan artrogripoz multipleks konjenitaldir (AMC). Daha hafif formlarında yüz zayıflığı, yüksek damak, işitme kaybı veya değişken miyopatik özellikleri içerebilir. AMC riski nedeniyle, 13. ve 20. haftalarda fetal tarama yapılmalı ve MG'li kadınların fetal hareketleri izlemeleri önerilmelidir.[46]

Emzirme

MG'li kadınlarda kontrendike değildir, ancak emzirme ile ilişkili yorgunluk semptomların alevlenme olasılığını artırabilir. Üst ekstremitede kas yorgunluğunu en aza indirmek için doğru pozisyon verme ve destekleyici yastıklar veya bebek taşıyıcıları kullanılabilir. Anne sütünde maternal antikorlar mevcut olsa da, emzirmenin yenidoğanlarda myastenik semptom riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur.

Nöropatiler

1-Fokal Nöropatiler

Gebelik, çeşitli sinirlerin sıkışması, gerilmesi veya baskı altında kalma riskini artırır. Doğum ve doğum sonrası dönem çeşitli riskler oluşturur.

Karpal Tünel Sendromu(KTS)

El bileğindeki median sinirin nöropatisi en sık görülen fokal nöropatidir. Gebelik iyi bilinen bir risk faktörüdür. Hormonal değişikliklerin neden olduğu lokal ödem söz konusudur. Şikayetler ilk üç parmakta olur ve geceleri artan, epizodik tekrarlayan uyuşma ve karıncalanma şeklindedir. El uyuşmasının tetiklediği gece uyanmaları sıktır. Tenar kas güçsüzlüğü veya atrofisi sadece şiddetli veya tedavi edilmemiş vakalarda ortaya çıkar. Yayınlanan raporlarda insidans, duyarlı yöntemlere inceleme yapılırsa önemli ölçüde değişir ve gebe kadınların %60'ını etkiler.

KTS sıklıkla son trimesterde görülmekle birlikte, semptomlar ve bulgular postpartum dönem de dahil olmak üzere herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Diğer risk faktörleri arasında sık doğum ve 30 yaşın üzeri yaş bulunur. Doğumdan sonra semptomlar genellikle geriler, ancak tam düzelmeyebilir. Laktasyon dönemi semptomları tetikleyebilir ve sütten kesilme ile beraber şikayetlerde gerileme gözlenir. Konservatif nötr açı veya el-bilek ateli uygulaması veya lokal steroid enjeksiyonları cerrahi olmadan yeterli olan tedavilerdir. Nöropatik ağrı kesici ilaçlar genellikle gebelik sırasında kullanılmaz. Şiddetli veya refrakter vakalarda, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde veya doğumdan sonra lokal anestezi altında ameliyat düşünülebilir.[47]

Lumbosakral Radikülopati

Sırt ağrısı gebelik sırasında oldukça yaygındır ve şiddetli olabilir; kadınların yaklaşık %50'sini etkilenir. Siyatalji çok daha azdır ve yaklaşık %1 oranında görülür. Bununla birlikte, ciddi kayıp veya zayıflığa neden olan semptomatik kök hasarı çok nadirdir ve insidansının 10.000 gebelikte 1 olduğunu düşünülmektedir. Gebeliğe bağlı pelvik ağrı ve sakroiliak kaynaklı ağrı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Ağrı genellikle doğumdan sonra iyileşir, ancak doğum sonrası devam edebilir. Ciddi kök basısı veya hasarı gelişmedikçe tedavi genellikle konservatiftir.[48] MRG incelemesi kök basısının şiddetini saptamak için yapılabilir. Refrakter, ağır ve sinir hasarı olan vakalarda lomber laminektomi uygulanabilir. Nöropatik ağrı kesici ilaçlar genellikle önerilmez.

Meraljia Parestetika

Lateral femoral kutanöz sinirin sıkışması veya yaralanması, meraljia parestetika olarak bilinen lateral uylukta duysal kayıp veya paresteziye neden olur. Nöropati tamamen duysal semptomlardan oluşur ve motor defisit veya kas güçsüzlüğü gözlenmez. Kilo alımı, dar kemerler veya sinire baskı oluşturacak giysiler risk faktörleridir. Doğum sırasında kalça fleksiyonu ve sezaryen ameliyatı sırasında retraktörler de sinirin hasarlanmasına neden olabilir. Davranış veya giysi değişiklikleri şikayetlerin azalmasına yardımcı olabilir.

Femoral ve Obturator Sinir Nöropatisi

Femoral nöropati nadiren gebelik sırasında ortaya çıkar. Sinir hasarı uyluk ve medial alt bacak uyuşukluğuna, kuadriseps zayıflığına ve derin tendon refleksinin azalmasına veya kaybolmasına neden olur. Femoral nöropati gebeliklerin %0.3'ünde gözlenebilir. İyileşme süresi aksonal hasarın şiddetine bağlıdır, ancak genellikle iyileşme haftalar ila aylar sürer.

Obturator nöropati nadirdir ve özellikle doğum sırasında ortaya çıkar. Motor fonksiyon olarak kalça addüktörlerinin çoğunun kasılmasını sağlar ve uyluğun iç üst kısmının duysal iletilerini taşır. Obturator nöropati uyluk iç ve üst yanında uyuşukluğuna ve ağrıya neden olur ayrıca kalça adductor zayıflığı gelişir. Anatomik pozisyonundan dolayı, ciddi travma veya infiltratif süreçler dışında yaralanması oldukça nadirdir. Doğum sırasında, sinir bebeğin kafası ile pelvik duvar arasında sıkışabilir, forseps kullanımı da yaralanmaya neden olabilir. Prognoz, yaralanma derecesi ve sinirin aksonal kaybı ile bağlıdır.[49]

Bell Paralizisi

Tipik olarak idiyopatik, akut tek taraflı periferik fasiyal sinirin nöropatisidir. Sinirin hasarlanma yerine bağlı olarak yüz kaslarında güçsüzlüğe, azalmış göz yaşına, hiperakuziye ve tat duyu kaybına sebep olur. Sinir hasarından sonraki birkaç gün içinde kaslarda maksimum zayıflık gelişir ve ardından birkaç ay içerisinde fonksiyonlar sinirin hasarlanma şiddetine göre geri gelebilir. Daha ciddi vakalarda kalıcı felç gelişir. Gebelikte özellikle üçüncü trimesterde ve postpartum dönemde artmış bir insidans gözlenir. Bazı çalışmalarda Bell paralizisi gebe kadınlarda, aynı yaştaki kadınlara göre 3 ila 6 katı arasında fazla olduğu bulunmuştur fakat yenilenen çalışmalarda bu risk gösterilememiştir. Merkezi sinir sisteminin etkilendiği iskemik veya hemorajik inme ve venöz sinüs trombozunun periferik yüz felcinden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Risk faktörleri arasında esansiyel veya gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve obezite bulunur. Tedavide kortikostroidlerin etkili olmasından dolayı kontraendikasyon yoksa verilebilirler. Antiviral tedaviler eşlik eden viral enfeksiyon varlığında düşünülebilir. Prognoz sinir hasarının derecesine bağlıdır; bununla birlikte, fasiyal sinir tipik olarak diğer periferik sinirlerin çoğundan daha iyi iyileşir. Ağır vakalarda oküler kuruluğa bağlı göz yaralanmalarını önlemek için gözün kapatılması ve suni gözyaşı veya merhem kullanılmalıdır.[50]

2-Jeneralize Nöropatiler

Gebelik jeneralize veya polinöropatiye neden olmaz. Polinöropatilerin çoğu formu, uzun sinirleri etkiler ve eldiven-çorap tarzında etkileşime neden olur. Çoğu nöropatide duysal lifler motor liflerden daha fazla etkilenir. Genel olarak otoimmün veya inflamatuar hastalıklar gebelik sırasında değişken özelikler gösterirler. Bu dönemde geçici iyileşme veya kötüleşmeler gözlenebilir.

Guillian-Barre Sendromu

Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati (GBS), başlangıçtan sonraki 4 hafta içinde prezente olan alt ekstremitelerden başlayıp üst ekstremitelere yayılan güçsüzlük, duyu kaybı ve arefleksinin eşlik ettiği klinik tablodur. İnsidansı 100.000›de yaklaşık 0.75–2 vakadır. Hastaların yoğun bakım şartlarında takip edilmesini gerektirecek solunum yetmezliğine ve otonomik instabiliteye yol açabilir. Bu durumun gebelik sırasında daha yaygın olduğuna dair bir kanıt yoktur. Campylobacter jejuni gastroenteriti gibi tipik enfeksiyöz tetikleyiciler ile Zika virüs ve Corona virüse bağlı vakalar bildirilmiştir.

Plazmaferez veya intravenöz immün globulin standart tedavisidir ve genellikle güvenlidir; tedaviye bağlı önemli komplikasyonlar nadirdir. Hipotansiyonu tetikleyebileceği ve buna bağlı fetüsü tehlikeye atabileceği nedeniyle plazmaferezden kaçınmayı tercih edenler mevcuttur. IVIG için ise aşırı volüm yüklenmesi ile, hipervizkosite ve hiperkoagülabite takip edilmesi gereken durumlardır. GBS, uterus kontraktilitesini önemli ölçüde etkilemez, böylece vajinal doğum tercih edilen yol olarak kalır. Sezaryen ameliyatı ihtiyacı obstetrik endikasyonlara dayanmalıdır. Özellikle doğum sonrası dönemde enfeksiyon ve venöz tromboemboliden kaynaklanan komplikasyonların önlenmesi kritiktir.[51]

Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati

Birçok alt tipleri olan kronik inflamatuar demiyelinizan nöropati (CIDP) proksimal ve distal kas güçsüzlüğüne, duyu kaybına ve derin tendon reflekslerinin azalmasına neden olur; çoğu form nispeten simetriktir, ancak asimetrik formları bilinmektedir. Bu sendrom GBS'den farklıdır, ancak birçok özelliği benzerdir. Seyri tekrarlayıcı veya ilerleyici olabilir; bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler oldukça etkilidir. Başlangıç en sık 40 ila 60 yaş arasındadır, ancak daha genç yaşlarda da görülebilir. Gebelik sırasında CIDP nadirdir. Kortikosteroidler CIDP'de kullanılabilir. Azatioprine gibi immünsüpresif tedaviler genellikle gebelik sırasında önerilmez. Plazmaferez refrakter vakalar için kullanılabilir.[52]

Multifokal Motor Nöropati

Multifokal motor nöropati (MMN), tipik olarak distal kaslarda zayıflığa neden olan ve belirli sinirlerin etkilenmesi ile ortaya çıkan kronik bir sendromdur. Vakaların bir bölümü Gm1 gangliosid IgM antikoru ile ilişkilidir. İletim bloğu EMG incelemelerinde gösterilmiştir. Gebelik sı-

rasında tedaviye rağmen var olan kas güçsüzlüğünde artış veya yeni bölgelerde kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilir. IVIG tercih edilen ve FDA onaylı tedavidir. IVIG genellikle gebelik sırasında ve sonrasında devam edilir. Kortikosteroidler ve plazmaferez bu hastalıkta kontrendikedir.

Kalıtsal Nöropati ve Charcot-Marie-Tooth Hastalığı

CMT (Charcot-Marie-Tooth Hastalığı) olarak da bilinen kalıtsal motor ve duyusal nöropati, 10000 binde 4 görülen yaygın bir durumdur. Penetrasyon değişkendir, otozomal dominant kalıtım en yaygın olanıdır, ancak X'e bağlı ve resesif formlar bilinmektedir. PMP22 geninin duplikasyonundan kaynaklanan CMT1A en yaygın olanıdır. Bu durum ilerleyici distal kaslarda zayıflık, arefleksi, pes cavus ve ilişkili ortopedik sorunlara neden olur. Hastalığın başlangıcı genellikle ergenlik dönemindedir. Gebelik etkileri ile ilgili veriler nadirdir ve fetal anomali veya düşük açısından risk oluşturmamaktadır. Hastalığın seyri gebelikte kişiden kişiye değişir, kötüleşenlerin yanı sıra şikayetlerde azalanlar bildirilmiştir. CMT'li kadınlar daha sık bebek prezantasyon anomalileri ve doğum sonrası kanamaya sahiptir.[53]

Kas Hastalıkları

İnflamatuvar Miyopati

Polimiyozit ve dermatomiyozit en sık görülen formlarıdır ve insidansları 100.000'de yaklaşık 0.5-2'dir. Simetrik proksimal ekstremite zayıflığına, değişken olarak artmış kreatin kinaz (CK) düzeyine ve bazen disfaji veya solunum sorunlarına neden olur. Polimiyozit genellikle sistemik lupus eritematozus veya romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklarla birlikte görülür. Dermatomiyozit karakteristik cilt belirtileri ile birliktedir. Her ikisi de gebelik çağındaki yaş gruplarında sık görülür. İnklüzyon cisimcikli miyozitte inflamatuar myopatiler sınıfındadır fakat 50 yaş üstünde görülür.

Kontrollü hastalığı veya remisyonu olan hastalarda, hem anne hem de çocuk için düşük komplikasyon riski vardır ve genellikle iyi sonuçlara sahiptir. Buna karşılık, aktif hastalık durumunda artmış fetal mortalite, düşük doğum ağırlığı ve prematüriteye neden olabilir. MG hastalarına benzer şekilde, uterusun düz kasları etkilenmez, ancak doğum için gerekli olan istemli kaslar, bazı durumlarda sezaryen gerektiren yorgunluğa neden olabilir. Kortikosteroidler tedavide kullanılabilir ve refrakter hastalığı olanlarda IVIG kullanılabilir. Diğer immunosupresif ilaçlar gebelikte dikkatli kullanılmalıdır.[54]

Kalıtsal ve Genetik Kas Kastalıkları

Kalıtsal ve genetik olan kas hastalıkları diğer birçok nöroloji alanından daha yüksek bir yüzdeye sahiptir. Çoğunlukla bu hastalıkların etkin bir tedavileri bulunmamaktadır.

Musküler Distrofi

Distrofin genindeki farklı mutasyonların veya delesyonların neden olduğu distrofinopatilerdir. Hem Duchenne hem de Becker kas distrofisi, erkekleri etkileyen X'e bağlı bozukluklardır. Bununla birlikte, kadın taşıyıcılar semptom ve bulgular gösterebilir. Bu semptomatik hastaların gebeliği ve doğumuyla ilgili bilgiler çok sınırlıdır.

Miyotonik kas distrofisi, yetişkinlikte başlayan en yaygın ikinci kas distrofisidir, prevalansı 100.000'nde 3-5'tir. Miyotonik distrofi tip I (DM1), distrofi miyotonika protein kinaz (DMPK) geninde CTG tekrarlarının fazlalığının neden olduğu birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. CTG tekrarların sayısı hastalığın şiddeti ve başlangıç yaşını belirler. Tipik semptomları arasında kas güçsüzlüğü, kramplar ve kaslarda miyotoni (gevşemekte zorluk), kardiyak iletim bozuklukları, endokrin disfonksiyonları ve erken katarakt bulunur. Obstetrik komplikasyonlar bu hastalarda artmıştır ve erken doğum, preeklampsi ve kanama başlıca komplikasyonlardır. Gebelik sırasında hastalıkta progresyon gözlenebilir. Diğer kas hastalıklarının aksine bu hastalıkta düz kaslar etkilenir. Ciddi ve tehlikeli miyotonik spazmları tetikleme riski nedeniyle depolarize edici kas gevşeticilerden kaçınılmalıdır. Spinal blokaj ve epidural anestezi tercih edilmelidir; mümkünse genel anesteziden kaçınılmalıdır.

Daha önce proksimal miyotonik miyopati (PROMM) olarak bilinen miyotonik distrofi tip 2 (DM2), klinik bulguları DM1'e benzeyen ancak genellikle daha sonraki yaşlarda başlayan otozomal dominant multisistem bir hastalıktır. Proksimal zayıflık, erken katarakt ve miyotoni mevcuttur, ancak sistemik özellikler daha azdır. Bu hastalarda da erken doğum ve geç düşükler ortaya çıkabilir.[55]

Fasioskapulohümeral musküler distrofi (FSHD)

FSHD üçüncü en sık görülen kas distrofisidir. Genellikle otozomal dominant geçiş gösterir ve birçok hasta minimal semptomatik veya asemptomatiktir. Erkekler daha semptomatiktir, bu nedenle doğurganlık çağındaki bazı kadınlar tanılarından habersizdir. Birçok kalıtsal durumun aksine, zayıflık genellikle asimetrik veya seçicidir. Yüz, omuz, proksimal kol ve ayak dorsifleksiyon zayıflığı yaygındır. Düşük doğum ağırlığı, artmış sezaryen oranları saptanmıştır.[56]

Limb Girdle Musküler Distrofi (LGMD) ve Kongenital Miyopatiler

Konjenital miyopati çok yavaş ilerleyen kas zayıflığana sahip durumlar için kullanılır. Çoğu hastada proksimal kol ve bacak zayıflığı mevcuttur. Otozomal resesif formlar en yaygın olanıdır (LGMD tip 2). Tip 1 LGMD otozomal dominanttır ve sıklıkla allelik bozukluklarla ilişkilidir. Gebelik sırasında %50 hastada progresyon saptanmaktadır. Bazı konjenital miyopati formları, anesteziye bağlı malign hipertermi (MH) riskini arttırabilir. Doğum sırasında halojenli inhale anestezikler ve süksinilkolinden kaçınılmalı ve takip daha ayrıntılı olmalıdır. Dantrolen, sezaryen ile ilişkili MH'yi tedavi etmek için kullanılabilir.[57]

Metabolik Miyopatiler

Lipid, karbonhidrat veya mitokondriyal metabolizma ile ilgili bozukluklar kas hastalıklarına neden olabilir. Egzersizle tetiklenen güçsüzlük ve kalıcı kas zaafları saptanabilir. Miyofosforilaz eksikliğinden meydana gelen McArdle hastalığı, otozomal resesif olup CK aşırı yüksekliği ve miyoglobinüri atakları ile syreder. Hastalarda gebelikteki miyoglobinüri atağı dışında olumsuz durum bildirilmemiştir. Pompe hastalığı a-glukozidaz eksikliğinden kaynaklanır; enzim replasman tedavisi bu hastalığın tedavisinde kullanılır. Devam eden enzim replasmanı sırasında başarılı gebelikler bildirilmiştir.[58]

Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS) nöroinflamatuar ve nörodejeneratif özellikler taşıyan ve otoimmün kökenli olduğu kabul edilen bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS, santral sinir sisteminin (SSS) gerek beyaz gerekse gri cevherini değişik zamanlarda ve değişik yerlerinde [multifokal] etkileyen inflamatuar-demiyelinizan ağırlıklı lezyonlarla süregiden kronik bir hastalıktır. Bu lezyonlarla ilişkili olarak gelişen demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon MS'deki nörolojik engellilikten sorumlu olarak kabul edilmektedir.

Multipl Skleroz ile ilişkili yeni gelişmeler

Son çeyrek yüzyılda MS ile ilişkili çok önemli gelişmeler olması hastalığın "eski bilinenlerinde" ciddi değişimlere yol açmıştır. Millennium'a, yani 2000'lere kadar bir beyaz cevher ve miyelinin inflamatuar bir hastalığı olarak kabul edilen MS'in artık tüm SSS'ini etkilediği, çoğu zaman miyelinin ve aksonun eş zamanlı tutulum gösterdiği, atak ve hastalık seyrinde astrositlerin ve mikroglialarında önemli rollerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalığın nöroinflamatuar ve nörodejeneratif özellikleri birlikte taşıdığı ve bu komponentlerinin hastadan hastaya değişik zamanlarda ve oranlarda öne çıktıkları artık bilinmektedir. Hastalığın immun profilinde öncelikli olarak T hücrelerinin ana rolü oynadığı sanılırken millenium sonrası B hücrelerinin de hastalığın immunopatolojisinde etkin oldukları, hatta B lenfositleri basykılayıcı tedavilerin MS tedavisinde en güçlü ajanlar olarak ortaya çıktıkları dikkati çekmektedir. Bir yandan MRG'nin MS tanısında ana unsur olması ve giderek daha çok kullanımı ile hastalığın morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına yol açarken moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler MS'in daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Öte yandan MS tedavilerinin son 25 yıl içinde ortaya çıkıp hızla yeni ve daha etkin tedavilerin arka arkaya gelişimi de MS'in bir yandan daha iyi bilinebilirliğinin doğal sonucu iken, bir yandan da hastalığın daha iyi anlaşılabilirliğine de olanak sağlamıştır.

Multipl Skleroz kimlerde görülür?

MS genç erişkinlerin hastalığı olup bu yaş grubundaki nörolojik özürlülüğün en önde gelen non-travmatik nedenidir. Her yaşta görülmekle birlikte en çok 20 – 40 yaşları arasında ilk belirtilerini göstermekte ve kadınlarda erkeklerin 1.5 – 3 katı sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde

MS prevalansının 70-80/10^5 olduğunu varsayılmaktadır. Avrupa ve kuzey Amerika'da ise MS prevelansı 100-200/10^5 e ulaşmakta hatta yer yer geçmektedir. Son yıllarda dünya genelinde MS bilinirliliğinin giderek artması, öte yandan sağlık hizmetlerindeki gelişmeler daha çok ve daha erken MS tanısının konulmasına yol açmıştır. Bu farkındalığa dayalı artış aynı zamanda olasılıkla yaşam boyu çok daha hafif seyredecek MS olgularının da tanınmasına yol açmaktadır. Diğer yandan gerçek bir hastalık artışınında yükselen insidans değerlerinde bir etkisi olduğu dışlanamaz.

Etyolojisi hala tam olarak anlaşılamamış olan MS'in ortaya çıkışında genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Nitekim MS'lilerin % 4- 10 unda bir veya daha fazla fertte MS olduğu bilinmektedir.[60,61] Beyaz ırkta daha çok görülen MS daha nadir görüldüğü, siyah ırkta ise ortaya çıktığı zaman daha ağır seyredebildiği bilinmektedir. Daha önceleri yaşam boyu sürdüğü kabul edilen bu hastalığın artık hastaların çoğunda 50 yaşlarından sonra yavaşladığı hatta durduğu anlaşılmıştır.[62] Son 20 yılda yaşam süresi üzerindeki olumsuz etkisi daha iyi bakım ve ilaçların gelişimi ile normal popülasyona giderek daha çok yaklaşmakta ve birkaç yılı aşmamaktadır.

Multipl Skleroz tanısı

MS tanısı ayrıntılı öykü, nörolojik muayene ve MRG incelemesi sonucunda konmakta, çoğunlukla serebrospinal sıvı incelemesi ve uyarılmış potansiyellerin değerlendirilmesi ile de tanı güçlendirilmektedir. Bununla birlikte tanı aşamasının her bir adımında bazı güçlükler gündeme gelebilir ve nadir olmayarak MRG'nin yanlış değerlendirimi ya da raporlanması sonucu MS olmayan kişilerde nonspesifik nörolojik semptomların varlığında kolaylıkla yanlış MS tanısına gidilebilirken, diğer yandan gerçekten MS'i olanlarda da bu tanı atlanabilmektedir.[63] Günümüzde MS tanısında MacDonald 2017 kriterleri kullanılmakta olup buna göre MS düşündürtecek bir semptomla/semptomlarla ve muayene bulguları ile gelen bir kişide MRG incelemesinde belirlenmiş 4 anatomik lokalizasyonun en az ikisinde bir veya daha fazla ve MS ile uyumlu lezyonun görülmesi [Dissemination in space-yerleşimde dağılım], aynı MRG'de hem kontrast tutan (aktif-yeni), hem de kontrast tutmayan (eski) lezyonların varlığı [Dissemination in time-zamanda dağılım] MacDonald 2017 tanı kriterlerini ataklı MS (relapsing remitting MS-RRMS) için doldurmaktadır.[64] Eğer aktif lezyon yoksa beyin omurilik sıvısında (BOS) OCB+ bulunması zaman kriterinin dolmasını sağlamaktadır. Hastaların yaklaşık %10-13'ünde baştan progresif giden (Primer progresif MS-PPMS) MS tanısında ise hastalıkta en az bir yıldan beri MS ile uyumlu nörolojik belirti ve bulguların süregelen bir kişide, MRG ve BOS bulguları tanı için öne çıkmaktadır.

Multipl Skleroz belirtileri ve atağı

MS hastalığında en çok gözlenen belirti ve bulgular: optik nörit, diplopi, yüzde uyuşma / nevraljiform ağrılar; ekstremiteler ve vücutta parestetik, disestezik, allodinik sensoriyel semptomlar, Lhermitte belirtisi, beceriksiz el, motor/güç kayıpları, yürüme bozukluğu, dengesizlik, sfinkter

disfonksiyonudur.[65] Hastalığın başlangıç dönemlerinde sfinkter disfonksiyonu ortaya çıkacak olursa genellikle hiperaktif mesane ile ilişkili olup, sık gitme, aniden sıkışma, yetiştirememe, kaçırma şeklinde kendini göstermekte, ilerleyen dönemlerde ise hipoaktif mesane semptomları olan tutukluk, kesik kesik yapma şeklindeki mesaneyi yeterince boşaltamama belirtilerinin eklenmesi ile dissinerjik mesane haline dönüşmektedir. Yukarıda sıralanan semptomların hiçbiri MS'e özgün olmayıp başka nedenlerle de görülebileceğinden hastanın bir bütün içinde değerlendirilmesi ve MS olasılığının gündeme gelmesi durumunda ileri incelemelere geçilmesi uygundur. MS'lilerin çoğunda subakut gelişim gösteren bu belirtiler ataklar şeklinde ortaya çıkmakta ve ataklar günler ya da haftalar içinde sekelsiz ya da sekelli olarak düzelmektedirler. Tanısal olarak bir MS atağı en az 24 saat sürmeli ve o sırada hastada bir enfeksiyon tablosu ve ateş olmamalıdır.

Her atak olarak tanımlanan belirtinin gerçek bir atak olmayabileceği de akılda tutulmalıdır. MS'li bir kişide daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi ama ana ataktaki boyuta ulaşmadıkları durumlarda "pseudo-atak" (yalancı atak) olasılığı öncelikle dışlanmalıdır.[65] Nitekim o sırada hastada vücut sıcaklığında artışa neden olabilecek bir ortamda bulunma, aşırı fizik aktivite veya enfeksiyon varlığında ya da kişiyi etkileyen yoğun stress, uykusuzluk, açlık vb her türlü psikojen, fiziksel, biyolojik etkenlerin, değişkenlerin varlığında yaşanmış veya varolan sekel semptomlar saatler veya bazende günlerce sürebilecek geçici bir belirginleşme veya kötüleşme gösterebilirler. Bu durumun doğru tanınması ve gerçek bir atakla karıştırılmaması gereksiz kortizon tedavilerini ve hastalık seyri ile ilgili yanlış algılamaları önleyecektir. Genelde yalancı ataklarda belirtiler hiçbir zaman ana ataktakinden daha belirgin olmaz ve daha uzun sürmezler. Tabii ki sık olmasa bile psikojen ya da düzmece atak olasılığı da söz konusu olabilir.

Multipl Skleroz'un klinik fenotipleri ve seyri

Günümüzde MS hastalığının klinik görünümü son derece heterojen olup birbirini izleyebilen veya bir aşamasında donan (duraklayan!) farklı klinik fenotiplerle karşımıza çıkmaktadır. İlginç olarak MS'te heterojenite sadece klinik görünümle sınırlı kalmamakta immünolojik, histopatolojik hatta genetik olarak da kişiden kişiye anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin aynı klinik fenotipe sahip hastalarda patoloji değişkenlik gösterebilirken, farklı klinik fenotipteki MS'li kişilerde benzer histopatolojik özelliklerle karşılaşılabilmektedir. Bu durum günümüzde MS'in tek bir hastalık mı, yoksa farklı bir hastalıklar grubu mu olduğu sorusunu gündeme getirmiş ve "MS Spektrumu" kavramının giderek daha çok benimsenmesine yol açmıştır.[66]

Klasik bilgi olarak MS klinik fenotipleri, "ataklı MS" RRMS, bu gruptan ilerleyici şekle dönüşüm gösteren "sekonder progresif MS "SPMS" ve başlangıcından itibaren ilerleyici özellik taşıyan primer progresif MS "PPMS" ve bu grubun da zaman zaman ek alevlenmeler gösteren progresif relapsing MS "PRMS" tipleri olarak kabul edilmekte idi.[67] Ancak zaman içinde Radyolojik İzole Sendrom (RIS), Klinik İzole Sendrom (KİS), Tek Atak Progresif MS (SAPMS-single

attack progressive MS) gibi farklı subklinik ve klinik fenotipler tanımlandı. Öte yandan olasılıkla MS ile ilişkili ama MS varyantları olarak kabul edilen ayrı klinik-patolojik fenotiplerin yer aldığı bir grupta giderek daha çok öne çıktı (Tablo 4). Güncel sınıflamada hastalığın KIS, RRMS formları aktif olup olmadıkları ve progressif formlarında aktif ve progressif özellik gösterip göstermediklerine göre değerlendirilmektedirler.[68] Hastalığın aktif olması klinik atak olup olmadığına göre ve/veya MRG'de yeni lezyon eklenmesi ya da aktif lezyon görülmesi gibi MRG değişikliklerinin varlığı ile belirlenmektedir. Bu dinamik sayılabilecek yeni sınıflandırma daha çok hekimi tedaviye başlama ya da var olan tedaviyi değiştirmeye karar vermeye yönlendirme açısından değer taşımaktadır.

Özellikle 2004 yılında eskiden Devic hastalığı olarak da bilinen ve MS'in bir alt grubu olarak kabul edilen "Neuromiyelitis Optica" (NMO) ile ilşkili AQP4-IgG antikorunun bulunması NMO'nun o tarihten itibaren farklı bir hastalık grubu olarak kabul edilmesine olanak sağlamıştır.[69] İzleyen yıllarda bu antikorun başka klinik tablolarla ilişkisinin gösterilmesi NMO-spektrum bozuklukları "NMOSD" (Neuromiyelitis Optica Spectrum Disorders) adı altında yeni ve farklı bir spektrum anlayışı getirmiş ve bu grubun kriterleri 2015 yılında tanımlanmıştır.[70] Ancak bu tanımda daha sonra bir grup seronegatif NMOSD hastası ve değişik bazı nörolojik klinik tablolarla gelenlerde MOG-IgG adı verilen farklı bir antikorun gösterilmesi ile MOG-ilişkili hastalıklar adı altında yeni bir spektrum tanımına gidilinmiştir.[71]

Multipl Skleroz'da prognoz

Son derece heterojen bir klinik ve patolojik yapıya sahip olan MS'te genel bir prognozdan söz etmek zordur. Ancak RIS olarak tanı konan kişilerin 10 yıl içinde %51'inde bu subklinik fenotip, başka bir deyişle asemptomatik MS, klinik MS'e dönüşmekte olup diğerleri genelde yaşamlarını normal olarak sürdürmektedirler.[72] KIS olarak tanı konanları tanı sırasındaki özelliklerine göre %40 – 80'i RRMS'e dönüşmekte bu kişilerinde bir kısmında zaman içinde hastalık SPMS şeklini alabilmektedir.[73] Millenium öncesi değişik serilerde ataklıdan progresif şekle dönüşüm ve EDSS 6 olarak kabul edilen özürlülük ölçeği değerine ulaşma (100 m yürüyebilmek için tek taraflı desteğe gereksinim duyma) olasılığı % 50 – 80 oranlarında kabul edilirken, günümüzde MS tedavileri ile bu olasılık 20 yılda %20 ye kadar inmiştir.[74] Hastaların % 10 – 13'ü baştan PPMS formu ile gelebilmekte ve bu kişilerin yarısında ilk 10 yıl içinde EDSS 6 ya ulaşabilmekltedirler. Ancak son yıllarda yukarıda da değinildiği üzere giderek daha çok ve hastalığı olasılıkla hafif seyredecek kişiye MS tanısının konması bu özürlülük gelişme oranlarını daha da aşağı çekebilecek izlenimi vermektedir. Gene millenium öncesi MS'in yaşam boyu aktivitesini koruyan bir hastalık olduğu var sayılırken artık çoğu MS'li de hastalığın altıncı onyıl içinde donduğu/durduğu dolayısı ile büyük olasılıkla yaşla ilişkili bir seyri olduğunu öne sürmek çok da yanlış olmayacaktır. Nitekim 50'li yaşlarda olan ve son 5 – 10 yıl içinde gerek klinik gerekse MRG'de hiçbir aktivite görmemiş kişilerde aldıkları uzun dönem MS tedavilerinin kesilebileceği tartışılmaya başlanmıştır.

Tablo 4 • Multipl Skleroz Spektrumu ve ilişkili hastalıklar		
MS subklinik/ klinik fenotipleri	**MS varyantları**	**Diğer atipik inflamatuar-demiyelinizan hastalıklar**
Asempt MS	**Miyelokortikal MS**	**ADEM**
RIS	Soliter skleroz	Seronegatif
CIS	Tümefaktif MS	Seropozitif (MOG-IgG)
SAMS	Balo's	NMO / NMOSD
SAPMS	Marburg's	aMOG-ilişkili sendromlar (MOGAD)
RRMS		RION/CRION
2PMS		Diğer-Antikor tanımlanmış
PPMS		Diğer-Antikoru bilinmeyen

ADEM, aute disseminated encephalomyelitis; aMOG, anti myelin oligodendrocyte glycoproteinantibody; CIS, clinical isolatedsyndromes; ; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders; PPMS, primary progressive MS; RIS, radiologically isolated syndromes; RRMS, relapsing-remitting MS; SAMS, single attackMS; SAPMS, single attack progressiveMS; 20PMS, secondary progressive MS. RION/CRION: recurrent idiopathic optic neuritis/ chronic recurrent idiopathic optic neuritis

Multipl Skleroz, Gebelik, Emzirme ve Prognoz – Genel Bilgiler

MS hastalığının kendisi doğurganlığı, fertiliteyi ve düşük yapma riskini etkilemez. Bununla birlikte, çocuksuz kadınların oranı batılı ülkelerde ve bizim ülkemizde de yapılmış çalışmalarda MS'li kadınlarda daha yüksek, doğum oranı ise daha düşüktür.[75,76] Bu özellik bir yandan MS tanısı alan kadınların daha az gebe kalma kararı vermeleri, diğer yandan da MS'in kendisi veya tedavide kullanılan ilaçların libido kaybı, vajinal kuruluk, orgazma ulaşmada zorluk gibi cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkin gözükmektedir.

Birçok toplumsal çalışmada MS'li gebe kadınların MS'i olmayan kadınlara göre daha erken doğum yaptıkları, doğum şekli olarak daha yüksek oranda sezeryenin seçildiği, bebeklerinin biraz daha düşük kilo ve boyda doğdukları gözlenmiştir.[77] Ancak tüm bu çalışmalarda bu farkların bebeklerin gelişiminde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı da saptanmıştır.

Gebeliğin MS prognozu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.[76,78] MS ve gebeliklle ilgili en önemli ilk geniş çaplı çalışma PRIMS çalışması olup bu çalışmada MS'li gebelerde üçüncü trimester da MS atalk olasılığının %70 azaldığı ama doğum sonrası ilk 3 ayda kısmen arttığı gösterilmiştir.[79,80] Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda ise yoğun emziren MS'li annelerde atak olasılığının düşük kalmaya devam ettiği gözlenirken, bazılarında da ek bir risk olmayacağı ama riskin azalmayacağı da öne sürülmüştür.[81,82] Bu çelişkili gözlemler ve MS tedavilerinin (her ne kadar interferonlar ve glatiremar asetat'ın anne sütüyle geçme olasılığının düşük kalması olasılığına rağmen) emzirme döneminde önerilmemesi nedeniyle günümüzde kişi temelinde en doğru yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Nitekim emzirme ya da emzirmeden doğrudan tedaviye başlama kararı verilmesinin doğum yapan annenin MS açısından genel riskleri değerlendirilerek nörolog ve MS'li annenin birlikte karar vermeleri uygun olacaktır.

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ

Multipl Skleroz Atak Tedavisi

Atak tedavisi kime ve ne zaman yapılmalı: MS'in tedavisi atak tedavisi, semptomatik tedavi ve uzun dönemli hastalık aktivitesini baskılayan tedaviler olarak özetlenebilir. Atak tedavisi değişik protokollere göre 3 – 10 gün arasında günde 1000 mg iv metilprednizilon (IVMP) tedavisinden ibarettir. Ancak her atağın muhakkak tedavi edilmesi diye bir koşul yoktur. Gerçekten hafif bir diplopi, ya da uyuşma şikayetleri ile giden ve kişiye ciddi bir rahatsızlık vermeyen ve günlük yaşam aktivitelerinde sorun yaratmayan hafif ataklar tedavi edilmeyebilir. Klinik sessiz sadece izleme amaçlı yapılan bir MRG incelemesinde yeni ve kontrast tutan lezyonların varlığı istisnalar dışında tedavi gerektirmez. Atak tedavisine karar verirken yalancı atak olasılığının dışlanması unutulmamalıdır.

IVMP Uygulaması: Atak tedavisi çocuk ve ileri yaşta olan, ağır motor atağı olan, kontrolsüz hipertansiyonu, DM, geçirilmiş mide ülseri, bilinen duygu durum bozuklukları veya psikoz öyküsü olan hastalar dışında ambulatuar olanlarda ayaktan yapılabilir. Tedavi öncesi genel metabolik değerlendirme ve vücutta subklinik bir enfeksiyonun dışlanması amacıyla tam kan sayımı, hsCRP, sedimantasyon, AKŞ, HbA1c, elektrolitler, karaciğer ve renal fonksiyon testleri ve özellikle tam idrar tahlili, idrar kültür ve antibiyogramı istenmektedir. Corona pandemisi döneminde merkez olarak IVMP öncesi RT PCR testi de istediğimiz incelemeler arasında yer almaktayıdı. Ayrıca son bir yıl içinde yapılmamışsa akciğer grafisi ve özellikle kadın hastalarda kemik dansitometresi istenmektedir. Tedavi genelde sabah saatlerinde ve 100 ml % 5 Dx suda 1-1.5 saat içinde iv perfüzyonla uygulanır. İÜCTF-Nöroloji Anabilim Dalı MS ünitesinde sadece orta-ağır ataklar tedavi edilmekte, atak tedavisi genellikle 7 – 10 süreyle günde 1000 mg IVMP uygulaması şeklinde yapılmaktadır. MS ataklarında IVMP sonrası oral steroid kullanımı gereksizdir. Tedavi süresince ve bitiminden sonra 5 gün süreyle tatsız – tuzsuz diyet önerilmekte, mide koruma amaçlı proton pompası inhibitörleri ve antiasid verilmektedir. [65]

Plazmaferez: IVMP tedavisine yanıtsız ya da yeterince yanıt alınamayan ağır MS ataklarında, aynı şekilde ADEM hastalığı ve NMOSD ilişkili atak tedavilerinde IVMP sonrası ya da ağır ataklarda IVMP tedavisi ie eş zamanlı plazmaferez tedavisi gerekebilir. Bu uygulama 5 - 7 kez, tercihan gün aşırı her bir uygulamada sürekli akım santrifugasyon yöntemi ile 1.1 - 1.5 plazma hacmı değişimi uygulanmakta, temizlenen 1 L plazma hacmı yerine 750 mL ringerli laktat solüsyonu ve 250 mL %20 insan serum albümini içeren replasman sıvısı verilmektedir. Insan serum albümini gerektirmeyen immunadsorbsiyon yöntemi de etkin bir diğer plazma değişim tedavisidir.

Gebelikte Multipl Skleroz Atak Tedavisi

MS'li kadınlarda gebelikte her ne kadar atak geçirme olasılığının azaldığı kabul edilse de bu durum gebeliğin daha çok ikinci yarısı için söz konusudur. Bununla birlikte gebeliğin ilk ayın-

dan itibaren her döneminde bir MS atağı ile karşılaşılabilir. Bu durumlarda MS atak tedavisine karar kadın doğum hastalıkları uzmanı ile nöroloji uzmanının yakın işbirliği içinde verilmelidir. Öncelikle atak gerçek mi kararına varılmalı, gerçek atak olduğu düşünülüyorsa atağın ağırlığı göz önüne alınarak bir süre tedavisiz izleme bir seçenek olarak gündeme getirilmelidir. Genellikle gebelik sırasında çok özel bir endikasyon yoksa olabildiğince MRG'ye başvurulmamalı, yapılacaksa da kontrast kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır. IVMP tedavisinin gerektiğine karar veriliyorsa bu kez 3 – 5 gün gibi daha kısa bir süre (total daha düşük doz) tercihi ile başlanmalı, duruma ve gebelik haftasına göre (ilk trimester sonrası) total doz 7 g a kadar planlanmalıdır. IVMP tedavisine yeterince yanıt alınamadığı durumlarda plazmaferez uygulması gebelikte güvenli bir seçenek olarak IVMP sonrası ya da bazen IVMP yapılmadan doğrudan uygulanabilecek bir yöntem olarak anımsanmalıdır. Gebelikte ataklar yineleyecek olursa IVMP uygulamasının tekrarı veya doğrudan plazma değişimi söz konusu olacaktır. Gebelikte hem profilaktik olarak aylık olarak hem de atak tedavisinde klasik uygulama şeklinde IVIG bir seçenek olarak illeri sürülse de bu uygulamanın etkinliği şüphelidir. PRIMS çalışmasında kortikosteroid alan 16 gebe hastanın gerek kendilerinde gerekse bebeklerinde hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiştir[79], başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir.[83]

Gebelikte Uzun Süreli MS Tedavileri

Günümüzde MS tanısı konduktan sonra ataklı MS'li kişilerin çoğunluğunda yeni atakların ve MRG de semptomatik veya sessiz yeni lezyonların oluşma olasılığını engellemeye ve hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik uzun dönemli (onyıllarla sürebilecek) tedavilere hemen başlanma eğilimi vardır. Öte yandan PPMS tanısı alan kişilerde seçenek sınırlı (B hücre baskılayıcı tedaviler) olmakla birlikte bu grup MS'lilerde de tedavi verilmektedir. Ataklı MS (RRMS) formlarında tedavi yaklaşımı birinci basamak ilaçlarla başlama ve yeterli yanıt alınamıyorsa daha güçlü tedavilere değişim şeklinde olan basamaklı yaklaşım yani "eskalasyon", ya da tanı sırasında olumsuz prognostik verileri olan (polisemptomatik başlangıç, ağır ve geç düzelen ya da tam düzelemeyen atak; MR hastalık yükünün yüksek olması ve spinal tutulum vb) yani agresif gidebileceği öngörülen hastalarda baştan en güçlü tedavilere geçilebilme yaklaşımı olan indüksiyon uygulamasıdır. Yeni tanı alan ama henüz tedavisine başlanmamış anne adaylarında hastalık durumu aktif ise yani. son 1 yılda 1 veya daha fazla atak ve çok aktif MR ları (çok sayıda lezyon, posterior fossa ve spinal lezyon varlığı, kontrast tutan lezyonlar, kara delikler ve atrofik değişiklikler) varsa bu MS hastası için en az 2 yıl hastalık kontrol altına alınana kadar gebelik isteği ertelenmeli ve güçlü tedavilerle hemen tedaviye geçilmelidir.

Günümüzde kullanılmakta olan onaylı MS tedavileri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5 • Günümüzde klinik etkinliklerine göre Multipl Skleroz tedavisinde kullanılmakta olan immunmodulatuar ve immunsupresif etkili tedaviler

1.Basamak tedaviler (İmmun – modulatuar etki ± immunsupresif etki)
Enjektabl tedaviler:
Beta-interferonlar (INFb): sc INFb-1b; sc INFb-1a & im INFb-1a;
Glatiramer Asetat
Oral Tedaviler:
Teriflunomide; Dimethyl Fumarate
2. Basamak tedaviler (İmmun-modulatuar + supresif etki / oral ajanlar)
Dimethyl Fumarate; Fingolimod; Siponiimod*; Ozanimod*; Cladribine;
3. Basamak tedaviler (İmmun-modulatuar+supresif etki / infüzyon tedavileri)
Natalizumab; Ocreluzumab/Rituximab; Ofatumumab*; Alemtuzumab

**Ülkemizde onay almamış en yeni ilaçlar*

MS tedavisi başlanmış / sürdürülen bir anne adayında gebelik planlaması sırasında bu tedavilere yaklaşımı Türkiye Nöroloji Derneği Multipl Skleroz Çalışma Grubunun Prof. Dr. Rana Karabudak ve ark tarafından hazırlanan 2020 kılavuzdaki önerileri[84] ve aynı çalışma grubunda da yer alan Prof. Dr. Cavit Boz'un ayrıca "MS Tedavisinde Risk Yönetimi Rehberi ve Önerileri" çalıştayı için hazırladığı "MS ve Gebelik" raporundan uluslararası ve ulusal literatürlerden (ilgili çok sayıda literatür söz konusu iki rehberde kaynaklar arasında yer almaktadır) kanıta dayalı alıntılarla ve kısmi eklemelerle ve ayrıca Avrupa ve Amerikan Nöroloji Akademilerinin[85,86] MS tedavi önerilerindeki gebelikle ilişkili önerileri de göz önüne alarak sıralayacağız:

– İnterferon beta 1b veya 1a SC/im: Interferon beta1 tedavisi kullanan MS hastaları gebe kalana kadar ilaca devam edebilir veya ilacı kestikten sonra arınma dönemi olmadan gebe kalabilir. Hastalık bulgularına göre risk ve yararı değerlendirerek gebelik süresince ilaca devam edilebilir.

– Teriflunomide: Hekim tarafından hastalık bulguları değerlendirilerek gebeliğe izin verildiği dönemden sonra teriflunomide kesilmesine rağmen kanda uzun süre (5 ay- 2 yıla dek) kaldığı için ilacı kandan arındırmak için 11 gün boyunca kolestiramin veya aktif kömür ile önerilen dozda arınma yapılması gerekmektedir.

– Dimetil Fumarat: Hekim tarafından hastalık bulguları değerlendirilerek gebeliğe izin verildiği dönemden sonra Dimetil Fumarat kesilerek 1 ay arınma dönemi ardından gebe kalınabilir.

- Natalizumab: Gebelik öncesi Natalizumab kesilmesine bağlı ataklar artabileceği için genel olarak gebe kalıncaya kadar ilaca devam önerilir. Natalizumab kesilmesi ile gebelik ve postpartum döneminde ataklar artabileceği için hekim tarafından hastalık durumu değerlendirerek gebelik süresince en geç 34 hafta gebeliğe kadar 6 hafta aralıklarla ilaca devam edilebilir. Ancak ilacın hiç kesilmeden devamı ve fetus/bebekte kan sayımları ile geçici trombositopeni gelişse dahi buna yönelik önlem alınarak tedaviinin hiç kesilmemesi de önerilmektedir.
- Fingolimod: Gebelik ve emzirme süresince fingolimod kullanılması sakıncalıdır. Fingolimod tedavisi altında etkin korunma gereklidir. Gebelik kararından en az 2 ay önce ilaç kesilmelidir.
- Cladribin: Birinci ve ikinci yıllarda birer ay arayla verilen 5-7 günlük ikişer doz şeklinde uygulaması olan Cladribin'in her kürü ardından hem erkek hem kadın MS hastalarının 6 ay etkin korunması gerekir. Hekim tarafından hastalık bulguları değerlendirilerek Cladribin tedavisi 2. kür son dozdan 6 ay sonra gebeliğe izin verilebilir.
- B hücre baskılayıcı tedaviler Ocrelizumab ve Rituximab: Altı ayda bir yinelenen infüzyonlar şeklinde uygulanan Ocrelizumab ve Rituximab tedavilerinde son infüzyondan sonra 6 ay (FDA) -12 ay (EMA) sonra gebeliğe izin verilebilir. İlacın kesilmesi ile atak riskinde artış beklenmemektedir.
- Alemtuzumab: Birinci yılda 5 gün ve ikinci yılda 3 günlük infüzyonlar şeklinde uygulanan bu tedavide hekim tarafından hastalık ve sistemik bulgular değerlendirilerek Alemtuzumab tedavisinin ikinci kürü (özel durumlarda ilk kürün de) 4 - 6 ay sonrasında gebeliğe izin verilebilir.

MS'li Gebenin Doğum Şekli ve Anestezi

MS'li gebe kadınlar tüm gebeler gibi ister normal doğum ister sezeryen olsun kendilerini izleyen kadın doğum hastalıkları uzmanının belirleyeceği en uygun şekilde doğurabilirler. Genel anestezi tercih edilmekle beraber gerektiğinde epidural anestezi uygulanılmasında sakınca yoktur, ancak spinal anestezi tercih edilmemelidir.

Özellikle yaş grubu, hastalık süresi ve gebelik kararı ile ilişkili olarak genelde MS'li gebelerde ileri bir defisit beklenmez. Bununla birlikte çok sık görülmese de doğum yapacak MS'li gebe kadında ileri serebrospinal tutulumların bir sonucu olarak alt ekstremitelerde artmış spastisite, güç kayıpları ve spinal tutulumla ilişkili duyu kayıplarının varlığında doğuma giden süreçte bazı sorunlar beklenebilir. Bu durumda gene hastanyı izleyen kadın doğum hastalıkları ve nörloji uzmanlarının birikte devrede olmaları önem taşımaktadır.

Emzirme ve MS olarak Atak Tedavisi

Emziren annelerde atak varlığı ve IVMP gerekliliği durumunda IVMP tedavisinin kontrendikasyonu yoktur! Kortikosteroidler anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunmakta ve yarı ömürleri de kısa sürmektedir. Tedavi edilen postpartum ataklarda anne sütündeki methylprednisolone düzeyi annenin aldığı dozun %1.45'i kadarı olup i.v. infüzyondan 2 – 4 saat sonra daha da düşmektedir.[83,87,88] Pratikte günlük IVMP perfüzyonundan önce annenin sütünü sağması ve saklaması, steroidi aldıktan sonraki ilk 4 - 6 saat içindeki sütünü ise atması önerilmektedir.

MS'li anne emzirebilir mi? Ne süreyle emzirebilir?

Bu karar genelde hastaya özel olarak verilmektedir. Annenin MS'inin gebelik öncesi ve gebelik süresince ne denli aktif olduğu, gebelik öncesi ve gebelik boyunca uzun süreli MS tedavisi alıp almadığı, kullandı ise hangisi olduğu "emzirme" kararı verirken önem taşımaktadır. Bununla birlikte en aktif MS durumlarında bile bazı anneler emzirmede ısrarcı olmaktadırlar. Genelde birinci basamak bir MS tedavisi altında MS açısından yıllar içinde bir aktivitenin görülmediği, gebeliği de MS açısından sorunsuz geçirmiş annelerde 6 -12 ay süreyle emzirmelerini önermekteyiz. MS ile ilişkilendirilebilecek bir sorun olmadıkça genelde altıncı ayın sonunda MRG incelemesi dahil MS'li anneyi değerlendirmekteyiz. Kliniğin ve MRG'nin sakin olması halinde anne de arzu etmekte ise emzirme 12 aya kadar uzatılabilmektedir. Buna karşılık pre-partum dönemde MS'i aktif olan yani sık atak tanımlayan ve sürekli MRG'lerinde yeni ve aktif lezyon saptanmış olan kadınlarda üstelik gebelik sırasında atak düşündürtecek semptomlarda tanımlamış ise ve doğum sonrasında yapılacak MRG incelenmesi de değişim göstermeye devam ediyorsa emzirme önerilmez ve hemen etkin bir MS tedavisine başlanır.

Emzirme ve Uzun Süreli MS Tedavileri

Günümüzde MS'te kullanılan uzun süreli tedavilerin hiçbiri bebeğe sütle geçme olasılığı kesin bilinmediğinden emzirme sırasında önerilmemektedirler. Bununla birlikte hem ilaç kullanımı hem de emzirme açısından ısrarcı olabilecek MS'li annelerde büyük moleküller ağırlıklarından dolayı, anne sütüne geçmediği varsayılan "glatiramer asetat" veya ihmal edilebilecek oranlarda geçme olasılığı olan "interferon-beta1" tedavilerinin emzirme sırasında kullanılmaları birer seçenek olabilir.[89]

Doğum Kontrol Yöntemleri

Doğum kontrol yöntemlerinden oral kontraseptif (OK) kullanımının ya da hormonlu spiral dahil rahim içi araç (RİA) uygulamasının MS seyri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gözlenmemiştir. Dolayısı ile MS'li kadınlar bu doğum kontrol yöntemlerini herhangi bir MS tedavisi alsalar da rahatlıkla kullanabilirler. Hatta bazı MS tedavilerini alırken özellikle gebe kalmaları istenmediğinden etkin korunma yöntemlerine başvurmaları önerilmektedir. Öte yandan uzun süreli MS tedavilerinin doğum kontrol haplarının. etkilerini azaltma yönünde bir etkileri de belirlenmemiştir.

Multipl Skleroz'da Tüp Bebek Uygulamaları

Tüp bebek tedavisi ve benzeri tedavilerin uygulanması gerektiği koşullarda nöroloji ve kadın doğum hastalıkları uzmanlarının işbirliği önemlidir. Özellikle gonadotropinreleasing hormon agonistlerinin uygulanmasının MS atağını tetiklemeleri ve MRG'de radyolojik aktiviteyi arttırabildikleri bilinmektedir. Bu nedenle her ne kadar kanıta dayalı bilgi olmasa dahi gerek merkezimizde gerek birçok MS kliniğinde uyguluma boyunca – MS'li kadın gebe kalana dek ceninin maruz kalmasında risk taşımayan MS tedavileri (interferonlar ve glatiramer asetat, çok aktif MS'lilerde natalizumab) sürdürülmektedir. Hormon uygulamaları ile oluşabilecek risklerin azaltılması amacıyla oosit in-vitro maturasyon yöntemi bir seçenek olarak öne sürülmüştür.[90] Ancak bu konuda biraz daha deneyime gereksinim vardır.

Multipl Skleroz Gebelik ve MRG

MS'li annede gebelik sırasında atak olasılığı veya herhangi bir nedenle MRG ye gerek duyulursa bu inceleme ancak kesin karar vermeyi gerektirecek bir bilgiye ulaşılması bekleniliyorsa yapılabilir. Genelde atak olasılığını doğrulamak için MRG (gebelik dışında da) koşul değildir ve çoğu zaman özellikle de gebelikte gerekmeyecektir. Ancak yapılması gerekiyorsa tercih ilk 3 aydan sonra ve kontrastsız olarak uygulanmasıdır. Emzirme sırasında ise gerekirse MRG ve kontrastla da yapılabilir. Bu durumda annenin inceleme öncesi sütünü sağması, kontrast aldıktan sonraki en az 6 (-12) saat içinde tekrar emzirmemesi ve bu süre sonundaki ilk sütü sağarak atması ve sonrasında emzirmesi önerilmektedir. Kontrast verilmemişse emzirme açısından özel bir zaman kısıtlaması olmayacaktır.

Neuromiyelitis Optica Spektrum Bozuklukları ve Gebelik

Neuromiyelitis Optica Spektrum Bozuklukları (NMOSD) ataklarla seyreden ve progressif özellik göstermeyen ancak MS'e göre daha ağır seyredebilen, özellikle tedavisiz hastalarda para/tetra-pleji ve ileri görme kayıpları başta olmak üzere kalıcı nörolojik defisitlerin daha erken ve yoğun görülebileceği bir hastalık grubudur. MS'e göre daha nadir görülen bu hastalık grubu her yaşı etkilemekte ve dolayısı ile annelik çağında olan genç kadınlarda da görülebilmektedir. NMOSD'ta ana hedef olarak ortaya çıkan antijen olan Aquaporin 4 (AQP4) plasentada yüksek oranda bulunmakta ve bu nedenle NMOSD gebelerde gözlenen yüksek düşük oranları bu özelliği ile ilişkilendirilmektedir.[91]

NMOSD kadınların gebelik sonrası atak geçirme olasılıklarının arttığı gösterilmiştir. Öte yandan gebelik sırasında atak geçirme olasılığı da söz konusudur. Bu durumlarda uygulanacak atak tedavisi yukarıda MS için tanımlanan atak tedavisine benzer olmakla beraber hiç beklenmeden hemen tedaviye geçilmesi ve atakların ağırlığı ve IVMP tedavisine yanıtın yetersiz kalabilme olasılığından dolayı plazmaferez tedavisine erken geçilmeli ve IVMP tedavisi ile beraber planlanmalıdır. Üstelik NMOSD'da MS'tekinden farklı olarak yüksek doz IVMP tedavisinin ardından uzun süreli oral steroid kullanımı gerekmektedir.

Uzun süreli NMOSD tedavileri MS tedavilerinden farklar göstermektedir. B-hücre baskılayıcı tedaviler dışındaki onaylı MS tedavilerinin NMOSD da ya etkilerinin olmadığı, ya da hastalığı kötüleştirebilecekleri gösterilmiştir. NMOSD'da uzun dönemli olarak deneyime dayalı olarak ilk basamakta azathioprine ve mycophenolate mofetil, ikinci basamaktada rituximab ve tocilizumab gibi ilaçlar kullanılmaktadır.[92] Ancak faz 3 çalışmalarında başarılı sonuçlar alındığından 2019 sonu ve 2020 itibarı ile önce ABD de, ilk kez NMOSD için ardarda eculizumab, inebilizumab ve satralizumab gibi ilaçlar kanıta dayalı olarak onay almışlardır.[93,94,95] Şart olduğu takdirde gebelik süresince glukokortikoidler, azathioprin, rituximab ve tocilizumab'ın ağır seyirli ve gebe kalmakta ısrarlı NMOSD olan ya da istenmeden gebe kalan kadınlarda hasta ve aileye risklerde anlatılarak sürdürülebileceği önerilmektedir.[96] Yeni ilaçlardan eculizumab göreceli güvenli olmakla birlikte diğerleri ile ilgili bilgiler ise daha sınırlıdır.

MOG-ilişkili Hastalıklar

MOG-ilişkili hastalıklar (MOGAD) ise astrositopatik bir hastalıklar grubu olarak kabul edilen NMOSD'ndan farklı olarak bir oligodendropatik hastalık grubu olarak ortaya çıkmakta ve daha yeni tanınmaya ve anlaşılmaya başladıklarından dolayı tedavileride kesin olarak bilinmemektedir. Daha önceleri NMOSD gibi tedavi edilen bu grup hastaların rituximab yanıtlarının çok iyi olmadığı dikkati çekmiş ve bir kısmında IVIg tedavisinin bir alternatif olabileceği öne sürülmüştür.[97,98] Bunun kanıtlanması halinde MOGAD'lı gebelerde IVIg güvenli bir alternatif olarak ortaya çıkabilecektir.

Kaynaklar

1-Toscano M, Thornburg LL (2019) Neurological diseases in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 31:97–109

2-Chen D, Hou L, Duan X et al (2017)Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet, 296:421–427

3-Kutlu G, Erdal A, Aydoğan S, et al (2012) Gebelik Sırasında Epilepsili Kadınların Takip ve Tedavisi. Journal of Neurological Sciences, 29:527-534

4-Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL (2016) Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. International Journal of Women's Health, 8 505–517

5-Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al (2009) Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 73:133–141.

6-Tomson T, Battino D, Bromley R et al (2019)Management of epilepsy inpregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force onWomen and Pregnancy. Epileptic Disord, 21:497-517

7-Edey S, Moran N, Nashef L.(2014) SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. Epilepsia, 55: e72-4.

8-Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL (2009) Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. Arch Neurol, 66:979–984.

9-Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al (2015) Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 386(10006):1845–1852

10-Veroniki AA, Cogo E, Rios P et al (2017)Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Medicine, 15:95

11- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al (2011) Dosedependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol, 10:609–17.

12- Campbell E, Kennedy F, Russell A et al (2014) Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers.J Neurol Neurosurg Psychiatry, 85:1029–34.

13- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A et al(2012) Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology, 78:1692–9.

14- Douglas VC , Aminoff MJ (2019) Neurologic Disorders. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1208- 1231

15- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 33:629-808.

16- de Gaalon S, Donnet A (2020) Headaches during pregnancy. Rev Neurol,3787:30622-6.

17- Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, Lipton RB (2015) Acute headache diagnosis in pregnantwomen: a hospital-based study. Neurology, 85: 1024–1030.

18- Baykan B, Ertas M, Karlı N et al (2015) Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. J Headache Pain, 16:103.

19-Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S et al (2019) Migraine during pregnancy and in the puerperium. Neurological Sciences, 40 (Suppl 1): S81–S91

20-Burch R (2020) Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. Headache, 60:200-216

21- Bhatia R, Bevan C, Gerard EE (2021) Neurologic Disorders in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1038- 1061

22-Wabnitz A, Bushnell C (2015) Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. Cephalalgia, 35:132–139.

23-Chen HM, Chen SF, Chen YH, Lin HC (2010) Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: a nationwide population-based study. Cephalalgia, 30:433–438.

24-Uygunoğlu U, Saip S (2012) Güncel Migren Tedavisi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Ağrı Özel Sayısı, 5: 37-44.

25-Camargo EC, Feske SK, Singhal AB (2019) Stroke in Pregnancy: An Update. Neurol Clin, 37:131-148.

26- Khalid A, Hadbavna A, Williams D, Byrne B (2020) A review of stroke in pregnancy: incidence, investigations and management. The Obstetrician & Gynaecologist, 22:21–33.

27- Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al (2017) The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke, 12:687–97

28-van Alebeeka ME, Heusb R, Tuladhara AM et al (2018) Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management. Curr Opin Neurol, 31:44–51

29-Zambrano MD, Miller EC (2019) Maternal Stroke: an Update. Current Atherosclerosis Reports,21: 33

30-Liu S, Chan WS,Ray JG, Kramer MS, MD; Joseph KS, for the Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. Stroke. 2019;50:13-20.

31-Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018;18(7):35.

32-Sanders BD, Davis MG, Holley SL et al (2018) Pregnancy-Associated Stroke J MidwiferyWomens Health, 63:23–32

33-Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH et al (2006) Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis, 21:271-276.

34-Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, et al (2011) Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. Stroke Res Treat, 2011:606780

35- Bhogal P, Aguilar M, AlMatter M et al (2017)Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. Interv Neurol, 6:49-56.

36-Gilhus N E (2016)Myasthenia gravis. New England Journal of Medicine 375: 2570–2581.

37-Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ (2018) Treatment of Myasthenia Gravis. Neurologic Clinics, 36: 311–337.

38-Wakata N et al(2004) Bone density in myasthenia gravis patients receiving long-term prednisolone therapy. Clinical Neurology and Neurosurgery 106: 139–141.

39-Ciafaloni E, Massey JM. (2004)The management of myasthenia gravis in pregnancy. Seminars in Neurology, 24:95-100

40-Massey JM, De Jesus-Acosta C (2014) Pregnancy and myasthenia gravis. Continuum Lifelong Learning in Neurology, doi:10.1212/01.CON.0000443840.33310.bd.

41-Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CSK et al(2017) Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. Neuromuscular Disorders 27: 352–357

42-Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P (2017)Author response: International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 88: 505–506

43-Clark AL (1999) Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 42:368-80

44-Wolfe GI et al. (2016) Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. New England Journal of Medicine, 375: 511–522

45-Norwood F et al. (2014) Myasthenia in pregnancy: Best practice guidelines from a UK multispecialty working group. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 85: 538–543 S

46-İnazzi M, Vincent A(2008) Clinical / Scientific Notes RHYTHM. 2008–2014

47-Padua L et al. (2002) Carpal tunnel syndrome in pregnancy: Multiperspective follow-up of untreated cases. Neurology 59: 1643–1646

48-Padua L et al. (2002) Patient-oriented assessment of back pain in pregnancy. European Spine Journal 11: 272–275

49-Guidon AC, Massey E W (2012)Neuromuscular Disorders in Pregnancy. Neurologic Clinics 30: 889–911.

50-PiercyJ (2005) Bell's palsy service Bell's palsy. 447–466.

51-Malek E, Salameh J (2019)Guillain Barre Syndrome Medication. Semin Neurol 39: 589–595

52-Lewis RA(2017) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Current Opinion in Neurology 30: 508–512

53-Morena J, Gupta A, Hoyle JC (2019) Charcot-marie-tooth: From molecules to therapy. International Journal of Molecular Sciences 20: 1–15

54-Munira S, Christopher-Stine L (2020) Pregnancy in myositis and scleroderma. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology 64: 59–67

55-Johnson NE et al. (2015)The Impact of Pregnancy on Myotonic Dystrophy: A Registry-Based Study. Journal of Neuromuscular Diseases 2: 447–452

56-Ciafaloni E et al. (2006) Pregnancy and birth outcomes in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 67: 1887–1889

57-Mercuri . Bönnemann CG, Muntoni F (2019) Muscular dystrophies. The Lancet 394: 2025–2038

58-Karaa A, Elsharkawi I, Clapp MA et al (2019) Effects of mitochondrial disease/dysfunction on pregnancy: A retrospective study. Mitochondrion 46: 214–220

60-Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al.(2005) Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. Am J Epidemiol, 15;162:774-8;

61-Esposito F, Guaschino C, Sorosina M, et al.(2015) Impact of MS genetic loci on familial aggregation, clinical phenotype, and disease prediction. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2:e129.

62- Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al.(2013) Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. Mult Scler, 19:188-98.

63-Siva A. (2018) Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Neurol Clin, 36:69-117.

64-Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al.(2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol,17:162-73

65-Siva A, Uygunoglu U, Tütüncü M (2014) Kapımda 100 Hasta Beklerken Multipl Skleroz. Akbostanci MC (ed), Sigma Yayınları, İstanbul

66-Siva A, Kantarci O (1999) An introduction to the clinical spectrum of inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system. In Siva A, Kesselring J, Thompson A (eds): Frontiers in Multiple Sclerosis, Volume II. Martin Dunitz Limited, London, pp 1-9

67- Lublin FD, Reingold SC.(1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology,46:907–911

68- FLublin FD, Reingold SC, Jeffrey JA, et al. (2014)Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology, 83:278–286

69- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al.(2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet, 364: 2106–12

70- Wingerchuk DM, Banwell D, Bennett JL, et al.(2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology,85:1–13

71- Leite MI, Sato DK. (2020) MOG-antibody-associated disease is different from MS and NMOSD and should be considered as a distinct disease entity – Yes. Multiple Sclerosis Journal, 26:272-274

72- Lebrun Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al (2020) 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. Ann Neurol,88:407–417

73-Miller DH, Chard FT, Ciccarelli O.(2012) Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol, 11:157–169

74- Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al.(2016) Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol,80:499–510

75- Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al.(2013) Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis. Mult Scler, 19: 351–358

76-Altintas A, Najar B, Gozubatik-Celik G, Menku SF.(2015) Pregnancy Data in a Turkish Multiple Sclerosis Population. Eur Neurol,74:296–302

77- Franklin GM, Tremlett H.(2009) Multiple sclerosis and pregnancy: what should we be telling our patients? Neurology,73:1820-1822

78-Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D,et al.(2009) Parity and secondary progression in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80: 676–678

79-Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM,et al.(1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med, 339: 285–291

80-Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al (2004) The pregnancy in multiple sclerosis group: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. Brain, 127(pt 6):1353–1360

81- Portaccio E; Amato MP.(2019) Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients, 25: 1211–1216

82-Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al.(2020) Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. Neurology, 1939-49

83- Coyle PK (2016) Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Ther Adv Neurol Disord, 9:198-210

84- Karabudak R, Yuceyar N, Petek B ve MS Çalışma Grubu Gebelik Çalıştayı Ekibi (2020). Multiple Sklerozda Gebelik ve Sonrası : Süreci Yönetmek: Rehber Kitap. Yayında

85- Montalban X, Gold R, Thompson AJ,et al (2018) ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler, 24: 96–120

86-Alexander Rae-Grant A, Day GS et al.(2018) Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 90:777-788.

87-Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al.(2018) Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2018;24:1205-1211

88-Zengin S, Boz C, Terzi M, et al.(2020) Methylprednisolone Concentrations in Breast Milk and Serum of Patients with Multiple Sclerosis Treated with IV Pulse Methylprednisolone. Clinical Neurology and Neurosurgery, 197: 106118

89- Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN-□ or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,7:88-95

90- Gulekli B, Kovali Sezer M, Gungor SS et al.(2020) Safe and successful use of oocyte in-vitro maturation in two infertile women with multiple sclerosis. RBMO, 41: 154-156

91- Mao-Draayer Y, Sandra Thiel S, Mills EA, et al.(2020) Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. Nature Reviews Neurology, 16:154-170

92- Collongues N, Ayme-Dietrich, E, Monassier, L, de Seze, J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. Drugs, 2019: 79(2):125-142)

93-Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al.(2019) Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med, 15;381(7):614-625

94-Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al.(2019) Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet, 12;394(10206):1352-1363

95-Anthony Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JM, et al.(2020) Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 19: 402–12

96-Mao-Draayer Y, Sandra Thiel S, Mills EA, et al.(2020) Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. Nature Reviews Neurology, 16:154-170

97-Fujiharaa K, Cook LJ.(2020) Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics. Curr Opin Neurol, 33:300–308

98-Whittam DH, Karthikeayan V, Gibbons E, et al.(2020) Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. J Neurol, doi: 10.1007/s00415-020-10026

BÖLÜM 13

PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Verda ALPAY, Prof. Dr. Mert SAVRUN

Ruhsal ve duygusal iyilik hali sağlığın temel bileşenlerindendir. Anne için özel bir dönem olan gebelik sürecinde de annenin ruhsal ve duygusal iyilik hali dikkate alınmalıdır. Gebelik yönetiminde bu durum çoğunlukla göz ardı edilmektedir; ancak gebeliğin doğru yönetimi ve sağlıklı bir doğum sonrası döneme geçiş, gebenin tüm yönleriyle ele alınmasına, aileyle iş birliği içinde tüm süreçlerin yönetilmesine bağlıdır. Gebelik ve lohusalık dönemi bir kadının yaşamındaki zorlayıcı biyolojik ve psikososyal durumlardan biridir. Bu dönemlerdeki hormonal dalgalanmalara, rol geçişine, duygusal ve fiziksel değişikliklere bağlı olarak, psikiyatrik bozuklukların görülme olasılığı artar.[1,2,3] Özellikle doğum sonrası ilk üç ay psikiyatrik ataklar ve yeni başlayan psikiyatrik hastalıklar açısından son derece hassas bir dönemdir.[3,4] Gebelik öncesi başta affektif bozukluk olmak üzere psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması, gebelikteki risk artışından başlıca sorumlu etmendir.[1] Bunun dışında, adolesan gebelik, yaşam boyu duygusal, fiziksel, cinsel travma öyküsü, madde kullanımı/bağımlılığı, sosyal destek yoksunluğu, düşük sosyoekonomik durum, aile içi şiddet/ensest öyküsü, maddi sorunlar, gebeliğin istenmemesi ve gebelikte antidepresan kullanımının bırakılması da diğer risk faktörleri olarak sıralanabilir.[2]

Psikiyatrik bozukluklar, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2013 yılında güncellenen DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) sistemine göre sınıflandırılmaktadır.[5] Gebelikte sıkça görülen psikiyatrik sorunlar, mood (affekt, duygudurum) bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve psikotik hastalıklardır.[3] Gebelik ve lohusalıktaki psikiyatrik hastalıklar, önceden var olabilir, nüks edebilir veya yeni ortaya çıkabilir. Gebelikteki psikiyatrik hastalıklar, annede yarattığı sorunlar dışında, yetersiz antenatal bakım, fetal gelişim kısıtlılığı, erken doğum, ani bebek ölümü ve uzun dönemde bilişsel (kognitif) ve davranışsal gelişim bozukluklarına neden olabilmektedir.[6,7]

Duygudurum (Mood) Bozuklukları

Depresif Bozukluklar

Depresif bozukluklar kronik veya akut olabilir, distimik, minör depresif ve majör depresif bozuklukları içerir.[8] Majör depresyon en sık görülen depresif bozukluk tipidir.[9] DSM-5 kriterlerine göre, majör depresif bozukluk en az 2 hafta boyunca neredeyse her gün, günün çoğunda devam eden deprese mood veya günlük aktivitelerde ilginin kaybolması veya zevk alamama (olması

gereken "bekçi" semptomlar) ve bunlara ek olarak, dört ilişkili semptom (her iki bekçi semptom da mevcutsa üç semptom) varlığı olarak tanımlanmaktadır.[5] Bu ilişkili semptomlar, kilo alma/kaybetme, iştah ve uyku değişiklikleri, kişiler arası ilişkilerde bozulma, iş hayatında aksaklıklar, enerji kaybı, suçluluk duygusu, konsantrasyon güçlüğü ve tekrarlayan ölüm düşünceleri olarak sıralanabilir.[10] Distimik bozukluk, 2 yıl veya daha uzun süre devam eden mood bozukluğudur; daha hafif ve daha az sayıda depresyon semptomu görülür. Minör depresif bozukluk ise akuttur, semptomlar majör depresif bozuklukta görülenlerle aynıdır; ancak majör depresif bozukluk tanısı için 5 semptom gerekirken minör depresif bozukluk için 4 semptomun sadece 2'sinin 2 haftanın çoğunda devam etmesi yeterlidir.[8]

DSM-5'e göre, gebelik ve lohusalık dönemindeki majör depresyon "peripartum başlangıçlı majör depresif atak" olarak isimlendirilmektedir.[5] Gebelik ve postpartum dönemdeki majör depresyon sıklığı genel popülasyondakine benzerdir ve %10-16 oranında bildirilmektedir.[9,10,11,12] Gebelikte depresyon için risk faktörleri, kişide ve ailesinde depresyon öyküsü, kullanılmakta olan antidepresan ilaçların bırakılması, gebeliğe karşı olumsuz düşünceler, sosyal destek eksikliği, yaşanan olumsuz olaylar ve aile içi şiddettir.[13,14] Postpartum dönemdeki depresyon, lohusalık döneminde hemen tüm gebelerde gözlenen postpartum blues (hüzün) şikayetleri ile benzerlik gösterdiği için kolaylıkla atlanabilir. Postpartum blues (hüzün), doğum sonrası ilk 2-3 gün içinde gelişen, 5. gün civarında pik yapan ve sıklıkla 2 hafta içinde gerileyen geçici bir durumdur ve postpartum depresyondan ayırt edilmelidir.[1,5] Semptomlar hafif, sıklıkla mutluluktan hüzüne hızlı mood geçişleri, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk ve ağlamaya meyil şeklindedir. Şikayetler devam ederse veya kötüleşirse postpartum depresyon açısından psikiyatrik değerlendirme gerekir.[15]

İnsan hayatındaki menstrüel siklus, gebelik, postpartum ve perimenopoz gibi hormonal dalgalanma dönemleri beyindeki duygusal merkezler üzerine etki ederek majör depresif bozukluğun alevlenmesine neden olur.[16] Majör depresif bozukluk etiyolojisinde prefrontal korteks, anterior singulat girus, amigdala ve hipokampus gibi limbik sistem bölgelerinin yapı ve fonksiyonları sorumlu tutulmaktadır.[17] Ayrıca serotonin, norepinefrin, dopamin gibi nörotransmitter sistemler ile stres ve glukokortikoid sistem de etkilidir.[18] Majör depresif bozukluk, özellikle hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aks disfonksiyonu ile ilişkilidir.[19] Gebelikte, plasentadan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol, hipotalamus ve ön hipofizdeki resöptörlerin azalmasına neden olmaktadır. Böylece negatif feed-back inhibisyon devreden çıkmakta ve HPA aksı hiperaktive olmaktadır.[20] Bu hiperaktivasyonun nöro-inflamasyon riskini arttırdığı ve majör depresif bozuklukla ilişkili yapısal değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir.[8,21] Gebelik sürecindeki hiperaktivasyonun ardından postpartum dönemde glukortikoidlerin yeniden normal düzeylerine dönmesi mood bozuklukarına karşı ilave hassasiyet yaratır.[8] Ayrıca, yapılan çalışmalarda kortizol ve CRH düzeylerinin artışı beyindeki hipokampus gibi kritik bölgelerin ebatında küçülme ile ilişkili bulunmuştur.[19] HPA aksındaki değişikliklere ek olarak, gonadal steroid seviyesindeki ani düşüş de postpartum başlangıçlı majör depresif bozukluk etiyolojisine katkı sağlamaktadır.[16]

Gebelik ve lohusalık döneminde majör depresyon tanısı güçtür. Belirgin semptomu olan hastalar psikiyatriye yönlendirilmelidir. Gebe ve lohusalarda majör depresyon semptomlarının değerlendirilmesi için anketler oluşturulmuştur.[22] Bu anketlerin tüm gebelere uygulanması gerektiğini savunanlar olduğu gibi[23], yalnızca riskli grupta olanlara yapılmasını önerenler de vardır.[24] Major depresyon öyküsü olanlar ve gebelikle ilişkili hastalıklar (preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi), fetal anamoli saptanması majör depresyon riskini arttıran durumlar olarak değerlendirilebilir.[2,8,21] Gebelik ve lohusalıkta depresyon taramasında en sık kullanılan anket Edinburgh Postnatal Depression Scale'dir (EPDS).[22] Gebelikte 15'in, postpartum dönemde 13'ün üzerindeki skorlar, hastanın majör depresif bozukluk yaşadığını göstermektedir ve psikiyatriye yönlendirilmesini gerektirir.[8,25] Anketler tarama yöntemleridir, skorların yüksek olduğu durumlarda psikiyatrik değerlendirme ile majör depresyon tanısı koyulur.

Gebelikte majör depresyon tedavi edilmez ise öz bakımda ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmekte ve en tehlikeli olarak da intihara eğilim ve ölüme yol açabilmektedir.[26] Gebelik dönemindeki depresyon, olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlar ile de ilişkilendirilmektedir.[26] Erken doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek ve preeklampsi riskleri artmaktadır.[27,28] Olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlar, majör depresyon gebeliğin geç ikinci veya erken üçüncü trimesterinde ortaya çıkarsa daha belirgin olmaktadır.[15] Depresif gebelerde yüksek oranda görülen artmış sigara kullanımı, alkol tüketimi ve yetersiz beslenme gibi olumsuz sağlık davranışları da olumsuz gebelik sonuçlarının ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır.[27] Majör depresyonlu annelerden doğan bebeklerin daha az olumlu yüz ve ses ifadeleri gösterdiği, bağlanma, uyku ve yeme sorunları yaşadığı ve yatıştırması zor bebekler oldukları bildirilmektedir.[13] Uzun dönem takiplerinde de duygusal, davranışsal ve bilişsel problemler ile depresyon sıklığının arttığı, duygusal instabiliteye daha meyilli oldukları ve psikiyatrik bakım gereksinimlerinin arttığı belirtilmektedir.[29,30] Depresyonun zamanında tanınması ve etkin tedavisi ile başta intihar olmak üzere olumsuz obsterik ve perinatal sonuçlar önlenebilmektedir.[26]

Gebelik ve postpartum dönemdeki major depresif bozukluğun tedavisi diğer dönemlerden farklı değildir ve başlıca iki yöntem uygulanmaktadır: psikoterapi ve farmakoterapi. Psikoterapide fetusa ilaç etkisi yoktur, etkindir ancak sonuçların görülmesi birkaç ayı bulabilir, ACOG tarafından hafif-orta depresif atakların tedavisinde ilk tercih edilmesi önerilen yaklaşımdır.[28] Hafif depresif atakta, başlangıç stratejisi olarak "gözlemle beklemek" de bir seçenektir. Ancak bu süreç 2 haftayı geçmemelidir ve depresif atakta gerileme olmazsa bu sürecin sonunda ilaç başlanmalıdır.[21] Ağır ve tekrarlayan majör depresyon durumlarında ise antidepresan ilaç tedavisi ve psikotorepinin bir arada kullanılması önerilmektedir.[31] Majör depresif bozuklukta optimal tedavi seçeneği, hastanın geçmiş klinik öyküsü, daha önce kullandığı ilaçlar, hastalığın mevcut durumu, hastanın ulaşabileceği kaynaklar, maddi durumu ve kullanma ihtimali olan ilaçların gebelikteki riskleri göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir. Majör depresyona psikotik semptomların veya intihar düşüncesinin eşlik etmesi halinde hasta acilen psikiyatriye yönlendirilmelidir.

Bilişsel davranışsal terapi (cognitive behavioral therapy-CBT), kişiler arası psikoterapi, antenatal ve postnatal sınıflar, grup psiko-eğitim ve yönlendirici olmayan danışmanlık gibi psikoterapi yöntemleri bulunmaktadır.[8] Hafif-orta depresyonun tedavisinde, bireysel psikoterapi yöntemleri (özellikle kişiler arası psikoterapi ve bilişsel davranışsal terapi) grup temelli terapi yöntemlerinden daha etkilidir.[32,33,34] Psikoterapinin dezavantajları tüm kliniklerde bulunmaması, dolayısıyla tüm hastalar için ulaşılabilir olmamasıdır. Başta mevsimsel afektif bozukluk olmak üzere, majör depresyon tedavisinde ışık terapisi de etkili olabilmektedir.[35]

Gebelikte ve postpartum dönemde majör depresif bozukluk için ilaç başlama kararı, "risk-yarar analizine" göre, tedavi edilmeyen depresyonun anne ve bebek üzerindeki olumsuz etkileri ile ilaç tedavisinin olası risk ve yan etkileri karşılaştırılarak verilmelidir. Tanı koyulduktan sonra tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli, tedavinin riskleri tartışılmalı, hasta ve ailesi karar verme sürecine dahil edilmelidir.[36] İdeal tedavi, gelişmekte olan fetus için riskleri minimumda tutarken hastanın gebelik süresince veya postpartum dönemde herhangi bir psikiyatrik semptom göstermemesini veya çok az semptom göstermesini sağlayan tedavidir. Kronik veya tekrarlayan majör depresyonu olan ve tedavi altında olan hastalarda, gebelikte de antidepresan ilaçlara devam edilmelidir.[37] Gebelikte farmakoterapi alması gereken hastalarda, ilaç rejiminin basit tutulması, etkin olan en düşük dozdan ilacın verilmesi, mümkün olduğunca çoklu ilaç tedavisi yerine monoterapinin tercih edilmesi ve mümkünse gebelik süresince ilaç değişikliği yapılmaması önerilmektedir.[38]

Etki mekanizmasına göre antidepresanlar monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve diğerleri (örneğin, bupropion) olarak sınıflandırılmaktadır. Orta-ağır antenatal ve postpartum depresyonun tedavisinde en sık kullanılan antidepresanlar SSRI'lardır, trisiklik antidepresanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri günlük pratikte nadiren kullanılmaktadır.[39] Trisiklik antidepresanların gebelikte kullanımı ile konjenital malformasyonlar ve fetusta gelişme geriliği arasında ilişki yoktur[28,40], ancak antikolinerjik, sedatif, hipotansif ve kardiyak yan etkileri fazladır ve doz aşımında ölüme neden olabileceği için öncelikli tercih edilen grup değildir.[41] SSRI'lar beyindeki serotonin sistemi üzerinde etkilerini gösterir, tedavinin ilk gününden itibaren sinaptik aralıktaki serotonin miktarlarını yükseltseler de antidepresan etki 2-3 hafta içinde başlar, maternal yan etkileri azdır.[32] İkinci ve üçüncü trimesterde SSRI kullanımında erken doğum ve düşük doğum ağırlığı risklerinde artış olduğu bildirilmektedir, ancak bu durumun hastalığın kendisinden veya ilaç kullanımından kaynaklandığı bilinmemektedir.[42,43,44] Gebeliğin geç döneminde SSRI kullanımında, yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) riskinin arttığı bildirilmektedir.[45] Doğuma yakın antidepresan kullanımı, geçici neonatal komplikasyonlara da yol açabilmektedir. İrritabilite, respiratuar distres, taşipne, hipoglisemi, ısı dengesizliği, zayıf ağlama, azalmış tonus, azalmış beslenme ve letarji ile karakterize, kendi kendini sınırlayan ve birkaç gün destek bakımla iyileşen bu tabloya postnatal adaptasyon sendromu veya yenidoğanın davranışsal sendromu adı verilmektedir.[46] Çekilme sendromuna veya ilaç toksisitesine bağlı gelişen bu tablo, SSRI kullanımı olan gebeliklerin %20-30'unda izlenmektedir.[26,46]

SSRI grubundan paroksetinin ilk trimesterde kullanımında kardiyak anomaliler (özellikle sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu) başta olmak üzere, nöral tüp defektleri (anensefali), kranyosinoztozis ve omfalosel gibi malformasyonların gelişme riskini hafif düzeyde arttığı için, FDA teratojenite kategorisi C'den D'ye alınmıştır.[47,48,49] Bu nedenle gebelikte paroksetin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.[50] Gebelikte SSRI'lardan fluoksetin, sertralin ve sitalopramın FDA kategorisi C'dir ve ilk seçenek ilaçlar olarak düşünülmelidir. SNRI grubunda ilaçlardan biri olan venlafaksin gebelikte kullanımının konjenital anomali riskini arttırmamaktadır.[51] Bupropion, yapısal ve kimyasal olarak diğer antidepresanlardan farklı yeni nesil bir maddedir; dopamin, norepinefrin ve serotoninin geri alımını zayıf bir şekilde inhibe eder.[52] Sigarayı bırakmada özellikle etkili bir maddedir; bu nedenle depresyon ve sigara kullanımının eşlik ettiği kadınlarda önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.[52] Gebelik kategorisi C'dir, gebelikte kullanımı düşünülebilir. Mirtazapin belirgin norepinefrin geri alım inhibitörü olarak etki eden, ancak serotonin üzerine etkisi belirsiz olan, bu sebeple SNRI/NRI sınıfında değerlendirilen yeni nesil bir antidepresandır. Organogenez sırasında mirtazapin maruziyeti majör malformasyon açısından risk artışı ile ilişkili değildir.[53,54] Trazodon ve nefazodon kullanımının majör malformasyon oranlarını arttırmadığı bildirlmektedir.[31,55]

Antidepresanlar sitokrom P450 tarafından metabolize edilmektedir ve gebelikte bu enzimin aktivitesi artar ve gebelikte antidepresan kullanan hastaların plazma ilaç konsantrasyonları, 20. gebelik haftasından terme doğru giderek azalır.[56] Gebelikte antidepresan ilaç kullananlarda, gebeliğin ikinci yarısında dozun kademeli olarak arttırılması gerekmektedir.[56] Fetus, doz arttırılması sırasında, annenin aldığı doza değil, ilacın maternal serum konsantrasyonuna maruz kalmaktadır, dolayısıyla doz arttırılması fetal etkinin artması anlamına gelmemektedir.[56]

Antidepresanlar, fetusa geçenden daha az miktarda anne sütüne de geçmektedir.[57] Bu durumda, hastaya tedavi verilmemesinin riskleri ile bebeğin ilaca maruz kalmasının riskleri karşılaştırılmalı, annenin tercihleri de göz önünde bulundurularak yaklaşım bireyselleştirilmelidir. SSRI'ların çoğunda anne sütüne geçiş düşük veya saptanamaz düzeydedir.[58] Fluoksetin ve sitalopram anne sütünde biraz daha yüksek oranda saptanmaktadır.[59] SSRI maruziyeti olan bebeklerin çoğunda belirgin bir olumsuz etki izlenmemektedir.[58] Antidepresanlara maruz kalan bebeklerde en sık görülen etkiler irritabilite, azalmış beslenme ve uyku bozuklukları gibi hafif belirtilerdir.[26] SSRI'lara benzer şekilde, venlafaksin, duloksetin gibi SNRI'lar ve bupropion, mirtazapin ve trazodon gibi antidepresanlar da anne sütünde minimal düzeyde saptanmakta ve bebeklerde olumsuz sonuçlara neden olmamaktadır.[26] Trisiklik antidepresanlar arasından nortriptilin ve imipramin anne sütünde saptanamaz seviyede düşük düzeylerdedir ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili değildir.[58] Ancak sedasyon etkisi yüksek ve yarılanma ömrü uzun olan doksepin bebekte sedasyon ve solunum depresyonuna yol açmaktadır, bu nedenle emziren annelerde kullanılması kontrendikedir.[26,58] Emzirme döneminin zaten kırılgan olan doğası da göz önünde bulundurulduğunda, bu dönemde antidepresan olarak daha önce denenmiş ve faydalı olduğu görülmüş antidepresanların kullanılması, etkisi bilinmeyen yeni ilaçların denenmemesi önerilmektedir.[26] Daha önce ilaç kullanmamış, postpartum depresyon nedeniyle yeni ilaç başlanacak

bir kadında ilk basamak tedavi olarak, anne sütüne geçişi saptanamayacak derecede düşük olan sertralin veya paroksetin kullanılmalıdır ve etkili olan en düşük dozla başlanmalıdır.[57,58]

Elektrokonvülzif tedavi (EKT) gebelikte majör depresif bozukluk veya bipolar bozukluk tedavisinde yüksek oranda etkili bir tedavi yöntemidir.[8] İşlem genel anestezi altında uygulanır ve hastada hafıza kaybı, olumsuz maternal etkiler ve neonatal sonuçlar gibi yan etkilere neden olabilir.[8] Fetusta en sık görülen komplikasyon geçici fetal bradiaritmidir ve hipoksiye bağlı geliştiği düşünülmektedir.[60,61] EKT uygulamasında en sık görülen maternal olumsuz durum ise uterin kontraksiyonların uyarılması ve preterm eylemdir. Bu tabloya konvülziyondan birkaç dakika sonra pik yapan oksitosin düzeyleri neden olmaktadır.[60] EKT sonrası kontraksiyonların başlaması halinde tokoliz uygulanabilir. İntahar eğilimi ve psikotik düşünceleri olan gebelerde EKT etkin bir yöntem olarak gerektiğinde kullanılabilir.[60,61]

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk veya manik-depresif bozukluk, normal, depresif ve öforik veya irritabl mood (mani veya daha hafif formunda hipomani) geçişleri ile karakterize, tekrarlayan, kronik bir hastalıktır.[5] Bipolar I ve bipolar II olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Bipolar I için tanı kriterleri, yaşam boyu en az 1 manik epizod varlığını içerir; bu manik epizod en az 1 hafta boyunca devam eden anormal ve yaygın, yüksek veya irritabl mood ile artmış enerji veya aktivite olarak tanımlanmaktadır.[5] Bipolar I bozuklukta majör depresif epizodlar tipik olsa da tanı için şart değildir. Bipolar II tanısı ise, majör depresyon ve yalnızca hipomanik epizodların varlığında koyulur. Hipomanik epizodlar, manik epizodla aynı semptomları kapsayan, ancak 1 haftadan kısa süre boyunca, ardışık olarak en az 4 gün boyunca devam eden ataklardır.[5] Bipolar bozukluğun her iki alt tipinde de tanı kriterlerinin karşılanması için şu ilave semptomlardan üçünün mevcut olması gerekmektedir: Grandiosite, azalmış uyku ihtiyacı, normalden daha konuşkan olma hali, fikir uçuşmaları/yarışan düşünceler, dikkat dağınıklığı, hedefe yönelik aktivitelerde artış veya acılı sonuçlar doğurabilecek yüksek riskli aktivitelere kolayca dahil olma.[5] Bipolar 1 bozukluk daha karmaşık yapılı ve daha ağır seyirli gibi görünse de, bipolar II bozuklukta epizodların sıklığı daha fazladır, diğer psikiyatrik bozuklukların eşlik etme oranı daha yüksektir ve tekrarlayan intihar teşebbüsleri daha sık görülür.[62] Hastalarda madde kullanımı ile bilişsel ve fonksiyonel bozukluklar yaygın olarak görülür, intihar ve ölüm oranları yüksektir.

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde, nöro-davranışsal sistemler, nöron devreleri ve nöroregülatuar mekanizmalardaki bozukluklar yer almaktadır. Nöroprotektif beyinden-türetilmiş (brain-derived) nörotropik faktör (BDNF) düzeylerinin azalması, inflamasyon ve oksidatif strese bağlı nörodejenerasyonun artması ve zaman içinde fizyolojik kompansatuar mekanizmaların başarısız olması hastalığın ilerleyişine katkıda bulunmaktadır.[63] Fazla sayıda mizaç bozukluğu atağı, erken travma öyküsü ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar kronik progresyon ile ilişkilidir.[64] Klinik çalışmalarda östrojen ve progesteronun BDNF düzeylerini arttırdığı, oksidatif stres ve inflamasyonu ise azalttığı gösterilmiştir, bu mekanizma hormonların en düşük seviyeye indiği postpartum dönemde nüks riskinin artma nedenini açıklamaktadır.[65]

Bipolar bozukluk, etnik köken, cinsiyet ve sosyoekonomik durum ayırt etmeksizin genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Ancak kadınlarda bipolar II bozukluk, bipolar I bozukluktan daha sık görülmektedir.[5,15] Ayrıca manik ve depresif semptomların bir arada bulunduğu mikst epizodlar da kadınlarda erkeklerden daha sık izlenmektedir.[66] Kadınlarda depresif semptomların görece baskın olması, başlangıç tablosunun sıklıkla depresif epizod biçiminde olması ve majör depresyona benzemesi, klinik pratikte bipolar bozukluğun kesin tanısını zorlaştırmakta ve sıklıkla tanıda gecikmeye neden olmaktadır.[62,66] Hastaların yanlışlıkla majör depresyon tanısı alması ve antimanik ilaç olmaksızın antidepresan tedavi başlanması, manik ve psikotik semptomların tetiklenmesi riskini taşımaktadır.[67]

Bipolar bozukluk için en sık kullanılan tarama yöntemi Mood Bozukluk Anketi'dir (Mood Disorder Questionnaire [MDQ]).[68] Gebelik ve postpartum dönemde bipolar bozukluğun en yaygın prezantasyonu depresif epizoddur ve depresyon bulguları olan bir hasta, bipolar bozukluk açısından da taranmazsa yanlışlıkla majör depresyon tanısı alabilir.[69] Bu nedenle Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası'nda (EPDS) depresif semptomları olan perinatal hastalara antidepresan tedavi başlanmadan önce MDQ veya bipolar bozukluk açısından tanısal değerlendirme yapılmalıdır.[70] Ayrıca depresyon, hipomani, psikoz, anksiyete bozukluğu veya madde kullanımı öyküsü olan ya da ailesinde bipolar bozukluk öyküsü olan hastalara da gebelikte tarama açısından anket yapılması önerilmektedir.[70] Hastanın intihar eğilimi veya psikotik bulguları varsa acilen psikiyatriye yönlendirilmesi gerekmektedir.

Kadınların çoğunlukla bipolar bozukluk tanısı aldığı 18-30 yaş aralığı, sıklıkla gebelik ve postpartum dönemleri yaşadıkları yıllara karşılık gelmektedir.[70] Bipolar bozukluğu olan kadınlar gebelik ve lohusalık döneminde, anne ve/veya bebekle ilgili sağlık sorunları ve gebelikte ilaç kullanımı açısından yönetimi zor hastalardır. Kadınlarda, yaşam boyu bipolar bozukluğun başlangıcı veya nüksleri açısından en riskli dönem gebelik ve postpartum ilk 1 yıldır.[71,72] Gebelikte semptomlar birden ortaya çıkabilir, özellikle postpartum dönemde psikotik semptomlar hastalığın ilk prezantasyon biçimi olabilir.[70] Postpartum psikoz, hızlı başlayan ciddi mood dalgalanmaları, deliryum benzeri belirgin bilişsel bozukluk, tuhaf davranışlar, uykusuzluk, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, sıradışı halüsinasyonlar (taktil veya olfaktor) ve içgörü kaybı ile kendini gösterir.[70] Postpartum psikoz, psikiyatrik bir acildir, hastaneye yatırılmayı ve akut psiko-farmakolojik tedaviyi gerektirir.[73] Bu hastalarda şiddetli postnatal depresyon epizodları da görülebilir ve semptomlar sinsi başlangıçlı olabilir.[73] Doğum sonrası, tüm bipolar bozukluk hastaları tekrarlayan mood epizodları ve postpartum psikoz açısından yüksek risk altındadırlar ve bu risk postpartum dönemin hemen ilk günlerinde en yüksek düzeydedir.[71,73] Postpartum dönem kadar belirgin olmamakla birlikte, proflaktik tedavinin bırakılması durumunda antenatal dönemde de nüks oranları yüksektir.[71] Ayrıca ilacı aniden kesmek ve antidepresan ilaç kullanmak da nüks oranlarını arttırmaktadır.[71] Bu epizodlar, tedavisiz bırakılması durumunda, kötü prenatal bakım, uykusuzluk, madde kullanımı, bebekle zayıf bağlar kurmak, bebeğe ilişkin obsesyonlar, halüsinasyonlar, intihar ve infantisid nedeniyle anne ve bebek açısından büyük risk taşımaktadır.[72] Semptomatik maternal bipolar bozukluk ile ilişkili fetal riskler mikrosefali, gebelik haftasına

göre büyük (LGA) bebekler, preterm doğum, prematürite, düşük Apgar skorları ve artmış yoğun bakım ihtiyacıdır.[65,74,75] Ayrıca ablasyo plasenta, plasenta previa, antepartum kanama ve preeklampsi de bipolar bozukluk varlığında daha sık görülmektedir.[65,76] Tedavi edilen bipolar hastalığı olan gebelerde de doğum indüksiyonu, sezaryen doğum ve preterm doğum oranları genel populasyona kıyasla yüksektir.[74] Ayrıca mikrosefali ve neonatal hipoglisemi oranları tedaviden bağımsız olarak bipolar bozukluğu olan gebelerde yüksektir, dolayısıyla bu durum hastalığın kendisinin de fetüs için teratojen olabileceğini düşündürmektedir.[74,77]

Gebelik ve laktasyonda tedavinin sürdürülmesi hayati önem taşısa da, bu süreçlerde teratojenite, neonatal komplikasyonlar, nörogelişimsel etkiler ve ilaç metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle farmakoterapinin yönetimi oldukça zordur.[70] Hastalığın riskleri göz önüne alınarak ilaç tedavisinin faydaları ile anne ve fetüs üzerindeki olası olumsuz etkileri karşılaştırılmalı ve "risk-yarar analizi" yapılarak tedavi kararı verilmelidir.[70] Hastalığı kronik seyir gösteren kadınlar gebelik sırasında yüksek olasılıkla semptomatik hale gelecektir, bu nedenle gebelikte tedaviye devam edilmesi veya düzenlenerek sürdürülmesi uygun olacaktır.[70] Hastalığın erken saptanarak hızla tedavi başlanması, nüks oranını azaltacak, ilaç uyumunu arttıracak ve daha iyi sonuç alınmasını sağlayacaktır. Bipolar bozukluğun asıl tedavisi ilaç idamesidir, psikoterapi ve eğitim ise kuvvetli tamamlayıcı faktörlerdir.[70] Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlar mood düzenleyiciler ve atipik antipsikotiklerdir. İlk basamak tedavi seçeneği olan mood düzenleyiciler lityum ile antiepileptik ilaçlar olan valproik asit, lamotrijin ve karbamazepindir.[65] Mood stabilizasyonunu kuvvetlendirmek için kullanılan atipik antipsikotikler ise aripiprazol, lurasidon, olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon olarak sıralanabilir.[65] Gebelikte sitokrom p450 enzim sistemi üzerinden artan hepatik metabolizma ve artan renal klirens gibi fizyolojik değişiklikler, mood düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin kan düzeylerini değiştirir ve gebelik ilerledikçe ilaçlara doz ayarlaması yapılması gerekir.[78] Tüm psikotrop ilaçların değişen oranlarda fetusa ve anne sütüne geçtiği düşünüldüğünde, etkin olan en düşük dozun seçilmesi, remisyon sağlamak için mümkün olan en az sayıda ilacın kullanılması ve pik serum konsantrasyonuna ulaşılmasını geciktirmek için günlük dozun bölünmesi dikkate alınması gereken önemli stratejilerdir.[78]

Gebelik ve postpartum dönemdeki etkinliği en iyi bilinen mood düzenleyici lityumdur; bipolar bozukluğun akut ve idame tedavisi için standart ilaçtır.[65] Lityum maruziyeti ile Ebstein anomalisi arasındaki ilişki ilk olarak 1974 yılında tanımlanmıştır.[79] Lityum kullananların bebeklerinde Ebstein anomalisi görülme sıklığının 1-2/1000 oranında olduğu ve genel popülasyonun 20-40 katı kadar yüksek olduğu bildirilmektedir.[70,80] Bu nedenle, lityum kullanımı olan gebelere 18-22 haftalarda fetal ekokardiyografi incelemesi önerilmektedir.[70,81] Lityum ile ilişkili en sık görülen perinatal komplikasyonlar ise gebelik haftasına göre büyük (LGA) bebekler ve yenidoğanda sedasyon, zayıf tonus ve siyanoz ile karakterize "gevşek bebek sendromudur".[80] Ayrıca neonatal hipotiroidizm, hiperbilürübinemi, kardiyak ritm bozuklukları ve nefrojenik diyabetes insipidusa neden olabildiği de bildirilmektedir.[80,82] Lityum kullanan annelerden doğan bebekler özellikle ilk 48 saat boyunca yakından takip edilmelidir. Lityum tedavisine başlanmadan önce, böbrek ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Serum ilaç düzeyleri gebelik boyunca

terapötik aralıkta tutulmalı ve aylık olarak serum seviyesi takip edilmelidir. Hiperemezis gravidarum veya ateşli hastalık gibi dehidratasyon yaratan durumların varlığında serum düzeyleri daha yakından izlenmelidir.[78] Gebelik ilerledikçe renal klirens artacağı için lityum dozunun da yükseltilmesi gerekecektir, bu nedenle ileri gebelik haftalarında ve preeklampsi gibi komplikasyonların varlığında lityum toksisitesi riski artacağı için son trimesterde haftalık serum lityum düzeyi ölçümü önerilmektedir.[70] Böbrek fonksiyonlarını bozan durumların varlığında lityumun kesilmesi gerekmektedir.[70] Lityum kullanan gebelerde doğum eylemi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalı, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve diğer nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.[70] Doğumdan hemen sonra renal klirens ve vücuttaki sıvı hacmi azalacağı için lityum dozu süratle %30-50 azaltılmalıdır.[70,78] Lityum düzeyleri terapötik aralıkta olan hastalarda doğumdan önce veya sonra ilacın kesilmesi önerilmez.[83] Emzirme döneminde de süte geçiş olacağı için, bebeklerde lityum düzeyleri ile tiroid ve böbrek fonksiyon testlerinin aralıklı olarak takip edilmesi önerilmektedir.[83]

Antiepileptik ilaçlardan valproik asit, özellikle diğer antiepileptiklerle karşılaştırıldığında, konjenital malformasyon ve bebekte nörogelişimsel gerilik oranlarında artışa neden olmaktadır.[70] Valproik asit, fetüs için en yüksek risk taşıyan antiepileptik ilaçtır; fetal kompartmanda yoğunlaşır ve umblikal korda maternal serumun iki katı düzeyine ulaşır.[84] İlk trimesterde valproik asit kullanımı, başta lumbar meningomiyelosel olmak üzere nöral tüp defektlerinin görülme sıklığını ve toplam konjenital malformasyon görülme oranlarını arttırmaktadır.[85] İlacın nöral tüp gelişimi üzerindeki etkisi, konsepsiyon sonrası ilk 17-30 günde en yüksek seviyededir.[80] Valproik asit dozunun yükseltilmesi malformasyon oranlarını da arttırmaktadır, ancak risk artışını kesin olarak belirleyen bir eşik değer bulunmamaktadır.[70] Gebelikte valproik asit kullanımına bağlı fasyal yarıklar, kardiyak defektler, ekstremite defektleri, hipospadias, basık burun kökü, küçük burun, uzun filtrum, ince üst dudak ve anormal kulaklar gibi özelliklerle anormal yüz görünümünü içeren "fetal valproat sendromu" tanımlanmıştır.[86] Ayrıca valproik asit kullanan annelerin bebeklerinde irritabilite, beslenme zorluğu ve anormal tonus gibi çekilme semptomlarının, nörogelişimsel problemler ile otizm veya otizm spektrum bozukluklarının daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir.[70,80,87] Bu risklerden dolayı, FDA, valproik asitin gebelikte epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisinde, diğer tedavi yöntemlerinin etkin veya kabul edilebilir olmadığı durumlarda kullanılmasını, ilk basamak ilaç olarak tercih edilmemesini ve valproik asit kullanan kadınların etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmasını önermektedir.[88] Gebelikte kullanılması gerektiğinde, günlük alınması gereken dozun parçalara bölünmesi, böylece yüksek pik düzeylere ulaşılmasının önüne geçilmesi ve terapötik etkinlik açısından hastanın yakından takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Genel olarak emzirme döneminde kullanılması uygundur, ancak bebekte anemi ve trombositopeni gelişebilme olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır.[67]

Karbamazepin de valproik asitten belirgin oranda daha düşük olsa da konjenital anomali riskinde artışa neden olur.[85] İlk trimesterde karbamazepin kullanımı, bebekte nöral tüp defektleri, yarık damak kranyofasyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği ile ilişkilidir.[80,81,85] Gebelikte karbamazepin kullanımının, yenidoğanda geçici hepatik toksisite ile ilişkili olabileceği

bildirilmektedir.[80] Karbamazepin, fetal K vitamini eksikliğine neden olarak neonatal kanamaya yol açabilir.[80] Doz ile ilişkili olarak, karbamazepin maruziyeti erken çocukluk döneminde verbal ve motor becerilerin gelişimini etkileyebilmektedir.[89] Ayrıca karbamazepinin oral kontraseptiflerin metabolizmasını arttırarak istenemeyen gebeliklere yol açabileceği unutulmamalıdır.[85] Gebelikte karbamazepinin, yalnızca diğer seçeneklere ulaşılamaması durumunda tercih edilmesi önerilmektedir.[80] Emzirme döneminde kullanılması sakıncalı değildir, ancak yine de tedbirli olunmalıdır.[67]

Lamotrijin, bipolar bozukluğun akut ve idame tedavisine kullanılan antiepileptik ajandır[90]. Gebelikte lamotrijin kullanımında, fetusta orofasyal kleft gibi konjenital malformasyonların gelişme oranı, genel popülasyonla benzerdir.[90] Fetal gelişim kısıtlılığı ve nörogelişimsel gerilik ile lamotrijin kullanımı arasında ilişki bulunmamaktadır.[91] Gebelikte lamotrijin tedavisine devam edilmesi nüks riskini belirgin biçimde azaltmaktadır.[92] İlacı bırakanlarda iki hafta içinde nüks gelişme olasılığı yüksektir.[92] Gebelik ilerledikçe artan östrojen seviyeleri glukuronidasyonun artmasına yol açar; bunun sonucunda ikinci ve üçüncü trimesterde prekonsepsiyonel döneme kıyasla lamotrijin klirensinde progresif bir artış izlenir.[92] Dolayısıyla hastaların çoğunda gebelik süresince doz ayarlaması yapılması ve gebelikten önce etkin olan serum lamotrijin konsantrasyonunun elde edilmesi gerekmektedir.[70,78] Doğum gerçekleştikten hemen sonra, lamotrijin klirensi azalır, serum düzeyleri artar ve bu artış pospartum ilk 2-3 hafta boyunca devam eder. Toksisiteden kaçınılması için dozun azaltılması gerekmektedir.[78] Lamotrijin süte geçişi olan bir antiepileptiktir, ancak emzirme sırasında olumsuz durumların gelişme oranı son derece düşüktür ve emzirme sırasında kullanımı desteklenmektedir.[91] Antiepileptik kullanan tüm kadınların, konsepsiyondan 1 ay önce başlanacak biçimde 4 mg/gün folik asit kullanmaları önerilmektedir.[70,77]

Olanzapin, risperidon, ketiapin, aripiprazol, ziprasidon, lurasidon ve klozapin bipolar bozukluk tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılan atipik (yeni-nesil) antipsikotiklerdir.[93] Bu ilaçlar şizofreni ve tedaviye dirençli majör depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır.[93] Atipik antipsikotikler, eski tipik antipsikotiklere kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etkilere (tardif diskinezi, tremor, rijidite, yavaşlamış hareketler ve distoni) yol açmaktadır. Ancak kilo alımı ve glukoz intoleransı gibi metabolik yan etkileri ciddi endişe konusudur.[93] Ketiapinin plasental geçişi olanzapin ve risperidondan daha düşüktür.[94] Ketiapin kullanımı, görece daha az fetal etki ve daha düşük metabolik yan etki ile sonuçlanmaktadır.[94] Bu nedenle ketiapin, gebelikte kullanılması en güvenli seçenek olarak kabul edilmektedir.[77,94] Olanzapin kullanımında kilo alımı, insülin direnci, gestasyonel diyabet ve preeklampsi oranları daha yüksek olduğu için, hastaların kan glukoz düzeyleri ve kan basınçları yakından takip edilmelidir.[80] Risperidon kullanımı ise daha yüksek hiperprolaktinemi riskiyle ilişkilidir ve gebelik düşünen kadınlarda tercih edilmemelidir.[70,73] Bu sebeplerle gebelik isteyen kadınlarda antipsikotik başlanması gerektiğinde, ilk basamak ilaç olarak ketiapinin düşünülmesi önerilmektedir; ancak klinik tabloya göre bu seçim değişkenlik gösterebilir.[70] Atipik antipsikotiklerin gebelikte kullanımında, septal defektler başta olmak üzere kardiyak malformasyonların ve diğer malformasyonların daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır.[95,96] Ancak kanıtların çoğu, antipsikotiklerin majör teratojen olmadığını göster-

mektedir.[67,97] Her bir ilacın olası etkileri her birey üzerinde değişken olabilmektedir. Atipik antipsikotiklerin gebelikte kullanımında gebelik kaybı veya ölü doğum oranları değişkenlik göstermezken, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum oranlarının arttığı bildirilmektedir.[70,96] Tüm antipsikotik ilaçlar, üçüncü trimesterde kullanıldığında, yenidoğanda ekstrapiramidal bulgular, tremor, anormal biçimde artmış veya azalmış kas tonusu, nefes alma ve beslenme güçlükler, sedasyon ve ajitasyon gibi çekilme sendromu semptomlarının gelişimine neden olabilmektedir.[98] Bu bulgular spontan olarak gerileyebilir veya ilave hastane bakımı gerektirebilir[70]. Antipsikotiklerin metabolizması gebelik süresince değişkenlik göstereceği için doz ayarlaması yapmak gereklidir.[78] Atipik antipsikotikler süte az da olsa geçmektedir, risk-yarar analizi yapılarak kullanımına karar verilmelidir ve eğer kullanılırsa bebek yakından takip edilmelidir.[67]

Bipolar bozuklukta antidepresanların kullanımı tartışmalıdır. Tek başına antidepresan kullanımının devam eden bipolar bozukluk olgularında, hızlı mood geçişlerine ve mikst epizodlara sebep olduğu bilinmektedir.[77] Antidepresan kullanımı, bipolar bozukluğun nüksü açısından önemli bir prediktör olarak görülmektedir.[71] Kullanımının faydaları risklerinin önüne geçmediği sürece, bipolar bozukluk tedavisinde tek başına antidepresan kullanılmamalıdır.[77]

Tedaviye dirençli akut mood epizodları olan, özellikle psikotik ve katatonik özellikleri olan veya şiddete ve intihara meyilli hastalarda EKT yüksek oranda etkin bir tedavi yönetimidir.[62] Gebelik sürecinde bipolar bozukluğun yönetiminde uygulanabilecek çeşitli stratejiler bulunmaktadır: doz değişikliği yapılarak veya yapılmadan tedaviye devam edilebilir, ilaçlar kesilebilir veya teratojenite riski daha düşük olan alternatif ilaçlara geçilebilir. Seçilecek yöntem, hastanın bireysel durumuna, hekimin ve hastanın tercihlerine, hastanın geçmiş öyküsüne ve daha önce kullanılmış tedavilere verdiği yanıta bağlıdır.[99] Tedaviye devam etme kararı alınırsa, etkin olan en düşük dozda monoterapi seçilmesi önerilmektedir.[71] Bipolar bozukluğu olan bir kadın gebelik nedeniyle veya gebe kalma arzusuyla kullandığı ilaçları bırakmayı arzu ederse, ilaç dozlarının aniden değil, kademeli olarak azaltılması önerilmektedir.[71] Postpartum dönem, bir kadının hayatında manik, depresif veya mikst epizod geçirme olasılığının en yüksek olduğu dönemdir. Bu nedenle, ilaçlara pospartum dönemde hızla yeniden başlanmalıdır.[66] Bu evrede, hastanın daha önce yanıt verdiği ilaçları kullanmaya devam etmesi, partnerin epizodların önlenmesi için erken semptomları gözlemlemesi ve bildirmesi konusunda eğitilmesi hayat önem taşımaktadır.

Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozuklukları, panik bozukluk, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif-kompülsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ve fobileri kapsamaktadır.[100] Her ne kadar DSM V'te obsesif kompülsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu anksiyete bozukluğu kategorisinden çıkartılsa da yaygın kullanımı nedeniyle bu hastalıkları da aynı başlık altında toplamayı uygun gördük. Anksiyete bozuklukları, en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardır, erişkin popülasyonun neredeyse üçte birinin (%28,8) yaşamlarının bir noktasında anksiyete bozukluğu yaşayacağı öngörülmektedir.[100] Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5 kat daha yüksektir.[101]

Gebelik ve doğum sonrası 1 yıl anksiyete bozukluklarının başlaması veya nüks etmesi açısından özellikle hassas bir dönemdir.[101] Prenatal dönemde anksiyete bozukluklarının prevalansı %13-21, postpartum dönemde ise %11-17 olarak bilinmektedir ve bir kişide aynı anda birden çok anksiyete bozukluğu izlenebilir.[100] Anksiyete bozukluğu tanısı için semptomların fonksiyonel bozulma yaratması gerekmektedir.[100] Gebelik ve postpartum dönemde anksiyete bozuklukla-rına sıklıkla majör depresyon da eşlik etmektedir.[102] Antenatal anksiyete bozuklukları, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skorları, postpartum anksiyete ve depresyon gibi olumsuz gebelik sonuçları, çocukta gelişimsel sorunlar, uyku problemleri ve bağlanma problemleri ile ilişkilidir.[29,101] Bu etkilerin altında yatan mekanizmanın, psikososyal stresin neden olduğu kortizol ve CRH düzeylerindeki artış ve sistemik inflamasyon olduğu düşünülmektedir.[101] Anksiyete bozukluklarının zamanında tanınması ve tedavi edilmesi maternal iyilik halini düzeltecek, olumsuz gebelik sonuçlarını ise azaltacaktır. Bu nedenle, gebelerin anksiyete açısından değerlendirilmesi ve gerekli görülen olgularda psikiyatrik danışma alınması önerilmektedir.[102]

Anksiyete bozukluklarının ortak özellikleri aşırı korku ve endişeye bağlı olarak davranışlarda ve psikososyal fonksiyonlarda bozulma yaratmalarıdır.[102] Anksiyete bozuklukları tedavi edilmediği takdirde kronik seyir gösterir, dış stresörlere yanıt olarak artabilir veya azalabilir. Gebelik ve postpartum dönemde en sık görülen tipleri panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğudur (YAB).[102] Panik bozukluk, yoğun bir huzursuzluk veya korkunun eşlik ettiği tekrarlayan, beklenmedik panik ataklar (5-15 dakika süren) ile karakterizedir.[5] Atakların 1 aydan uzun süre, düzenli olarak devam etmesi, ciddi distres ve davranış değişiklikleri yaratması panik bozukluk tanısı koydurur.[5] Terleme, titreme, nefes açlığı, boğulma hissi, göğüs ağrısı, bulantı, baş dönmesi, sersemlik, ölüm korkusu, kontrolü kaybetme korkusu, gerçekten kopma hissi gibi semptomlar eşlik edebilir.[10] Ataklar, anksiyete yaratması beklenmeyen durumlarda spontan olarak da gelişebilir. Panik bozukluk, %30-40 oranında agorafobiye neden olabilir, kişi halka açık alanlara çıkmaktan kaçınır, sosyal izolasyon geliştirebilir ve diğer kişilere bağımlı hale gelebilir.[103] Panik bozukluğun gebelikteki sıklığı ve seyri net olarak bilinmemektedir.[10] Hastalığın gebelikten önceki şiddeti, gebelik sırasındaki seyri hakkında fikir verebilir.[10] İlk kez gebelikte panik atakla başvuran hastalar, tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmelidir, hipertiroidizmde panik atak ve anksiyete semptomları görülebilir.[13] Gebelikte panik bozukluk, yardım arama davranışlarında artışa neden olur; hastalar daha sık perinatal kontrollere ve acil servis muayenelerine başvururlar. Postpartum dönemdeki panik bozuklukda ise suçluluk ve utanç duygusu ön plandadır, hastalar bebeğin bakımını üstlenebilecekleri konusunda özgüvenlerini kaybederler.[103] Yaygın anksiyete bozukluğu, pek çok konuda süregen aşırı endişe ile karakterizedir.[5] Endişe yaratan konular gerçekçidir, ancak endişe düzeyi normalin çok üzerindedir. Bu endişelerin kontrol altına alınması zordur ve kaslarda gerginlik, baş ağrısı, huzursuzluk, irritabilite, yorgunluk, bulantı, diyare, karın ağrısı uyku bozuklukları ve konsantrasyon güçlüğü yaratır.[102] Endişeler günlük hayatın %50'sinden fazlasını kapsıyorsa ve en az 6 ay boyunca devam ediyorsa YAB tanısı koyulur.[5]

Diğer anksiyete bozuklukları, obsesif-kompülsif bozukluk (OKB), posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) ve fobilerdir. OKB tekrarlayan, araya giren, istemsiz, rahatsız edici düşünceler

(obsesyonlar) ve bu düşüncelerin yarattığı distresi geçici olarak rahatlatmak için uygulanan tekrarlayan hareketler veya mental aktivitelerle (kompülsiyonlar) karakterizedir.[10] Rahatsız edici düşünceler, YAB'den farklı olarak gerçek üstü endişelere dayanmaktadır. OKB'nin gebelikteki sıklığı tam olarak bilinmemektedir[10]. Gebelik ve postpartum dönemde temalar sıklıkla, bebeğe zarar verme olasılığı ve kontaminasyon endişesine dayanmaktadır.[10] Semptomlar şiddetliyse, anneler bebeklerinden kaçınma tutumları ve yardım arayıcı davranışlar geliştirebilirler.[103] OKB'nin, genellikle postpartum dönemde kötüleştiği ve obsesyonların postpartum depresyonun sık karşılaşılan bir bileşeni olduğu kabul edilmektedir.[10,15] OKB, annelerin bebeklerine zarar verme düşünceleri taşıdıkları postpartum psikozdan ayırt edilmelidir; postpartum psikoz psikiyatrik bir acilken, OKB psikoterapi ve ilaç tedavisiyle ayaktan başarıyla yönetilebilir.[103] PTSB, yoğun korku veya çaresizlik hissi yaratan travmatik bir olay tecrübesinden sonra meydana gelmektedir.[10] Tekrarlayan, araya giren, strese sokan hatıralar veya hayaller ya da aynı tecrübeyi tekrar yaşama hissi travmayı takip etmektedir. Travma ile ilişkili uyaranlardan kaçınma durumu mevcuttur. Kadınlarda, travma yaratan olay çoğunlukla, kendilerine veya çocuklarına yönelik cinsel veya fiziksel istismardır.[10] Bazı olgularda, özellikle tecavüz sonrası oluşan gebeliklerde veya gebeliğin cinsel travmanın hatıralarını tetiklemesi durumunda, gebelik ya da doğum PTSB semptomlarının agrave olmasına yol açabilir.[10] Eylem ve doğum sırasında travmatik tecrübeleri olan kadınlarda, kendilerinin veya bebeklerinin ölebileceğini veya büyük tehlike altında olduğunu düşündükleri zaman PTSB gelişebilir veya daha önce var olan PTSB nüks edebilir. Tipik semptomlar, travmanın yeniden yaşanması (flashback biçiminde veya kabuslarla), kadın doğum muayenelerinden kaçınarak yetersiz prenatal bakım almak, diğer insanlara yabancılaşmak, bebekle güvensiz bağlar kurmak, bebek ağlaması gibi işaretlerden aşırı ve kolayca uyarılmaktır[103]. PTSB ve postpartum majör depresyon yüksek oranda bir arada bulunmaktadır.[104] Aşırı uyarılma ve uykusuzluk semptomlarının bir arada görüldüğü PTSB'da, özellikle majör depresyon da eşlik ediyorsa preterm eylem riskinin arttığı bilinmektedir.[104] Fobiler, belirli bir nesne veya duruma duyulan aşırı korkular olarak tanımlanmaktadır.[5] Toplum içinde konuşma veya yemek yeme ve sosyal ilişkilerde küçük düşme korkusu sosyal fobi olarak adlandırılır.[5] Doğumun kendisi de kimi zaman PTSB'nu tetikleyerek tokofobi olarak isimlendirilen gebelik korkusunun gelişmesine yol açabilir.[10] Bu kişiler, yaklaşmakta olan vajinal doğumdan ileri derecede korkmakta ve tekrarlayan biçimde sezaryen ile doğumu talep etmektedir. Bu durum için bilinen risk faktörleri, önceden mevcut olan psikiyatrik problemler, daha önce doğum nedeniyle psikiyatrik danışmanlık almış olmak, genel anlamda travmatik deneyimlerin varlığı, stresle başa çıkma becerilerinin zayıf olması, yüksek anksiyete skorları, zayıf sosyal destek ve depresif semptomlardır.[10] Bu kişilerde odaklanmış, kısa süreli psikoterapi ile vajinal doğum mümkün hale getirilebilir.

Anksiyete işlev kaybına neden olmaya başlarsa, tedavi başlanması uygundur.[13] Gebelikte panik bozukluğun ilk basamak tedavi seçeneği antidepresanlar ve gece sedasyonunun sağlanması, semptomların rahatlatılması için kullanılan, ancak fiziksel bağımlılık yaratma riski taşıyan benzodiazepinlerden oluşmaktadır.[13] Ayrıca, bilişsel davranışsal terapi, destekleyici psikoterapi, gevşeme teknikleri, uyku hijyeni ve diyet danışmanlığı gibi farmakolojik olmayan tedaviler de

etkilidir.[13] Yaygın anksiyete bozukluğu da panik bozukluk gibi çeşitli antidepresan ilaçlara ve bilişsel davranışsal terapiye başarıyla yanıt vermektedir.[103] Kullanılacak antidepresanın tercihi, hastanın antidepresan kullanımına ilişkin geçmişteki öyküsüne, güvenlik profiline ve yan etki profiline göre bireyselleştirilmelidir.[103] Panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğunda, anksiyete semptomlarının artmasını engellemek için, majör depresyon tedavisinde kullanılan SSRI'lar, daha düşük dozdan başlanarak kullanılmaktadır.[103] Antenatal dönemde, güvenlik profilinden ötürü SSRI'lar özellikle tercih edilmektedir; ancak SSRI'lara yanıt alınamz ise SNRI'lar kullanılabilir.[103] Panik bozukluğu olan gebelerin trisiklik antidepresanlardan imipramine %75 oranında yanıt verdiği ve bu nedenle SSRI'ların etkili olmadığı hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceği bildirilmektedir.[105] Şiddetli panik bozukluk veya YAB semptomları olan hastaların geçici bir süre benzodiazepin kullanması gerekebilir.[103] Panik atakları ve anksiyete semptomlarını iyileştirmede etkindir; ancak merkezi sinir sistemi depresyonu ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kullanım süresi kısa tutulmalıdır.[13] İlk trimesterde benzodiazepin kullanımında konjenital malformasyon riskinin arttığı düşünülse de mutlak risk %1 ile oldukça düşük kabul edilmektedir.[106] Benzodiazepin maruziyetinde sezaryen doğum, düşük doğum ağırlığı ve neonatal ventilasyon desteği oranları artmaktadır.[106] Benzodiazepinlerin terme yakın kullanılması, yenidoğanda gevşek bebek sendromu, zayıf tonus, letarji, hipertoni, hiperrefleksi, tremor, hipotermi ve düşük Apgar skorları gibi çekilme semptomlarına yol açabilir.[103] Benzodiazepinler süte, az miktarda da olsa, geçmektedir, ancak emzirirken kullanımı kontrendike değildir, bebekler sedasyon açısından yakından takip edilmelidir.[103] Gebelikte ve postpartum dönemde OKB tedavisi, panik bozukluk ve YAB'dan farklı olarak, majör depresyon tedavisinde kullanılandan daha yüksek dozlarda SSRI kullanılmasını gerektirmektedir.[103] SSRI tercihi, daha önceki ilaç etkinliği öyküsüne dayandırılmalıdır veya yeni başlangıçlı OKB'de ailedeki ilaç etkinliği öyküsüne ve emzirme planlarına göre belirlenmelidir.[103] Sertralin, anne sütündeki konsantrasyonu çok düşük izlendiği ve OKB tedavisinde etkili bir ajan olduğu için, daha önce ilaç kullanmamış hastada ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır.[107] Fluoksetin de OKB tedavisinde etkilidir ancak fluoksetinin çok yüksek dozları anne sütü alan bebekte kolik, zayıf uyku gibi yan etkilere neden olabilir.[103] PTSB'da antidepresanların etkinliği sınırlıdır, ancak travmaya odaklı psikoterapi ile paroksetin dışındaki SSRI'lardan birinin kombinasyonu PTSB semptomlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.[103] Benzer şekilde, sosyal fobi tedavisinde de ilk seçenek ilaç olarak SSRI'lar ve yanında bilişsel davranışsal terapi kullanılabilir.[103] Spesifik fobilerde ise, ilaç tedavisinden ziyade odaklanmış desensitizasyon terapisi kullanılmaktadır.

Yeme Bozuklukları

Yeme bozuklukları, primer olarak üreme çağındaki kadınları etkileyen mental bozukluklardır.[108] Anoreksiya nervosa (AN), bulimia nervosa (BM) ve tıkınırcasına yeme bozukluğu (binge eating disorder [BED]) bu grup içinde yer alır ve yaşam boyu sıklıkları sırasıyla %0,9, %1,5 ve %3,5 olarak tahmin edilmektedir.[108] Anoreksiya nervosa (AN), normal vücut ağırlığını koruyamama (BMI <17,5), kilo alma korkusu, vücut algısında bozulma, bireyin kendisini değerlendirmesin-

de vücut ağırlığı ve şeklinin aşırı etkisi olması olarak tanımlanmaktadır.[5] Bu kadınlarda sıklıkla amenore izlenir ve fertilite etkilenir, ancak hastalığın aktif fazı geçtikten sonra, nadiren de aktif faz sırasında gebelik oluşabilir.[109] Hastalığın seyri değişkendir; remisyonlar görülebilir, hafif semptomlarla devam edebilir, dalgalı veya kronik bir seyir gösterebilir.[109] Bulimia nervosa (BN), tekrarlayan tıkınırcasına yeme epizodları ve kilo alımını engellemek için yapılan hareketler (uyarılmış kusma, laksatif, diüretik veya diğer ilaçların kullanımı, aşırı egzersiz, uzun süre aç kalmak) ile karakterizedir.[5] Tıkınırcasına yeme epizodlarında kontrol kaybı ve genel olarak vücut imajından tatminsizlik söz konusudur.[5] Tanı için, bu yoğun yeme epizodları ve konpansatuar davranışların en az 3 ay boyunca devam etmesi gerekmektedir.[5] AN hastalarından farklı olarak, BN hastalarının vücut ağırlığı genellikle normal aralıkta veya normalin üzerindedir ve dolayısıyla amenore ya da menstrüel düzensizliklerle daha az karşılaşılır.[110] Hastalığın seyri değişkendir, aralıklarla nüks edebilir, remisyona girebilir, kronik hale gelebilir. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (BED), daha yaygın olarak görülür ve BN'den yeme epizodlarını takiben kompansatuar davranışların görülmemesiyle ayrılır. Hastaların ciddi bir kısmı obezdir ve obezite ile ilişkili problemleri mevcuttur.[5,111] Yeme bozukluklarının etiyolojisinde, toplumsal güzellik ve zayıflık algısı, mükemmeliyetçi aileler, genetik yatkınlık, özbenlik algısı düşük bireyler, saplantılı olmak, duygusal instabilite, kronik hastalıklar gibi pek çok faktör rol oynamaktadır Nörotransmitterlerin, nöropeptidlerin ve endokrin faktörlerin disregülasyonu da tabloya katkı sağlamaktadır.[112] Bu hastalar çoğunlukla yeme bozuklukları olduğunun farkında değillerdir, düzensiz menstrüel sikluslar veya amenore, nonspesifik gastrointestinal yakınmalar, yorgunluk ya da yaygın anksiyete bozukluğu, OKB ve PTSB gibi psikiyatrik hastalıkları nedeniyle hekime başvururlar.[112,113] AN hastalarında kardiyak ritm bozuklukları ve osteopeni görülebilir, ancak bu tablolar çoğunlukla beslenme dengesinin sağlanmasıyla düzelir.[112]

Gebelik ve emzirme dönemlerinde, kadınların besinsel ihtiyaçları değişkenlik göstermektedir ve büyüyen fetusun veya çocuğun gelişimini desteklemek için sağlıklı beslenme gerekliliği, yemek bozukluğu olan kadınları belirgin ölçüde etkilemektedir.[3] Yeme bozukluğu olan bazı kadınların semptomları, fetusun sağlığını koruma motivasyonuyla gebelikte geçici veya kalıcı olarak düzelme göstermektedir. Öte yandan, bazı kadınlarda gebelik, vücut algısı ile ilgili kaygıları ve olumsuz yeme alışkanlıklarını aktive eden bir stimulus olabilmekte ve eşiğin altında yeme bozukluğu semptomları olan bir kadını belirgin yeme bozukluğu olan bir hasta konumuna getirebilmektedir.[3] Geçirilmiş veya aktif yeme bozukluğu olan bir gebe, multidisipliner bir yaklaşımla, kadın doğum uzmanı, psikiyatrist ve beslenme uzmanı tarafından yönetilmelidir.[3]

Maternal yeme bozuklukları, fetusta düşük doğum ağırlığı, gelişme kısıtlılığı, mikrosefali, düşük Apgar skorları, artmış gebelik kaybı ve preterm doğum oranları, sezaryen doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.[109,114,115] Ayrıca aktif veya geçirilmiş maternal yeme bozukluklarının tüm tipleri, gebelik boyunca hiperemezis gravidarum riskini arttırmaktadır.[116] BED tipi yeme bozukluğu olan gebelerin LGA bebek doğurma olasılığı daha yüksektir.[108] Maternal AN'nın ise fetal distres ve ölü doğum oranlarını arttırdığı bilinmektedir.[108,117] Gebelikte yeme bozukluğu olanlar pospartum dönemde daha yüksek oranda anksiyete ve majör depresyon semptomları tarif-

lemektedir.[118] Ayrıca, gebelik sonrası dönemde gebelikte alınan kiloları verme kaygısı yeme bozukluklarının nüks etme olasılığını arttırmaktadır.[112] O yüzden bu hastaların postpartum dönemde de multidisipliner ekip tarafından yönetiminin devam ettirilmesi gerekmektedir. Yeme bozukluğu olan kadınlar daha sık emzirme ve çocukla bağ kurma sorunları yaşamaktadırlar.[112] Yeme bozukluğu olan gebelerin bebekleri yaşamın ilk yılında daha yavaş büyümektedir, bu çocuklarda erişkin hayata giderken daha yüksek leptin direnci ile diyete bağlı obezite görülmektedir.[112]

Yeme bozukluğu olan hastalarda tedavinin hedefleri sağlıklı yeme alışkanlıklarının oluşturulması, besin alımının ve kilo kontrolünün stabilize edimesi, kilo ile ilgili düşüncelerin düzeltilmesi ve psikoterapi yoluyla mükemmeliyetçilik, mood dengesizliği, düşük özgüven gibi konulara odaklanarak başa çıkma tekniklerinin geliştirilmesi ve depresyon ile anskiyete semptomlarının giderilmesidir.[115] AN hastalarında elektrolit dengesizliği, depresyon, intihar düşünceleri varlığında veya ayaktan tedavinin başarısız olması durumunda hastaneye yatış gerekebilir. AN'nın esas tedavisi psikoterapidir, farmakolojik tedavilerin etkili olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır, gebelik durumunda mutlaka multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.[112,115] AN hastalarında eşlik eden depresyon ve anksiyete semptomları genellikle kilo alımı ile düzelir. Bu semptomlar için veya tek başına psikoterapi etkili olmadığı zaman psikotrop ilaçlar verilebilir, ancak etkinliği ispatlanmamıştır.[108] BN tedavisinde de psikoterapi (özellikle bilişsel davranışsal terapi) ilk basamak tedavidir. AN'dan farklı olarak, BN tedavisinde fluoksetinin etkinliğinin yüksek olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır.[108,112] BN'da bilişsel davranışsal terapi ve fluoksetin kombinasyonu ile yüksek oranda semptom kontrolü sağlanmaktadır. BED'da da, BN'da olduğu gibi antidepresanlar etkili bulunmaktadır.[108]

Psikotik Bozukluklar

Şizofreni

Şizofreni genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen, bilişsel ve algısal fonksiyonlarda belirgin bozulma, duygusal küntlük, düşünce ve soyutlamada bozukluk, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ile karakterize ciddi bir ruhsal bozukluktur.[119] Patogenezinde, dopamin yolaklarının etkilenmesi ile birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir.[120] Çevresel faktörler arasında, doğum zamanı ve yeri, mevsimsel etkiler, enfeksiyon hastalıkları, gebelik ve doğum sırasında gerçekleşen komplikasyonlar, madde kullanımı ve stres bulunmaktadır.[120] Şizofreninin yüksek oranda kalıtsal özellikler gösterdiği bilinmektedir.[121] Hastalığın seyri kişiler arasında büyük farklılıklar göstermektedir, bazı hastalarda hastalık tedavi ile belirgin şekilde kontrol altına alınsa da, bir grup hastada hafif veya yoğun semptomlar ataklar halinde sıkça tekrar etmekte ve kişiyi kendi kendine bakamaz hale getirmektedir.[121] Hastalığın anahtar bulguları halüsinasyon ve delüzyon gibi psikotik semptomlardır (pozitif semptomlar olarak adlandırılır), buna sıklıkla duygusal küntleşme gibi afektif bozukluklar, az konuşma, zevk alamama (negatif semptomlar olarak adlandırılır) ve ciddi sosyal beceri kayıpları eşlik eder.[37] Mood bozukluklarına bazen halüsinasyon ve hezeyan eşlik etse dahi, hastalık ataklar şeklinde kendini gösterir. Oysa

şizofrenide bu semptomlar ısrarcıdır.[37] Hastaların %10 kadarında intihar girişimi bulunduğu, özbakım ve hijyen azaldığı, beslenme bozukluğu olduğu, aşırı sigara kullanımı olduğu için mortalitesi yüksektir.[10] Hastalığın klinik tablolarının cinsiyetler arasında değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. Erkeklerde negatif semptomlar, daha ciddi fonksiyon kayıpları ve daha erken başlangıç yaşı ön plandayken, kadınlarda işitsel halüsinasyonların baskın olduğu ve paranoya, deprese mood, obsesyonel düşünce ve davranışlar ile cinsel yönden uygunsuz davranışlar daha sık görülmektedir.[10] Hastaların çoğu, kadınların üreme çağı olan 15-30 yaş arasında tanı almaktadır. Gebelikte şizofreni insidansı bilinmemektedir.[10] Gebeliğin şizofreninin seyrine etkileri konusunda da veriler çelişkilidir; bazı kadınlarda semptomlar düzelme gösterse de ciddi bir kısmında hastalığın kötüleştiği bilinmektedir.[13] Psikozların nüksü açısından en hassas dönem, doğum sonrası ilk 3 aydır ve özellikle postpartum ilk ayda şizofreni benzeri psikotik tabloların nüks riski en yüksek düzeydedir.[3,4] Gebelik ve postpartum dönemde alevlenen psikozun hem anne hem bebek için yıkıcı sonuçları olabileceği için, gebelikte farmakoterapinin devam ettirilmesi, dozda azaltma yapılmaması son derece önemlidir.[10] Şizofreni hastası gebelerde, eşlik eden kötü prenatal bakım, sigara ve madde kullanımının da katkısıyla, plasenta dekolmanı, antepartum kanama gibi obstetrik komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir.[76] Ayrıca, gebelikte şizofreni ölü doğum, prematürite, SGA bebekler gibi olumsuz neonatal sonuçlar ve sezaryen oranlarında artış ile de ilişkilidir.[3]

Gebelikte şizofreninin tedavisinde kullanılacak ilaç, semptomlarda en fazla gerilemeyi en az yan etkiyle sağlayacak antipsikotik ajan olmalıdır.[10] Antipsikotikler tipik (1. Jenerasyon) ve daha az ekstrapiramidal yan etkiye sahip olan atipik ajanlar (2. Jenerasyon) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Tipik antipsikotiklerden klorpromazin, haloperidol ve perfenazin, majör konjenital malformasyon riskini arttırmadığı için büyük ilgi görmüştür, ancak son trimesterde kullanımlarının yenidoğanın motor fonksiyonlarında zayıflama ile sonuçlandığı bilinmektedir.[10] Tipik ajanlardan perfenazin, yeni bileşikler kadar iyi tolere edilmektedir ve onlar kadar etkilidir.[123] Atipik antipsikotikler psikozların tedavisinde giderek daha çok tercih edilir olmuştur. Olanzapin kullananlarda ilacı bırakma ve hastaneye yatış oranları en düşükken, kilo alma ve birçok metabolik yan etkinin görülme oranı yüksektir.[123] Atipik antipsikotikerle ilişkili kilo alımı, metabolik etkiler ve gestasyonel diyabet, fetusta makrozomi, hipoglisemi, omuz distosisi ve beraberinde doğum yaralanmalarının görülme riskini arttırmaktadır.[123] Ölü doğum, prematürite ve majör malformasyon oranlarında da artış görülmemektedir.[124] Risperidon hiperprolaktinemi ve motor yan etkilerle ilişkili olabilir, neonatal adaptasyon sorunları izlenebilir.[123] Ketiapin, in utero maruziyette yenidoğanda en az yan etkiyle ilişkili olan ve bu nedenle öncelikli tercih edilen antipsikotiklerdendir.[125] Risk-yarar analizi yapılarak tipik antipsikotiklerden perfenazin veya kilo üzerine daha az etkisi olan atipik antipsikotikler (aripiprazol ve ziprasidon) tercih edilebilir.[125] Öncelikle dikkate alınması gereken nokta, anne ve bebeğin iyilik hali için psikotik bozukluğun kontrole alınması gerektiğidir. Bu amaçla, hastalığın riskleri ile ilacın olası yan etkileri değerlendirilerek tedavi planı her hasta için bireyselleştirilmelidir. Gebelikte akut psikoz, psikiyatrik bir acildir, hastaneye yatış ve farmakoterapi ile tedavi edilmesi zorunludur.[13] Psikotik depresyon tablosunda ise EKT düşünülebilir.[13]

Postpartum Psikoz

Postpartum psikoz 1000 doğumda 1 görülen bir durumdur ve postpartum psikiyatrik hastalıkların en ciddi tipidir.[126] Önceden mevcut olan bipolar bozukluk en büyük risk faktörüdür.[126] Bipolar bozukluğu veya şizofreni öyküsü olan hastaların, postpartum dönemde psikoz geçirme olasılığı %50'nin üzerindedir.[93] Bu grupta da, bipolar bozukluğu olup, başta lityum olmak üzere mood düzenleyici tedavisini bırakmış olanlar özellikle postpartum psikoz açısından risk altındadırlar.[93] Daha önce 1 kez postpartum psikoz geçiren kadınların 2/3'sinin sonraki doğumlarda bunu tekrar yaşayacağı düşünülmektedir.[37] Bipolar bozukluğu olan tüm hastalar ve postpartum psikoz öyküsü olan tüm kadınlar, doğum sonrası psikoz işareti olabilecek semptomlar açısından takip edilmelidir. Sıklıkla postpartum ilk 2 hafta içinde semptomlar başlar, hastalarda paranoid, grandioz, tuhaf delüzyonlar, görsel ve işitsel halüsinasyonlar gelişir ve buna hipomani de dahil olmak üzere mood düzensizliği, uykusuzluk ile şaşkınlık hali eşlik eder.[127] Postpartum psikozu olan 1000 kadının 2'si intihar etmektedir, bu yüzden intihar düşünceleri mutlaka sorgulanmalıdır.[32] Başkasını öldürme düşünceleri bundan çok daha nadirdir.[32,127] Bu hastaların anne ve bebeğin korunması için hızla hastaneye yatışı gerekir. Depresyon süreci uzunca bir süre devam etse de tedaviyle hastaların çoğu 2 ay içerisinde klinik açıdan iyileşir.[126] Bipolar bozukluğu olan hastalarda gebelik süresince ilaç kullanımına devam edilmesi postpartum psikozun önlenmesinde etkilidir. İzole postpartum psikoz öyküsü olan kadınlarda ise, doğumdan hemen sonra profilaktik olarak lityum başlanması nükslerin önlenmesinde büyük oranda başarılıdır.[128] Postpartum psikozda semptomların giderilmesinde akut farmakoterapi esastır. Tedavi seçenekleri, atipik antipsikotik ajanlar ve mood düzenleyiciler veya lityum ya da antiepileptik ilaçlar gibi antimanik ajanlardır.[93] Monoterapi tercih edilse de semptom kontrolü veya hastalık remisyonu için birden fazla ilaç kombinasyon biçiminde kullanılabilir.[93] Çeşitli ilaç tedavilerinden fayda göremeyen, ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen, ilacın etki etmesi için bekleyecek süresi olmayan, kendisinin ve bebeğinin güvenliği ve iyilik hali için hızla tedavi edilmesi gereken hastalarda EKT ideal tedavi yöntemidir.[93]

Kaynaklar

1- Coble PA, Reynolds CF, Kupfer DJ et al. (1994) Childbearing in women with and without a history of affective disorder. I. Psychiatric symptomatology. Compr Psychiatry, 35:205-14

2- Muzik M, Hamilton S (2012) Psychiatric illness during pregnancy. Current psychiatry. 11:23-32.

3- Leight K, Fitelson EM, Weston CA et al. (2010) Childbirth and mental disorders. Int Rev Psychiatry, 22:453-471.

4- Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB et al.(2006) New parents and mental disorders. A population-based register study. JAMA, 296:2582–2589.

5- American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing,

6- Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K et al.(2008) Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. Arch Gen Psychiatry, 65:805-815

7- Cook CA, Flick LH, Homan SM et al.(2010) Psychiatric disorders and treatment in low-income pregnant women. J Womens Health,19(7):1251-62

8- Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. (2011)Diagnosis, pathophysiology and management of mood disorders in pregnant women. Obstet Gynecol, 117:961-77

9- Weissman MM, Olfson M.(1995) Depression in women: implications for health care research. Science., 269:799-801

10- Levey L, Ragan K, Hower-Hartley A et al.(2004) Psychiatric disorders in pregnancy. Neurol Clin, 22:863-93

11-Evans J, Heron J, Francomb H et al.(2001) Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. BMJ, 323:257-60

12-Affonso DD, Lovett S, Paul SM et al.(1990) A standardized interview that differentiates pregnancy and postpartum symptoms from perinatal clinical depression. Birth, 17:121-30

13- Carter, D., & Kostaras, X. (2005). Psychiatric disorders in pregnancy. British Columbia Medical Journal, 47:96–99.

14-Melville JL, Gavin A, Guo Yuqing et al.(2010) Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample. Obstet Gynecol, 116:1064-1070.

15- Van Mullem C, Tillett J (2009) Psychiatric disorders in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs, 23:124-30

16- Bloch M,Schmidt PJ, Danaceau M et al.(2000) Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. Am J Psychiatry, 157:924-30

17- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A et al.(2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. J Affect Disord, 117:1-17

18- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med,358:55-68

19- Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al.(2011) Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 35:722-729

20- Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW (1998) Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med, 129:229-240

21- Otte C, Gold SM, Penninx BW et al (2016) Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers, 2:16065.

22- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R (1987) Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. BJP, 150:782-786

23.-Reynolds CF 3rd, Frank E (2016) US Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Depression in Adults: Not Good Enough. JAMA Psychiatry, 73:189-90

24- Thombs BD, Arthurs E, Coronado-Montoya S et al (2014) Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review. J Psychosom Res, 76:433-36

25- Matthey S, Henshaw C, Elliott S et al.(2006) Variability in use of cut-off scores and formats on the Edinburgh Postnatal Depression Scale – implications for clinical and research practice. Arch Womens Ment Health, 9:309–315

26- Becker M, Weinberger T, Chandy A et al.(2016) Depression during pregnancy and postpartum. Curr Psychiatry Rep, 18:32

27- Szegda K, Markenson G, Bertone-Johnson ER et al (2014) Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med, 27:960-967

28- Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE et al.(2009) The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, 114:703-13

29- Glover V (2014) Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. Best Pract Res Clin Obstet Gyn, 28:25-35

30- Lyons-Ruth K, Wolfe R, Lyubchik A (2000) Depression and parenting of younf children: making the case for early preventive mental health services. Harv Rev Psychiatry, 8:148-53.

31- Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP (2013) Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. Acta Psychiatr Scand, 127:94–114

32- Tam WH, Chung T (2007) Psychosomatic disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 19:126-132

33- O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL et al.(2000) Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Arch Gen Psychiatry, 57:1039-45

34- Mulcahy R, Reay RE, Wilkinson RB et al. A randomised control trial for the effectiveness of group interpersonal psychotherapy for postnatal depression. Arch Womens Ment Health, 213:125-139

35- Oren DA, Wisner KL, Spinelli M et al.(2002) An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. Am J Psychiatry, 159:666-669

36- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES et al.(2000) Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. Am J Psychiatry, 157:1933-1940

37- Paschetta E, Berrisford G, Coccia F et al. (2014)Perinatal psychiatric disorders: an overview. Am J Obstet Gynecol, 210:501-509

38- ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics.(2008) ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol, 111:1001-1020

39- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA et al.(2011) Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. J Clin Pharmacol, 51:264-70.

40- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL (2002) Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry,159:2055-2061.

41- Smith B, Dubovsky SL.(2001) Pharmacotherapy of mood disorders and psychosis in pre- and postnatal women. Expert Opin Pharmacother, 18:1703-1719

42- Suri R, Altshuler L, Hellemann G et al.(2007) Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. Am J Psychiatry, 164:1206-1213

43- Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J et al. (2014)Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 9:e92778.

44- Huang H, Coleman S, Bridge JA et al. (2014)A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. Gen Hosp Psychiatry, 36:13-8.

45- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al.(2014) Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. BMJ, 348:f6932.

46- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J et al.(2005) Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. JAMA, 293:2372-83

47- Wurst KE, Poole C, Ephross SA et al.(2010) First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 88:159-70.

48- Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J et al.(2014) Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. N Engl J Med, 370:2397-407

49- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA et al.(2007) Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med, 356:2684-92

50- Association AP.(2010) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder: American Psychiatric Association

51- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M et al.(2001) Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. Am J Psychiatry, 158:1728–1730

52- Cole JA, Modell JG, Haight BR et al.(2007) Bupropion in pregnancy ant the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 16:474-484

53- Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al.(2006) Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. J Clin Psychiatry, 67:1280–1284

54- Lennestål R, Källén B. (2007) Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol. 27:607-13

55- Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S et al.(2003) A multicenter prospective controlled strudy to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry, 48:106–110

56- Ray S, Stowe ZN.(2014) The use of antidepressant medication in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gyn, 28:71-83

57- Orsolini L, Bellantuono C.(2015) Serotonin reuptake inhibitors and breatfeeding: a systematic review. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 30:4-20

58- Lanza di Scalea T, Wisner KL.(2009) Antidepressant medication use during breastfeeding. Clin Obstet Gynecol, 52:483-97.

59- Field T.(2008) Breastfeeding and antidepressants. Infant Behav Dev, 31:481-7

60- Anderson EL, Reti IM. (2009) ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941-2007. Psychosom Med, 71:235-42

61-Burrell-Ward H, Fromson JA, Cooper JJ et al. (2018) Recommendations fort he use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. Arch Womens Ment Health, 21:715-722

62-Grande I, Berk M, Birmaher B et al. (2016) Bipolar disorder. Lancet, 387:1561-1572

63-da Costa SC, Passos IC, Lowri C et al. (2016) Refractory bipolar disorder and neuroprogression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 70:103-10

64-Passos IC, Mwangi B, Vieta E et al. (2016) Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand, 134:91-103

65-Scrandis DA. (2017) Bipolar disorder in pregnancy: a review of pregnancy outcomes. J Midwifery Womens Health, 62:673-683

66-Miller LJ, Ghadiali NY, Larusso EM et al. (2015) Bipolar disorder in women. Health Care Women Int, 36:475-98

67-Wald MF, Muzyk AJ, Clark D. (2016) Bipolar depression. Psychiatr Clin N Am, 39:57–74

68-SharmaV, Xie B. (2011) Screening for postpartum bipolar disorder: Validation of the mood disorder questionnaire. J Affect Disord, 131:408-11

69-Chessick CA, Dimidjian S. (2010) Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Arch Womens Ment Health, 13:233-248

70-Khan SJ, Fersh ME, Ernst C et al. (2016) Bipolar disorder in pregnancy and postpartum: principles of management. Curr Psychiatry Rep, 18:13

71-Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ et al. (2007) Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. Am J Psychiatry, 164:1817-1824

72-Jones I, Chandra PS, Dazzan P et al. (2014) Bipolar disorder, affective psychosis and schizophrenia in pregnancy and the postpartum period. Lancet, 384:1789-99

73-Jones CS, Jones I. (2017) Pharmacological management of bipolar disorder in pregnancy. CNS Drugs, 31:737-745

74-Boden R, Lundgren M, Brandt L et al. (2012) Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. BMJ, 345:e7085

75-Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. (2015) Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol, 212:367.e1-8

76-Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR et al. (2005) Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. Am J Psychiatry, 162:79–91

77-Thomson M, Sharma V. (2018) Weighing the risks: the management of bipolar disorder during pregnancy. Curr Psychiatry Rep, 20:20

78-Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. (2014) Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychopharmacol, 34:244-55

79-Nora JJ, Nora AH, Toews WH. (1974) Lettter: Lithium, Ebstein's anomaly and other congenital heart defects. Lancet, 2:594-5

80-Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. (2004) Management of bipolar disorder during pregnancy ant the postpartum period. Am J Psychiatry, 161:608-620

81-Hogan CS, Freeman MP. (2016) Adverse effects in the pharmacologic management of bipolar disorder during pregnancy. Psychiatr Clin North Am, 39:465-75

82-Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ et al. (2005) Lithium placental passage and obstetrical outcome: ımplications for clinical management during late pregnancy. Am J Psychiatry, 162:2162–2170

83-Bergink V, Kushner SA. (2014) Lithium during pregnancy. Am J Psychiatry, 171:712-5

84-Meador KJ, Baker GA, Finnell RH et al. (2006) In utero antiepileptic drup exposure: fetal death and malformations. Neurology, 67:407-12

85-Tomson T, Battino D. (2011) Antiepileptic treatment in pregnant women: morphologiccal and behavioural effects. Handbook of Experimental Pharmacology, 205:295-315

86-Ozkan H, Cetinkaya M, Koksal N et al. (2011) Severe fetal valproate syndrome: combination of complexe cardiac defect, multicystic dysplastic kidney and trigoncephaly. J Matern Fetal Neonatal Med, 24:521-4

87-Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ et al. (2013) Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 309:1696-703

88-FDA. (2009) Valproate sodium and related products (valproic acid and divalproex sodium): risk of birthdefects:http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192788.htm [released 12/3/09]

89-Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al. (2011) Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. Epilepsy Behav, 22:240-6

90-Dolk H, Jentink J, Loane M et al. (2008) Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? Neurology, 71:714-22

91-Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA et al. (2014) Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol, 261:579-88

92-Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S et al. (2009) Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Res, 85:60-4

93-Sit D. (2004) Women and Bipolar Disorder Across the Life Span. J Am Med Womens Assoc, 59:91-100

94-Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL et al. (2007) Atypical Antipsychotic Administration During Late Pregnancy: Placental Passage and Obstetrical Outcomes. Am J Psychiatry, 164:1214–1220

95-Reis M, Källén B. (2008) Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. Clin Psychopharmacol, 28:279-88

96-Coughlin CG, Blacwell KA, Bartley C et al. (2015) Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. Obstet Gynecol, 125:1224-35

97-Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F et al. (2013) Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome. J Clin Psychopharmacol, 33:453-462

98-FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns: http://www. fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm [released 2/22/2011]. [8/14/15])

99-Belzeaux R, Sanguinetti C, Murru A et al. (2019) Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder. Expert Opinion Pharmacotherapy, 20:1731-1741

100-Fairbrother N, Janssen P, Antony MM et al. (2016) Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence. J Affect Disord, 200:148-55

101-Nath S, Ryan EG, Trevillion et al. (2018) Prevalence and identification of anxiety disorders in pregnancy: the diagnostic accuracy of the two-item Generalised Anxiety Disorder scale (GAD-2). BMJ Open, 8:e023766

102-Thorsness KR, Watson C, LaRusso EM. (2018) Perinatal anxiety: approach to diagnosis and management in the obstetric setting. AM J Obstet Gynecol, 219:326-345

103-Williams KE, Koleva H. (2018) Identification and treatment of peripartum anxiety disorders. Obstet Gynecol Clin N Am, 45:469-481

104-Söderquist J, Wijma B, Wijma K. (2006) The longutidinal course of post-traumatic stress after childbirth. J Psychosom Obstet Gynaecol, 27:113-9

105-Uguz F, Sahingoz M, Gungor B et al. (2014) Low-dose imipramine for treatment of panic disorder during pregnancy. J Clin Psychopharmacol, 34:513-515

106-Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A et al. (2017) Association of panic disorder, generalized anxiety disorder, and benzodiazepine treatment during pregnancy with risk of adverse birth outcomes. JAMA Psychiatry, 74:1145-1152

107-Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC et al. (2014) An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. Expert Opin Pharmacother, 15:1391-401

108-Lupattelli A, Spigset O, Torgersen L et al. (2015) Medication Use before, during, and after Pregnancy among Women with Eating Disorders: A Study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. PLoS One, 10:e0133045

109-Ekeus C, Lindberg L, Lindblad F et al. (2006) Birth outcomes and pregnancy complicatios in women with a history of anorexia nervosa. BJOG, 113:925-929

110-Morrill ES, Nickols-Richardson HM. (2001) Bulimia nervosa during pregnancy: a review. J Am Diet Assoc, 101:448-54

111-Olguin P, Fuentes M, Gabler G et al. (2017) Medical comorbidity of binge eating disorder. Eat Weight Disord, 22:13-26

112-Andersen AE, Ryan GL. (2009) Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. Obstet Gynecol, 114:1353-67

113-Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S et al. (2016) Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. Int J Eat Disord, 49:260-75

114-Solmi F, Sallis H, Stahl D et al. (2014) Low birth weight in the offspring of women with anorexia nervosa. Epidemiol Rev, 36:49-56

115-Arnold C, Johnson H, Mahon C et al. (2019) The effects of eating disorders in pregnancy on mother and baby: a review. Psychiatr Danub, 31:615-618

116-Mantel A, Linden Hirschberg A, Stephansson O. (2019) Association of maternal eating disorders with pregnancy and neonatal outcomes. JAMA Psychiatry, 77:285-93.

117-Ante Z, Luu TM, Healy-Profitos J et al. (2020) Pregnancy outcomes in women with anorexia nervosa. Int J Eat Disord, 53:403-412

118-Chan CY, Lee AM, Koh YW et al. (2019) Course, risk factors and adverse outcomes of disordered eating in pregnancy. Int J Eat Disord, 52:652-658

119-Ni G, Gratten J, Wray NR et al. (2018) Age at first birth in women is genetically associated with increased risk of schizophrenia. Sci Rep, 8:10168

120-Stilo SA, Murray RM. (2019) Non-genetic factors in schizophrenia. Curr Psychiatr Rep, 21:100.

121-Janoutova J, Janackova P, Sery O et al. (2016) Epidemiology and risk factors of schizophrenia. Neuroendocrinol Lett, 37(1):1-8

122-Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med, 353:1209-23

123-Robinson GE. (2012) Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. J Popul Ther Clin Pharmacol, 19:e380-e386

124-Goldstein D, Corbin L, Fung M. (2000) Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. J Clin Psychopharmacol, 20:399–403

125-Wisner KL, Sit DKY, Moses-Kolko EL. (2007) Antipsychotic treatment during pregnancy: a model for decision making. Adv Schizophr Clin Psychiatry, 3(3):48–55

126-Heron J, McGuinness M, Robertson Blackmore E et al. (2008) Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. BJOG, 115:348-353

127-O'Hara MW, Wisner KL. (2014) Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol, 28:3-12

128-Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T et al. (2016) Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry, 173:117-27

BÖLÜM 14

MATERNAL VE PERİNATAL ENFEKSİYONLAR: BAKTERİYEL

Prof Dr Rıza MADAZLI

Enfeksiyonlar maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenir ve gebeliğe bağlı sepsis anne ölümlerinin %11'inden sorumludur.[1] Maternal enfeksiyonlar perinatal mortalite ve morbiditeye de neden olurlar.[2] Bakteriyel enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları ve mastitten sepsise kadar geniş bir spektrum oluştururlar ve 2007 Global Burden of Disease çalışmasında dünyada 12.1 milyon maternal enfeksiyon olgusu bildirilmektedir.[3]

B grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonu

B grubu streptokoklar (GBS) (Streptococcus agalactiae) gram pozitif diplokoklardır. GBS, erişkinlerin ürogenital ve gastrointestinal kanalında sıklıkla bulunur ve çoğunlukla herhangi bir enfeksiyona neden olmaz. Bakterinin asıl kaynağının gastrointestinal kanal olduğu ve genital kanaldaki kolonizasyonun rektumdan kontaminasyon sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.[4] Gebe populasyonda alt genital kanal ve rektumunda GBS kolonizasyonu prevelansı Asya ve Afrika'da %19-22, Orta ve Güney Amerika'da %14-16, Amerika Birleşik Devletlerin'de %20-25, Doğu Avrupa'da %20-29, Batı Avrupa'da %11-21 ve Güney Avrupa'da %7-32 dolayında bildirilmektedir.[5,6,7] İncelenen gebe populasyonunun özellikleri ve kullanılan kültür yöntemi maternal kolonizasyon oranları üzerine etkilidir. Gebelik haftasının kolonizasyon oranları üzerine etkisi yoktur.[8] Vajinada kolonizasyon, üç farklı şekilde olabilir: Sürekli (kronik) , geçici veya aralıklı (intermittent). Vajinalarında grup B streptokok taşıyıcılarının yaklaşık 1/3'ü tüm gebelikleri boyunca taşıyıcılıklarını devam ettiren kronik, 1/3'ü yalnızca bir kere pozitif saptanan geçici ve 1/3'ü ise gebelikleri boyunca kolonizasyonun değişkenlik gösterdiği (pozitif/ negatif / pozitif gibi) fasılalı taşıyıcılardır.[9] Geçici ve fasılalı kolonizasyonun varlığından dolayı, antenatal kültür ile grup B streptokok taşıyıcısı olarak saptanan gebe, doğum anında taşıyıcı olmayabilir veya bunun tersi de söz konusu olabilir.

Maternal GBS kolonizasyonu yenidoğan enfeksiyonu ve sepsisinin en önde gelen nedenidir.[8] Neonatal GBS enfeksiyonu sıklığı 1000 canlı doğumda 0.5 ile 3 arasında bildirilmektedir.[10] Yenidoğan enfeksiyonu, vajinada kolonize olmuş mikroorganizmanın asendan yol ile intakt veya rüptüre olmuş membranı geçerek amnios sıvısı içine girmesi veya fetusun doğum kanalından ge-

çerken kontamine olması ile gerçekleşir.[8] Yenidoğana bulaşma oranları %29-85, ortalama %50 dolayındadır ve bakteri ile kontamine olarak doğan yenidoğanların ise %1 ile 2'sinde neonatal sepsis tablosu ortaya çıkar.[7] Erken doğum, su kesesinin 18 saatten uzun süre açık olması, intrapartum maternal ateş, gebelikte GBS bakteriürisinin olması, vajendeki kolonizasyonun yoğunluğu, gebede GBS'a karşı oluşan antikorların yetersizliği, önceki doğumlarda GBS enfeksiyonlu yenidoğan öyküsü ve şeker hastalığı yenidoğanda GBS sepsisi riskini artıran faktörlerdir.[11] Neonatal enfeksiyon, erken (ilk 7 günde) ve geç (1. hafta sonrası)başlangıçlı formlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Erken-başlangıçlı formda doğum sonrası ilk 48 saat içinde ortaya çıkan septisemi ve solunum zorluğu vardır.[12] Letarji, iritabilite, beslenme zorluğu, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, siyanoz ve şok belirtileri saptanır.[12] Doğumdan bir iki saat sonra solunum zorluğu ve siyanoz gelişip, ventilasyon ihtiyacı doğar. Erken başlangıçlı formda neonatal mortalite oranları prematür doğanlarda %25, miadında doğanlarda ise % 5 dolayındadır.[10] Geç-başlangıçlı formda doğum sonrası birinci haftadan sonra ortaya çıkan septisemi ve menenjit tablosu en sık karşılaşılan tablodur.[9] Bunun yanında vücudun farklı bölgelerinde fokal enfeksiyon odakları (orta kulak iltahabi, artirit, osteomyelit, konjunktivit, nekrotizan fasiit, yüzde selülit gibi) saptanabilir.[12] Maternal GBS kolonizasyonunu, annede de, üriner sistem enfeksiyonu, koryoamniyonit, postpartum endometrit, ve sezaryen sonrası yara enfeksiyonu risklerinde artışa neden olabilir.[7]

GBS kolonizasyonu tanısında altın standart vajina, perine ve perianal bölgeden alınan kültürdür.[8] Kültür sonucunun elde edilmesi için ortalama yedi gün gerekir. Dolayısıyla doğum sırasındaki kolonizasyon varlığını saptamak için antepartum dönemde gebelerin vajinalarından kültür almak gerekir. Burada sorun antepartum kültür ile elde edilecek sonucun, intrapartum durumu ne oranda doğru olarak yansıtığıdır. Bu konudaki çalışmaların ortak sonucu antepartum kültür ile doğum arasındaki süre uzadıkça, kültür sonucunun intrapartum kolonizasyon durumunu belirlemedeki etkinliğinin azaldığı yönündedir (geçici ve fasılalı kolonizasyondan dolayı).[13] Doğumdan önceki 6 hafta içinde alınan kültürler, intrapartum durumu %100'e yakın doğrulukla ortaya koyabilmektedir.[11] Kültür dışında kısa sürede sonuç veren hızlı testler de kullanılmaktadır. Bunlar, B grubu streptokok antijenlerini belirlemeye yönelik immünolojik testler ve DNA'sının tespitine yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleridir. Antijen tespitine yönelik testlerin sensitivitesi kolonizasyonun yoğunluğu ile ilişkili olarak % 20 ile 88 arasında değişmektedir.[11] PCR yöntemi ile de %90'nın üzerinde sensitivite ile kolonizasyon belirlenebilmektedir.[11]

Yenidoğanı B grubu streptokok sepsisinden korumanın yolu, maternal kolonizasyonunun belirlenerek intrapartum antibiyotik proflaksisi uygulanmasıdır. Doğum eylemi öncesi uygulanacak antibiyotik proflaksisi ile istenilen sonuca ulaşılamaz, çünkü tedavi sonrası kısa süre içinde gastroentestinal kanaldan tekrar kolonizasyon gerçekleşir.[14] İntrapartum antibiyotik proflaksisinin bakterinin fetusa geçişini önlemede etkili olduğu ve erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon oranını %70 dolayında azalttığı bildirilmektedir.[15] Ohlsson ve Shah yaptıkları Cochrane derlemesinde, intrapartum antibiyotik proflaksisinin erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon sıklığını anlamlı olarak azalttığı (RR 0.17, 95% CI 0.04 to 0.74), geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon sıklığı üzerine ise anlamlı bir etkisinin olmadığını belirlediler.[16] Yorumlarında meta-analizlerin-

de değerledirilen çalışmaların metadolojik biaslar içerdiğini ve sonuçlarının yorumlanmasında ihtiyatlı olunması gerektiğini de bildirmekteler. İntrapartum antibiyotik proflaksisi için; Doğum eylemi başladığında, 2 gram ampisilin'in intaravenöz olarak yapılıp, daha sonra her 4 saate bir, 1 gram ampisilin enjeksiyonu ile doğuma kadar devam edilmesi veya penisilin G başlangıçta 5 milyon ünite, daha sonra her 4 saatte bir 2.5-3 milyon ünite intravenöz yapılması veya sefazolin 2 gr iv, 8 saate bir 1 gr iv yapılarak doğuma kadar devam edilmesi önerilmektedir.[7,17] İntrapartum antibiyotik proflaksisinin etkili olabilmesi için doğumdan en az 4 saat önce başlanması gerekir.[7] Planlı sezaryen uygulanan kolonizasyonu olan gebelere intrapartum antibiyotik proflaksisi gerekmez.[7] Önceki gebeliklerinde GBS kolonizasyonu olan gebeler, mevcut gebeliklerinde kolonizasyon açısından tekrar değerlendirilmelidir.[7] GBS bakteriürisi ve önceki doğumlarda GBS enfeksiyonlu yenidoğan öyküsü olan gebelere intrapartum antibiyotik proflaksisi uygulanmalıdır.[7]

Gebelere rutin antenatal GBS kolonizasyonu taranmasını öneren kılavuzlar mevcuttur.[15,17,18] Bu kılavuzlarda, tüm gebelerden 35 ile 37 gebelik haftaları arasında vajina ve rektumdan kültür alınması önerilmektedir. Erken doğum ve erken membran rüptüru tanısıyla hastaneye yatırılan ancak GBS kolonizasyon durumu bilinmeyen gebelerde ise hızlı testler ile durumun belirlenmesi önerilmektedir.[17] RCOG (2012) gebelerde rutin GBS kolonizasyonu taramasını önermemektedir.[19] Pek çok Avrupa ülkesinde de rutin antenatal GBS kolonizasyonu taraması uygulanmamaktadır.

Sifiliz

Sifiliz, Treponema pallidum spiroketi tarafından meydana gelen bakteriyel bir enfeksiyondur. Bulaşma, çoğunlukla homo veya heteroseksüel cinsel ilişki yoluyla enfeksiyöz lezyon ile direk temas veya anneden fetusa intrauterin transplasental vertikal geçiş ile olur.[20] Sifiliz, değişik evreleri olan ve farklı organları ilgilendiren bir multisistem hastalığıdır. Primer sifiliz, spiroketin mukozal yüzeyden giriş yaparak özgün sifiliz şankrı ve lokal lenfadenopati oluşturması ile meydana gelir. Tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %25'inde 4-10 hafta içinde yaygın mukokutanöz döküntü, lenfadenopati, hepatit, glomerulonefrit ve nörolojik komplikasyonlar ile karakterize sekonder sifiliz oluşur.[21] Sekonder sifiliz 3-12 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve uzun süreli latent period başlar.[21] Geç veya tersiyer sifiliz, tedavi edilmeyen olguların yaklaşık üçde birinde ilk enfeksiyondan 20-40 yıl sonra gummatöz, kardiyovasküler veya nörolojik komplikasyonlar ile ortaya çıkar.[20]

WHO, 2012 yılında dünyada 930 000 maternal sifiliz enfeksiyonu olduğunu ve buna bağlı olarak 143 000 fetal kayıp, 62 000 neonatal ölüm, 44 000 erken doğum veya düşük doğum ağırlığı ve 102 000 konjenital sifiliz enfeksiyonu oluştuğunu bildirdi.[22] Maternal sifiliz prevelansı Afrika ülkelerinde en fazla (%1.68), Avrupa ülkelerinde ise en az (%0.15) orandadır.[22] Türkiyeden yapılan bir çalışmada maternal sifiliz sıklığı %0.06 olarak bildirilmektedir.[23] Anneden fetusa transplasental enfeksiyonun geçişi gebeliğin ikinci evresinde artar ve primer ve sekonder

maternal sifilizde %60-90, erken latent maternal sifilizde %40 ve geç latent maternal sifilizde %10'dan az oranlardadır.[24] Tedavi edilmeyen primer, sekonder ve latent maternal sifiliz enfeksiyonları erken ve geç fetal ölüm (%21-40), erken doğum ve düşük doğum ağırlığı (%6), neonatal ölüm (%9-20) hidrops fetalis ve yenidoğanda konjenital sifiliz enfeksiyonuna (%36) neden olabilir.[25,26] Tedavi edilmeyen maternal sifiliz enfeksiyonlarının yaklaşık %31'inde 18 gebelik haftası üzerinde fetus immünolojik olarak olgulaştıktan sonra, fetusta ultrasonografik bulgular gözlenebilir.[27] Ultrasonografi bulguları hepatomegali, kardiyomegali, fetal anemi (MCA PSV artış), plasentomegali, polihidramniyoz, asit ve fetal hidropstur.[27] Yenidoğanlarda konjenital sifiliz erken (< 2yaş) ve geç hastalık (> 2 yaş) olarak iki gruba ayrılabilir. Erken konjenital sifiliz bulguları hepatosplenomegali, lenfadenopati, cilt lezyonları, ödem, döküntü, hemolitik anemi, trombositopeni ve rinittir.[27] Geç hastalık bulguları Hutchinson dişleri, keratit, sağırlık ve nörolojik bozukluklardır.[27]

Maternal sifilizin erken tanısı ve tedavisi (özellikle 28 gebelik haftasından önce) ölü doğum, perinatal mortalite ve konjenital sifiliz enfeksiyonu gibi olumsuz obstetrik sonuçları anlamlı olarak (%50'den fazla oranda) azaltır.[26,27] Gebelikte önerilen sifiliz tedavisi tek doz intramusküler 2.4 milyon ünite benzatin G penisilin enjeksiyonudur.[24] Erken sifiliz olgularında 1 hafta sonra ilave 1 doz (2.4 milyon ünite) benzatin G penisilin uygulanmasını önerenler de vardır.[27]

Gebelikte ilk antenatal muayenede serolojik sifiliz taraması önerilmektedir.[29,30,31,32] Maternal sifiliz prevelansının çok düşük olduğu ülkelerde rutin antenal sifiliz taramasının fayda-maliyet açısından anlamlı olmayacağı yönünde de görüşler vardır. Sifiliz taraması için kullanılan iki tip serolojik test mevcuttur; non-treponemal [rapid plasma reagin (RPR), the venereal disease research laboratory (VDRL)] ve treponemal [fluorescent-treponemal antibody-absorbed test (FTA-ABS), treponema pallidum hemaglutinasyon testi(TPHA)] testler. Non-treponemal testler daha ucuzdur. Bu testlerde sifiliz enfeksiyonunun neden olduğu doku hasarı sonucu ortaya çıkan lipidlere (kardiyolipin gibi) karşı oluşan antikorlar değerlendirilir ve sonuçlar titre olarak verilir. VDRL, primer sifiliz döneminde müsbetleşir, titre hızla artar ve enfeksiyonun birinci yılında yüksek seviyede kalır, daha sonra yavaşca azalarak geç sifiliz döneminde düşük seviyelere iner ve %25 olguda negatifleşir.[27] VDRL testi enfeksiyonun başlangıç haftalarında (primer sifilizin ilk bir iki haftası) negatif sonuç verebilir (yanlış negatif), lepra enfeksiyonu olanlarda, yaşlılarda ve enfeksiyoz mononukleaz'da ise pozitif olarak bulunabilir (yanlış pozitif). Primer ve sekonder sifilizde VDRL'nin sensitivitesi %100'e yakındır, geç sifiliz de ise %70 dolayındadır.[27] Treponemal testlerde ise, patojen treponemaya karşı oluşan spesifik antikorlar değerlendirilir ve sonuç müsbet veya negatif olarak verilir. Enfeksiyonu geçirenlerde treponemal testler yaşam boyu müsbet kalır, dolayısıyla tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmazlar. Gebelikte sifiliz taraması için öncelikle non-treponemal testlerin uygulanması, pozitif sonuçların da treponemal testler ile teyit edilmesi önerilmektedir.[28]

Listerya Enfeksiyonu

Listerya monocytogenes (L. monocytogenes) gram pozitif, intrasellüler, aerob ve fakültatif anaerob gram-pozitif basildir. L.monocytogenes çevrede (toprak ve çürümüş bitkiler) yaygın olarak bulunur ve insanlara gıdalarla (sebzeler, et ve çiftlik ürünleri) bulaşır. Bakteriyi taşıyan havyanların dışkısı veya çıkartılarıyla bulaşan sebze ve meyvelerde (lahana, pırasa), pastörize edilmemiş sütte, kırmızı ette, tavuk etinde, deniz ürünlerinde ve yeterince işlenmemiş sütlerden yapılan peynirlerde bulunan bakteriler insanlarda listeriya enfeksiyonuna (listeryozis) neden olabilmektedir. Listeryozis çoğunlukla yendioğanlar, yaşlılar, hücresel bağışıklığı baskılanmış hastalar ve gebelerde görülür.[7] Dünya genelinde listeryozisin yıllık insidansı 1-10/ milyon kişi arasında bildirilmektedir.[33] Gebelerde listerya enfeksiyonu sıklığı genel populasyona kıyasla 16-18 kat daha yüksektir ve 100 000 doğumda 3-4 oranında bildirilmektedir.[33]

Maternal enfeksiyonun tanısı zordur, asemptomatik olabileceği (yaklaşık 1/3'ü) gibi, hafif ateş, miyalji, sırt ve baş ağrısıyla seyreden grip benzeri bir klinik tabloya ve gastrointestinal semptomlara (diyare ve diğer) neden olabilir.[34] Anne açısından enfeksiyon ciddi bir sorun oluşturmaz, iyi seyirlidir, maternal mortalite ve ciddi morbiditeye genelde neden olmaz.[33] Maternal enfeksiyonda fetusa bulaş çoğunlukla hematojen yoldan plasentadan geçerek gerçekleşir, nadiren serviksden asendan yol ile de bulaş olabilir.[7] Maternal enfeksiyonda fetusa geçiş oranı yüksektir (>%90).[33] Fetal enfeksiyonda perinatal mortalite yüksektir, abortus, fetal ölüm, neonatal sepsis, menenjit ve neonatal ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açar.[35] Erken gebelik haftalarında geçirilen maternal enfeksiyonda fetal kayıp oranları artar, 1. trimesterde geçirilen enfeksiyonda %65 oranında abortus, 2. ve 3. trimesterlerde geçirilen enfeksiyonlarda ise % 26 oranında fetal kayıp bildirilmektedir.[36] Maternal listerya enfeksiyonu erken doğum ve fetal distres ile de ilişkilidir.[33] Yapısal fetal anomaliye neden olmamaktadır ve belirgin bir fetal ultrasonografi bulgusu yoktur.[33] Neonatal listeryosis erken (1-7 gün) ve geç (8-28 gün) başlangıçlı olabilir. Her ikisinde de neonatal mortalite (%20-60), sepsis, menenjit ve ciddi nörolojik sekel riskleri vardır.[7]

Tanı, kan ve amniyos sıvısında kültür yapılarak koyulur. Listeriya'nın morfolojisi difteroidlere benzediğinden, mikrobiyoloji laboratuvarına listeryozis şüphesi olduğu mutlaka bildirilmelidir. Tanıda serolojik testler etkin değildir.[33] Gebelikte nedeni belirlenmeyen ateşli olgularda listerya enfeksiyonundan şüphelenilmeli ve bu açıdan araştırılmalıdır.[33]

Listeryozisin önlenmesi için listeriya ile kontamine olma ihtimali yüksek olan hazır gıda ve işlenmiş etlerin tüketiminin azaltılması ve genel yiyecek hijyenine dikkat edilmesi gereklidir. Listeriya ile kontamine olma ihtimali yüksek olan ve gebelikte tüketiminden kaçınılması gereken gıdalar; Salam, sosis, sucuk gibi işlenmiş etler (bu gıdalar en az 74ºC'de veya buharda pişirilerek tüketilebilir), dondurulmuş tütsülenmiş deniz ürünleri, pastorize edilmemiş süt ve peynir, yıkanmamış çiğ meyve ve sebzedir (çiğ meyve veya sebze yerken soyulmuş veya kesilmiş olsa bile yemeden önce tazyikli suda yıkamak gereklidir).[7,33]

Maternal listerya enfeksiyonunun yönetiminde öneriler[7,37]; 1. Asemptomatik: Bir listeria salgınında kontamine olduğu bildirilen bir gıdayı tüketmiş olan bir gebeye asemptomatik olduğu sürece hiçbir test veya tedavi uygulanmaz. Gebeye 2 ay içerisinde listeryozis semptomları gelişmesi halinde tekrar başvurması söylenir. Bu gebeliklerde fetüsün takibinde de herhangi bir değişiklik yapılmaz. 2. Afebril ve hafif semptomatik: Listeryozisi düşündüren ciddi semptomları veya ateşi olmayan bir gebeye nasıl yaklaşılacağını gösteren yeterli veri yoktur. Hafif gastrointestinal veya grip-benzeri semptomları (hafif miyalji, hafif bulantı, kusma veya diyare) olan bir kadın asemptomatik olgularda olduğu gibi sadece izlenebilir veya kan kültürü yapılabilir. Kültür sonuçlanana kadar bazı uzmanlar antibiyotik uygulamazken, diğerleri antibiyotik tedavisine başlanmasını önermektedir.[7]Ancak bu yaklaşımın faydasını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Kan kültürü sonucunda listeryozis saptanması halinde intravenöz ampisilin'i içeren standart antimikrobiyal tedaviye başlanır. Fetal iyilik halini değerlendiren testler, enfeksiyonun şiddeti ve gebenin klinik durumuna göre düzenlenmelidir. 3. Febril: Listeryozis ile ilişkili semptom ve bulguları olan bir gebede ateşin 38.1°C'nin üzerinde olması halinde hemen test yapılmalı ve olası listeryozis için tedavi başlanmalıdır. Tanı esas olarak kan kültürüyle koyulur. Doğumun gerçekleşmesi halinde plasenta kültürleri alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra kültür sonucu negatif gelirse antibiyotiğe devam edip etmeme kararı enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak verilmelidir. Listeriya hücre içinde yaşar, bu nedenle enfeksiyon bakteriyostatik ajanlara cevap vermez. En iyi tedavi en az 14 gün süresince yüksek doz intravenöz ampisilindir (2 gr/8 saate bir).[7] Penisiline alerjisi olan gebelere trimetoprim-sülfametoksazol (8-10 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek) 14 gün süresince önerilir.[7] Maternal listerya enfeksiyonu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmesi zorunlu bir hastalıktır.

Toksoplazma

Toksoplazmozis, Toksoplazma gondii'nin (T.gondii) oluşturduğu bir protozoon enfeksiyonudur. Toksoplazma gondii paraziti üç farklı formda bulunabilir. Tachyzoit formu, metabolik olarak aktif olan ve hızla çoğalan formudur. Enfeksiyonun akut döneminde kan ve lenf yoluyla konağın vücuduna dağılarak her çeşit çekirdekli hücreyi enfekte edebilir. Bradyzoid formu, konak hücre içinde (özellikle retina, beyin, myokard ve iskelet kasında) kistler oluşturan formudur (doku kistleri). Bradyzoitleri içeren doku kistleri kronik veya latent enfeksiyonu ifade eder ve enfekte konakta ömür boyu kalır.[38] Parazitin üçüncü formu sporozoit formudur. Sporozoitler yalnızca kedi cinsi hayvanların gastroentestinal kanalında parazitin yaşam siklusundaki seksüel bölünme sonucu ortaya çıkar ve kedilerin gaitalarındaki ookistler içerisinde atılır. Kedi cinsi hayvanlar toksoplazma gondii'nin ana konağı ve taşıyıcısıdır. Diğer tüm canlılar ara konaktır. Kedi toprakta bulunan ookist veya kuş ve faredeki doku kistlerini alarak enfekte olur. Bu kistlerden, kedinin gastrointestinal kanalında canlı parazitler açığa çıkarak, seksüel bölünme ile çoğalır ve ookistler halinde dışkı ile atılır. Ookistler, dış ortama dirençlidir, nemli toprakta bir yıldan uzun bir süre canlılığını korur.[38] Çeşitli haşaratlar, kedi pisliğindeki ookistleri sebze ve meyvelere taşıyabilir. İnsanlara enfeksiyon oral yol ile bulaşır. Bulaşma, az pişmiş veya pişmemiş etlerdeki

doku kistlerinin yenilmesi ile veya yıkanmamış sebze ve meyvaların üzerindeki ookistlerin ağız yoluyla alınmasıyla olur.[38] Ayrıca, özellikle çocuklarda toprakta bulunanan ookistlerin, toprakla oynadıktan sonra ellerin ağıza götürülmesi yoluyla da bulaşma olur. T.gondii enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatikdir ve farkedilmeden geçer.[7] 5 ile 18 gün süren (ortalama 9 gün) inkübasyon döneminden sonra bazı kişilerde halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı ve hafif ateş gözlenebilir. Bu semptomlar çoğunlukla grip enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Lenfadenopati saptanabilir, çok nadiren tek taraflı koryoretnite neden olabilir.[7]

Toksoplazma enfeksiyonu sıklığı, ülkeden ülkeye özellikle yemek alışkanlıklarına bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir ve %10'dan az ile %90'nın üzerinde olmak üzere değişmektedir.[39] Doğurganlık çağındaki kadınlarda seronegatiflik oranı %10 ile 90, gebelikte akut toksoplazma enfeksiyonu sıklığı %0.6 (% 95 CI: % 0.4–0.7) ve konjenital toksoplazmozis sıklığı ise 10 000 canlı doğumda 1 ile 16 arasında bildirilmektedir.[40,41] Anneden fetusa bulaşma ancak, gebelikte geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonunda parazitemi esnasında parazitin plasenta yoluyla fetusa geçmesi ile olur. Konsepsiyondan önce geçirilen akut maternal enfeksiyon fetus açısından risk taşımaz. [39] Annedeki parazitemi çoğunlukla 3 hafta sürer. Bu dönemde parazit öncelikle plasentayı enfekte eder ve orada çoğalır. Eğer tedavi edilmez ise plasenta tüm gebelik süresince canlı parazit kaynağı olarak, fetusa parazitin geçmesine neden olur.[7] Fetusun enfeksiyon riski maternal enfeksiyonun olduğu gebelik haftasına bağlı olarak artar, ancak enfekte olan fetustaki hasarın şiddeti ise gebelik haftası ilerledikçe azalır.[40] Dolayısıyla erken gebelik haftalarında fetusun enfeksiyon riski düşüktür ancak fetus enfekte olmuş ise hasarın derecesi yüksektir (12 gebelik haftasında %60 hasar, doğum öncesi %5'den aza iner).[42] Akut maternal enfeksiyonda parazitin fetüsa vertikal geçiş oranları; ilk 7 haftada %2'nin altında; 7 ile 15 gebelik haftaları arasında %5 dolayında; 16 ile 25 gebelik haftaları arasında %20 dolayında; 28 gebelik haftası üzerinde %45 dolayında ve miada yakın dönemde ise %80 dolayında bildirilmektedir.[42] Li ve ark yaptıkları meta-analizde, akut maternal enfeksiyonda parazitin vertikal geçiş oranlarını 1., 2., ve 3. trimester için sırasıyla %5 (%95CI, 2–16), %13 (%95CI, 7–23), ve %32 (%95CI, 24–41) olarak bildirdiler.[43] İntrauterin toksoplazma enfeksiyonu, abortus, fetal ölüm, gelişme kısıtlılığı ve semptomatik konjenital enfeksiyona yol açabilir.[7] Semptomatik konjenital enfeksiyonda hidrosefali, kranial kalsifikasyonlar, mikrosefali, psikomotor retardasyon, koryoretinit, miyokardit ve pnömoni gözlenir.[7] Konjenital toksoplazmozis olan olguların %5'inde ağır hasar saptanırken, %20 ile 30'unda 3 yaşına kadar intrakranial veya oküler lezyonlar ortaya çıkar. [7]

Akut maternal enfeksiyonda, Ig M antikorları enfeksiyondan sonraki 5. günde müsbetleşir ve 1. ayda maksimum seviyeye ulaşır daha sonra azalarak birkaç ay içinde negatifleşir.[44] Ancak son yıllarda kulanılan çok hassas testler ile akut enfeksiyondan sonra 2 yıla kadar müspet olarak saptanabilir.[44] Ig G antikorları, Ig M antikorlarından daha sonra ortaya çıkar ve enfeksiyondan sonraki birkaç hafta içinde müspetleşir, 2-6 ay içinde maksimum seviyesine ulaşır, yüksek seviyeler bir iki yıl devam eder ve daha sonra azalarak tüm yaşam boyunca belli bir düzeyde müspet olarak kalır.[44] Annede akut enfeksiyonun tanısı serokonversiyonun tespiti (Ig G negatifken pozitif olması) veya spesifik Ig M'in tespiti ile koyulur.[45] Gebelikte bakılan tek kan örneğinde (ge-

belikten önceki veya gebeliğin başındaki değer bilinmiyorsa) Ig M'in müspet, Ig G'nin negatif olması çok büyük bir olasılıkla yeni geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Ig M ve Ig G'nin birlikte müspet saptandığı durumda ise 2-3 hafta sonra testi tekrarlayarak, antikor titresindeki artışı (en az 4 kat) göstermek gerekir.[46] Ayrıca IgG avidite testi ile maternal enfeksiyonun zamanlaması yapılabilir. Yüksek avidite geçirilmiş (3 aydan uzun süreli), düşük avidite ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir.[46] Gebeliğin 12-16 haftalarında saptanan yüksek IgG aviditesi akut maternal enfeksiyonu dışlar.[47] Gebelikte akut maternal enfeksiyon şüphesi veya tanısı olan gebelerde, fetusun enfekte olduğunu belirlemek amacıyla amniyosentez yapılmalıdır. Amnios mayisinde toksoplazma PCR'in fetal enfeksiyonu belirlemedeki sensitivitesi %81 ile 90, spesifisitesi ise %96-100 arasında bildirilmektedir.[45] Amnios mayisinde PCR tekniği ile paraziti aramak, 18 gebelik haftasından sonra ve akut maternal enfeksiyondan en az 4 hafta geçtikten sonra yapılmalıdır.[7] Ultrasonografide ventrikülomegali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, mikrosefali, asit, hepatosplenomegali ve fetal frlişim kısıtlılığı fetal enfeksiyon lehine bulgulardır.[7]

Toksoplazmanın antenatal serolojik taranması konusunda fikir birliği yoktur. Taramanın gerektiğini savunanlar ve buna karşılık fayda-maliyet açısından verimli olmadığını düşünenler vardır. İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve pek çok Avrupa ülkesinde rutin antenatal tarama önerilmemektedir.[45,36] Avusturya ve Fransa'da antenatal toksoplazma taraması yapılmaktadır.[38] Fransa'da uygulanan antenatal tarama yöntemi şu şekildedir: İlk antenatal muayenede (10 -12 gebelik haftasından önce) toksoplazma Ig G ve Ig M bakılır, seronegatif gebelerde 20-22. hafta ve 36-38. haftada tekrar IgG ve M'e bakılır. Antenatal taramanın yapılmasını önerenler; tarama ile gebeliğinde toksoplazma enfeksiyonu geçirmeye aday gebelerin belirlenerek koruyucu önlemlerin alınabileceğini, akut enfeksiyonun erken tanısı ile, tedavi / terminasyon seçenekleri sunularak, konjenital enfeksiyonlu doğan çocuk oranı ve enfeksiyonun uzun vadedeki sekellerinin önlenebileceğini düşünmektedir. Antenatal taramanın karşısında olanlar ise; hastalığın yaygınlığı ve saptanacak olgu sayısının mali açıdan ülke çapındaki taramayı karşılayacak düzeyde olmayacağı, gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonunun çocuk üzerine olumsuz etkisinin klasik bilgilerin ortaya koyduğu kadar fazla olmadığı, uygulanan tedavinin etkinliğinin yeterince açık olmadığı ve gereksiz gebelik sonlandırmalarına yol açabileceğini düşünmektedir.

Gebelikte akut maternal toksoplazma enfeksiyonunun yönetiminde amaç, öncelikle parazitin fetüsa geçişini önlemek, eğer fetüs enfekte oluş ise fetustaki hastalığı tedavi ederek doku hasarını önlemektir. Kullanılan ilaçlar, spiramisin ve sulfadiazin + primetamin kombinasyonudur. Spiramisin bir makrolid antibiyotiktir, antiparazitik aktivitesi ve plasentadan geçişi düşüktür, plasentada konsantre olur, dolayısıyla parazitin fetusa geçişini önlemek ve proflaksi amacıyla kullanılır.[48] Sulfadiazin + primetamin kombinasyonu ise enfekte olmuş fetusun tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Prenatal sulfadiazin + primetamin tedavisinin konjenital toksoplazma enfeksiyonun ağırlığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.[48] Fetüsun enfekte olmasını önlemeye yönelik proflaktik tedavide, akut maternal enfeksiyondan (serokonversiyon) sonra kısa süre içinde başlanan (3-5 hafta) tedavinin "pencere döneminde" fetüse geçişi anlamlı olarak azalttığı bildirilmektedir.[48] Proflaktik tedavi olarak öncelikle spiramisin kullanılmaktadır. Fran-

sa'da yapılan TOXOGEST çalışmasında, sulfadiazin + primetamin uygulamasının, spiramisine kıyasla proflakside istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha etkili olduğu gösterildi.[49] Dolayısıyla sulfadiazin + primetamin kombinasyonu 2. ve 3. trimesterde proflaktik amaçla da kullanılabilir.[49] Akut maternal toksoplazma enfeksiyonunda önerilen yönetim; en kısa süre içinde spiramisin 1 gr (3 milyon U) 8 saate bir tablet ile proflaksiye başlamak, 18. gebelik haftasında amniyosentez yaparak amnios sıvısında toksoplama PCR bakmak, PCR negatif ise (fetus enfekte değil) doğuma kadar spiramisine devem etmek, PCR pozitif ise (fetüs enfekte) sulfadiazin 1 gr, günde 3 kere + primetamin 50 mg günde 1 kere + folinik acid haftada bir 50 mg kombinasyon tedavisine başlamak doğuma kadar tedaviye devam etmek ve doğum sonrası da 1 yıl çocuğun tedavisi önerilmektedir.[47,48] Fetüs ultrasonografi ile 4 haftada bir takip edilerek, fetal gelişim, beyin ve göz değerlendirilmelidir.[47] Fetal ultrasonografide bir sorun saptanmasa da, %30 oranda uzun dönemde sekel ve özellikle koryoretinit gelişme riski vardır.[47]

Koryoamniyonit

Koryoamniyonit (amniyonitis, amnios sıvı enfeksiyonu, intramniyotik enfeksiyon) 20. gebelik haftasından sonra intrauterin enfeksiyon/inflamasyon ve fetal membranlar, koryon ve umbilikal kordonun polimorf lökositler ile invazyonu olarak tanımlanmaktadır.[50] Maternal koryoamniyonit, histolojik, mikrobiyolojik ve klinik olarak değerlendirilebilir. Histolojik koryoamniyonitte plasenta membranları, koryon ve umbilikal kordonda lökosit infiltrasyonu vardır. Mikrobiyolojik koryoamniyonit amnios sıvısı ve plasenta kültürlerinde mikroorganizmaların üretilmesidir. Klinik koryomaniyonit ise maternal ateş, uterin hassasiyet, maternal/fetal taşkardi ve maternal lökositoz varlığıdır.[51] Klinik koryoamniyonit gebeliklerin %0.5-5'inde, histolojik koryoamniyonit ise term gebeliklerin yaklaşık %20'sinde, pretermlerin ise %50'sine yakınında gözlenmektedir.[7] Koryoamniyonit çoğunlukla vajinada bulunan mikroorganizmaların asendan enfeksiyonu ile olur, nadiren hematojen (listerya inf vb) yol ile veya intrauterin invaziv girişimler (amniyosentez, CVS vb) sonrası da gerçekleşebilir.[7] Polimikrobiyal orijinlidir ve başlıca patojenler Bacteroides ve Prevotella türleri, E. coli, Gardnerella vaginalis, anaerop gram-positif koklar, GBS, ve Ureaplasma urealyticumdur.[7,50]

Koryoamniyonit maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.[7] Maternal açıdan, erken doğum, atoni ve postpartum kanama, uterin rüptür, sezaryen histerektomi, postoperatif yara enfeksiyonları, endometrit, pelvik apse, septik tromboflebit, sepsis ve yoğun bakım ünitesine yatışa neden olabilir.[7,52,53] Klinik koryoamniyoniti olan olguların %5-10'unda maternal bakteriyemi mevcuttur.[54] Klinik koryoamniyonit tanılı gebelerden doğan yenidoğanların düşük Apgar skoru, neonatal konvülsiyon, neonatal sepsis, bronkopulmoner displazi, pnomoni, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve neonatal ölüm riskleri artar.[51,52,53] Uzun dönemde de serabral palsi ve nörogelişimsel bozuklukların oluşma riskleri yükselir.[50,51,53] Fetal enfeksiyonun neden olduğu fetal immün response sendromu (FIRS) sonucu intrauterin dönemde oluşan inflamasyon, yenidoğan dönemindeki sorunların başlıca nedenlerinden biridir ve uygun antibiyotik tedavisine karşın neonatal morbiditelerin tam olarak önlenememesine neden olmaktadır.[55]

Klinik koryoamniyonit tanısı %15 antepartum, %85 intrapartum dönemde konulur.[53] Erken membran rüptürü, erken doğum, uzamış doğum eylemi, önceki gebelikte koryoamniyonit öyküsü, cinsel yolla bulaşan ve genital enfeksiyonlar, GBS kolonizasyonu ve sık vajinal muayene klinik koryoamniyonit için risk faktörleridir.[7] Klinik koryoamniyonit tanısı, maternal ateş (≥38.0°C) ve ilave olarak belirtilen bulgulardan iki veya daha fazlasının mevcudiyeti ile konulur; maternal taşikardi (>100/dk), fetal taşikardi (>160 atım/dk), uterin hassasiyet, pis kokulu amnioyotik sıvı veya vajinal akıntı ve maternal lökositoz (>15,000/mm^3).[53] Doğuma yakın veya eylemdeki olgularda tanının laboratuvar ile desteklenmesine gerek yoktur. Erken doğum tehdidi ile yatan ve tokoliz uygulanan ve intrauterin enfeksiyondan şüphelenilen olgularda laboratuvar destek gerekebilir. Amniyosentez ile elde edilen amniyos sıvı kültürü, gram boyaması yapılabilir.[7] Amniyos sıvısında düşük glukoz düzeyi (<5 mg/dl'de kültür pozitifliği >%90; >20 mg/dl'de %2'nin altında) ve yüksek IL-6 düzeyleri intraamniyotik enfeksiyon lehine bulgulardır. [56]

Akut koryoamniyotik tanısı koyulursa hemen (antenatal veya intrapartum) uygun antibiyotik tedavisine başlanmalı ve doğum gerçekleştirilmelidir.[7,53] Koryoamniyonitin kendisi sezaryen endikasyonu değildir, ancak uterusta kontraksiyon sorunlarına ve travayın uzamasına ve disfonksiyonel doğum eylemine neden olarak sezaryen oranlarında artışa neden olur.[7] Doğum eylemi sırasında da fetal iyilik hali sürekli fetal monitorizasyon ile yakından takip edilmelidir. Antibiyotik tedavisi olarak, ampisilin 2 gr iv /6 saate bir + gentamisin 5mg/kg 24 saate bir (veya 1.5mg/kg 8 saate bir), sezaryen olurlarsa da klindamisin 900 mg iv tek doz veya metranidazol 500mg iv kordon kesildikten sonra eklenmelidir.[53] Penisilin alerjisi olan olgularda klindamisin 900 mg iv 8 saate bir veya vankomisin 1 gr iv 12 saate bir veya eritromisin 500 mg-1 gr iv her 6 saate bir kullanılabilir.[53] Doğum sonrası kullanılan antibiyotiklerin bir ilave dozlarının kullanılması yeterlidir, uzun süreli antibiyotik tedavisine maternal ateşin düşmemesi, bakteriyemi veya sepsis durumlarında gerek vardır. [53]

Puerperal (Postpartum) Endometrit

Puerperal endometrit, doğum sonrası oluşan endometriyum enfeksiyonudur. Uterus kavitesi steril bir ortamdır. Doğum sonrası (vajinal veya sezaryen) mikroorganizmaların kavite içine yerleşmesi sonucunda meydana gelir.[7] Çoğunlukla hafif seyreder ve antibiyotik tedavisi ile iyileşir, ancak nadiren enfeksiyon ilerleyerek peritonit, intraabdominal apse, septik pelvik tromboflebit, toksik şok sendromu ve sepsise neden olabilir.[57] Endometrit polimikrobiyal (aerop ve anaerop bakteriler) bir enfeksiyondur, normal vajinal florada yerleşik mikroorganizmaların uterus kavitesi içine bulaşması veya cerrahi müdahale sırasında kontaminasyon sonrası gerçekleşir.[57] Başlıca patojenler GBS, anaerop gram-pozitif koklar (Streptokok and Peptostreptokok türleri), aerop gram negatif basiller (E.coli, K. Pneumoniae, Proteus) ve anaerop gram negatif basillerdir (Bacteroides ve Prevotella türleri).[7,57] Klamidya erken-başlangıçlı endometrit nedeni değildir, geç başlangıçlı puerperal enfeksiyona yol açabilir. [7]

Puerperal endometrit sıklığı vajinal doğum sonrası %1-3, doğum eylemi başlamadan ve su kesesi açılmadan önce planlı sezaryen olan olgularda %5-10 (antibiyotik proflaksisi uygulananlarda %5'in altındadır), doğum eyleminde kollum dilate olduktan ve su kesesi açıldıktan sonra sezaryen olanlarda %30-35 oranlarında (antibiyotik proflaksisi uygulananlarda %5-10'lara düşer) bildirilmektedir.[7] Postpartum endometrit için en öncelikli risk faktörü sezaryen operasyonudur.[58] Doğum eyleminin uzaması, su kesesinin açılması, sık vajinal muayene, alt genital kanal enfeksiyonları ve düşük sosyoekonomik seviye de diğer risk faktörleridir.[57]

Puerperal endometritin klinik bulguları doğum sonrası 36 saat içinde ortaya çıkan ateş (>38°C), taşikardi, halsizlik, alt abdomen ağrısı, uterin hassasiyet ve pis kokulu loşidir.[57] Puerperal yüksek ateş durumlarında endometrit, atelektazi, pnömoni, piyelonefrit ve yara enfeksiyonları akla gelmelidir. Diğer nedenler ile açıklanamayan maternal yüksek ateşte endometrit ön planda düşünülmelidir. Komplike olmayan enfeksiyonlarda kan kültürü ile mikrobiyolojik ajanın belirlenmesine gerek yoktur.[57] A grubu streptokok (GAS) enfeksiyonları oldukça invazivdir ve toksin salgılarlar.[7] Dolayısıyla GAS enfeksiyonları fulminan seyredebilir, hızla dokular arasına yayılarak doku nekrozu ve toksik şok sendromuna yol açabilir.[7] Klinik olarak çok yüksek ateş, şiddetli ağrı ve genel durum bozukluğu vardır.[7]

Puerperal endometrit tanısı koyulunca geniş spektrumlu iv antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. En sık uygulanan kombinasyon klindamisin (900 mg iv 8 saate bir) + gentamisin (7 mg/kg iv 24 saate bir) dir.[57,59] Metronidazol (500 mg iv 24 saate bir) + penisilin (5 milyon ünite iv 6 saate bir) veya ampisilin (2 gr iv 6 saate bir) + gentamisin (7 mg/kg iv 24 saate bir) kombinasyonları da uygulanabilir.[57] Geniş spektrumlu tek ajan rejimleri; sefotetan (2 gr iv 24 saate bir), ticarcillin–klavulanik asit (3.1 gr iv 6 saate bir), ampisilin-sulbaktam (3 gr iv 6 saate bir), piperacillin-tazobactam (3.375 gr iv 6 saate bir), imipenem-cilastatin (500 mg iv 6 saate bir), meropenem (1 gr iv 8 saate bir), ertapenem (1 gr iv 24 saate bir) kullanılabilir.[57] Hastanın kliniği genellikle 48-72 saat içinde düzelir ve 24 saat afebril ve asemptomatik olduktan sonra paranteral antibiyotik tedavisine son verilir.[7] İdame oral antibiyotik tedavisine gerek yoktur.[7] İstisna olarak vajinal doğum sonrası paranteral tedavi ile 24 saat içinde ateşi düşen ve iyileşen olgular amoksilin- klavulanat (875 mg 12 saate bir) oral antbiyotik tedavisi verilerek taburcu edilebilir.[7] Anibiyotik tedavisi ile düzelmeyen olgularda yara enfeksiyonu (selülit, apse vb) araştırılmalı ve özellikle stafilokoklara etkili antibiyotikler (ör. vankomisin, 1 gr iv 12 saate bir) eklenmelidir.[57] Ateşi düşmeyen olgularda ilaç reaksiyonu, pelvik apse ve septik tromboflebit de düşünülmelidir.[57]

Postpartum endometritin önlenmesi amacıyla sezaryen operasyonu öncesi proflaktik antibiyotik uygulanmasının yararı gösterilmiştir.[59,60] Çoğunlukla uygulanan proflaksi yöntemi, tek veya iki doz 1. jenerasyon sefalosporin (sefazolin 1 gr, sefazolin 2 gr, sefathiamidin 2 gr) kullanılmasıdır.[60] Vajinal doğumlarda rutin olarak iv antibiyotik proflaksisinin yararı gösterilememiştir.[7,61]

Yara Enfeksiyonu

Sezaryen operasyonu sonrası %3-5 oranında yara enfeksiyonu oluşur.[57] Düşük sosyoekonomik seviye, obezite, diyabet, kötü cerrahi teknik ve antiseptiye uyulmaması, uzamış doğum eylemi, uzun süre su kesesinin açık olması, koryoamniyonit, immün yetmezlik başlıca risk faktörleridir.[7] Başlıca etken patojen mikroorganizmalar stafilakok aureus, anaerobik streptokoklar ve aerobik ve anaerobik gram-negatif basillerdir.[57]

Anibiyotik tedavisi ile düzelmeyen endometrit olgularında öncellikle yara enfeksiyonu düşünülmelidir.[57] Sezaryen insizyonunun muayenesinde kızarıklık, ağrı, endürasyon ve hassasiyet saptanır. İnsizyon içine alet sokulduğunda çoğunlukla iltahap boşalır. Bazı olgularda iltahap birikmesi olmaksızın yaygın selülit olabilir. Yara yerindendeki eksudadan özellikle metisilin-dirençli stafilokok aureus'u (MRSA) belirlemek amacıyla kültür yapılmalıdır.[7] İltahap mevcutsa cilt inziyonu açılmalı ve direne edilmelidir. Fasyanın intakt olduğu kontrol edilmelidir ve değilse cerrahi olarak kapatılmalıdır. Yara günde 2-3 kere ılık serum fizyolojik ile yıkanmalı ve sekonder iyileşmeye bırakılmalıdır. Antbiyotik tedavisine stafilokoklara etkili vankomisin, 1 gr iv 12 saate bir eklenmelidir.[7] Antibiyotik tedavisine yara tabanı iyileşene ve selülit bulguları kaybolana kadar devam edilmelidir.[7] Bazı olgularda açılan insizyon sekonder olarak cerrahi olarak kapatılabilir.

Nekrotizan fasiit yara yeri enfeksiyonunun çok nadir gözlenen ve fakat hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyonudur.[7] Polimikrobiyal ve özellikle anaerop mikroorganizmalara bağlı olarak oluşur.[57] Yara yeri kenarları siyanotik ve soluktur, duyu hissi yoktur. Cilt altı dokusu altındaki fasyadan kolaylıkla ayrılır, gerektiğinde doku biyopsisi alınarak frozen inceleme yapılabilir.[7] Tedavisinde geniş spektromlu antibiyotik (bütün aerop ve anaerop mikroorganizmaları karşılayacak) uygulanması, kristoloid infüzyonu, sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi ve nekrotik dokuların yaygın olarak debridmanı gerekir (cerrahi veya plastik cerrahi desteği alınmalıdır).[7] Antibiyotik tedavisi olarak klindamisin (900 mg iv 8 saate bir) veya metronidazol (500 mg iv 12 saate bir) + vankomisin (1 gr iv 12 saate bir) + gentamisin (7 mg/kg iv 24 saate bir) veya azotreonam (1- 2 gr iv 8 saate bir) uygulanabilir.[57]

Pelvik Abse

Doğum sonrası pelvik abse çok nadirdir, puerperal endometrit olgularının ancak %1 veya azında gözlenir.[62] Pelvik abseler çoğunlukla anterior veya posterior cul-de-sac'da veya broad ligament içinde yerleşim gösterir.[7] Abse içinde çoğunlukla koliform ve anaerop gram-negatif basiller izole edilir.[7] Yüksek ateş, halsizlik, taşikardi, pelvik ağrı ve hassasiyet vardır. Ultrasonografi, BT veya MRG ile kolaylıkla tanı konulur.

Abse cerrahi olarak veya girişimsel radyolojik teknikler ile mutlaka direne edilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır; penisilin (5 milyon ünite iv 6 saate bir) veya ampisilin (2 gr iv 6 saate bir) + gentamisin (7 mg/kg 24 saate bir) + klindamisin (900 mg iv 8 saate bir)

veya metronidazol (500 mg iv 12 saate bir).[7] Alternatif olarak tek ajan imipenem-cilastatin (500 mg iv 6 saate bir), meropenem (1 gr 8 saate bir) veya ertapenem (1 gr 24 saate bir) kullanılabilir.[7]

Septik Pelvik Ven Tromboflebiti

Septik pelvik tromboflebit, 3000 gebelikte 1 ve endometrit olgularının %1'inden azında gözlenen nadir bir durumdur.[63,64] İntrauterin enfeksiyona bağlı olarak patojen mikroorganizmalar venöz dolaşım içine girerek damar endotel hasarına ve venöz tromboza yol açar.[7] İki farklı formda ortaya çıkabilir; over venlerinin veya spesifik olmayan derin pelvik venlerin trombozu. Over ven tromboflebiti, over venlerinin tek (çoğunlukla sağ) veya iki taraflı akut trombozudur.[7] Doğum sonrası 2-4 gün içinde ateş, sırta ve kasığa yansıyan abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ileus bulguları vardır.[7] Taşikardi, taşipne, batında defans olabilir ve palpasyonda uterus kornusundan yukarıya doğru uzanan bir kitle ele gelebilir.[7] Derin septik pelvik tromboflebitte, hastalarda antibiyotik tedavisine karşın düşmeyen ateş söz konusudur, ancak genel durumları kötü değildir.[65] Abdominal ve pelvik hassasiyet yoktur. Tanı BT veya MRG ile konulur.

Tedavide geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine ilave olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülan tedaviye başlanır.[7] Tedaviye 7-10 gün devam edilir. Tedaviye başlandıktan sonra 48-72 saat içinde klinik düzelme gözlenir.[7] Düzelme olmaz ise damara cerrahi müdahale gerekebilir, ancak çoğunlukla medikal tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilir.[57]

Puerperal Mastit

Meme dokusundaki gland yapılarının inflamasyonuna mastit adı verilir. Puerperal mastit emziren kadınlarda en sık postpartum ilk 6 hafta veya emzirmeyi azaltırken görülür.[66] Emziren kadınlarda mastit sıklığı %2 ile %33 arasında değişmekte ve ortalama %10 dolayındadır.[67] En sık etken cilt florasının doğal üyesi olan stafilokokus aureustur, stafilokokus epidermis, streptokok, E.coli, proteus, klebsiella ve enterokoklar da neden olabilir.[67] Mastit oluşumunda sütün boşaltılamaması sonucu kanallarda birikmesi ve meme ucundaki çatlaklar yoluyla deri florasının içeri girmesi rol oynar. Meme ucu çatlakları, sık olmayan emzirme, etkin emmemeye bağlı süt birikimi (stazı), memeden hızlı kesme ve sıkı iç çamaşırı gibi memede basınca yol açan durumlar mastite yatkınlığa yol açar.[57]

Memede hassasiyet, sıcaklık artışının eşlik ettiği şişlik, ateş, titreme ve yaygın miyalji gibi grip benzeri belirtiler görülür.[57] Genellikle tek taraflıdır ve en sık üst dış kadran etkilenir. Tedavi edilmezse olguların az bir kısmında abseleşebilir. Mastit gelişmesini engellemek için meme başının temiz tutulması, erken ve sık emzirilmesi, gerekli hallerde emzirme sonrası memenin pompalar ile boşaltılması ve bu sayede stazın önlenmesi gerekir.

Belirtiler hafifse ilk 24 saat memenin etkin, sık boşaltılması, bebeğin memeye uygun yerleşimi, etkilenen bölgeden meme ucuna doğru masaj, emzirmeden hemen önce ılık pansuman, yatak istirahati, analjezik gibi konservatif tedavi önerilebilir.[67] İlk 24 saatte bulgular gerilemiyorsa oral antibiyotik tedavisine başlanır (10-14 gün). Tedavide penisilin türevleri (örn. Ampisilin 1gr tb 4x1), sefalosporinler (örn. seftriakson 500 gr 2x1), eritromisin tb 500 mg 2x1 kullanılabilir.

Antibiyotik tedavisi ile 48 saat içinde tablo geriler.[67] Mastit olgularında emzirmeye devam edilir. Meme absesi gelişirse drene edilmelidir.

Maternal Sepsis

Maternal sepsis WHO tarafından "Gebelik, doğum, postpartum veya abortus sonrası enfeksiyona bağlı olarak oluşan ve hayatı tehdit eden çoklu organ disfonksiyonu" olarak tanımlanmaktadır.[68] Maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir.[7] Dünyada maternal ölümlerin gelişmiş ülkelerde %5, gelişmekte olan ülkelerde ise %11'i sepsise bağlıdır.[69] Doğum yapan 1000 kadından yaklaşık 1'inde ağır enfeksiyon (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, SIRS) gelişir, bunların yarısı çoklu organ disfonksiyonu ile sepsise ilerler ve %3-4'ünde de septik şok gelişir.[69] Sepsise bağlı her bir maternal ölüme karşılık 50 ciddi maternal morbidite gözlenir ve ayrıca fetal enfeksiyon, erken doğum ve perinatal mortalite ve morbidite de maternal sepsise bağlı olarak yüksektir.[69]

İlerleyen yıllar içinde kılavuzlarda sepsis tanımında dönüşümler yapılarak ortak dil oluşturulmaya çalışılmıştır. İlk olarak 1991 yılında SIRS tanımı kullanılmıştır. SIRS tanısı için belirtilen kriterlerin en az ikisinin bulunması gerekir; 1. Vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, 2. Kalp hızının 90/dakikadan fazla olması, 3. Solunum sayısının 20/dakikadan fazla veya arteriyel CO_2 basıncının 32 mmHg'dan düşük olması, 4. Lökosit sayısının 12000/mm^3'den yüksek veya 4000/mm^3'den düşük sayıda olması veya genç hücrelerin oranının %10'dan fazla bulunmasıdır.[69] Sepsis-1 (1991) tanımlamasında; sepsis, enfeksiyona bağlı SIRS, ağır sepsis organ disfonksiyonunun eklenmesi ve septik şok ise hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulgularının bulunması olarak tarif edilmektedir.[70] Sepsis-2 (2001) tanımlamasında, Sepsis-1 tanımları geçerli kalmakla birlikte bazı eklemeler yapılmıştır.[70] Sepsis-3 (2016) tanımlamasında ise, sepsis, enfeksiyona karşı anormal ve uygunsuz konak cevabı sonucu ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden çoklu organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.[71] Organ disfonksiyonu Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ile belirlenir (Tablo 1). SOFA skoru, 6 sistemde organ yetmezliğini tanımlar ve her bir sistem için 0 ile 4 arasında puan bulunmaktadır, SOFA skorunda ≥2 puanlık artış çoklu organ disfonksiyonu anlamına gelmektedir.[69] Sepsis olasılığı olan hastaların erken yakalanmasını sağlamak için tarama amaçlı yatak başında Quick SOFA (qSOFA) kriterleri kullanılmaktadır; a-Solunum hızının ≥ 22/dk, b- Mental durumda değişiklik ve c- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg olmasıdır.[69] Septik şok, yeterli sıvı replasmanı sonrasında, ortalama kan basıncını (OAB) >65 mmHg tutmak için vazopressör ihtiyacı olması ve serum laktat düzeyinin 2mmol/L üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır ve sepsisin bir alt grubudur.[71] Septik şok belirgin dolaşımsal, hücresel, ve metabolik bozukluklar ile ilişkilidir ve mortalitesi sepsisten daha yüksektir.[69] Sepsis 1 ve 2 tanımlamalarında kullanılan SIRS kriterlerinin gebelerdeki duyarlılığı düşüktür, sepsis ve ağır sepsis kavramları sepsisin hafif formunun olabileceği ve sepsis kliniğinin öngörülebilir bir devamlılık gösterdiği yanlış anlayışını doğurmaktadır. Sepsis-3 tanımlamasında, konak cevabı ve organ disfonksiyonu önem kazanmaktadır, ağır sepsis kavramı yoktur ve dolayısıyla mortalitesi yüksek olan tablonun daha iyi tanımlanmasına olanak sağlamaktadır.

Maternal sepsis açısından puerperyum antenatal döneme kıyasla 2-3 kat daha riskli bir dönemdir.[72] Sezaryen doğum (özelikle doğum eyleminde), acil servikal serklaj, genital enfeksiyonlar (özellikle GBS enfeksiyonları), pelvik enfeksiyon öyküsü, septik abortus, prenatal invaziv girişimler, yara enfeksiyonları, koryoamniyonit, endometrit maternal sepsis açısından obstetrik risk faktörleridir.[72] Piyelonefrit, pnömoni gibi enfeksiyonlar, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliği de maternal sepsis riskini arttıran etmenlerdir.[72] Piyelonefrit, endometrit ve koryoamniyonit en önde gelen septik şok nedenleridir.[73] E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Pseudomonas, Enterobacter, GBS ve grup A streptokoklar, stafilokoklar ve anaerop bakteriler maternal sepsisden sorumlu başlıca patojen mikroorganizmalardır.[7] Sepsis olguların önemli bir kısmında patolojik etmenler polimikrobiyaldır.[7]

Tablo 1 • Sepsiste organ disfonksiyonu belirlemek için kullanılan "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) skoru

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Solunum PaO2/FiO2, mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
Koagulasyon Trombosit sayısı ×100/µL	≥150	<150-100	< 100-50	< 50-20	< 20
Karaciğer Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 µg /kg veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1-15 µg /kg veya epinefrin ≤0.1 µg / kg veya norepinefrin ≤0.1 µg /kg	Dopa-min>15 µg /kg veya epinefrin >0.1 µg / kg veya norepinefrin >0.1 µg /kg
Santral Sinir Sistemi Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Kreatinin, mg/dL İdrar çıkışı, ml	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 < 500	>5.0 < 200

Sepsis ve septik şok medikal acil bir durumdur, tedavisine ve resüsitasyonuna vakit kaybetmeden başlanılmalıdır. Enfeksiyon hastalıkları ve anestezi uzmanlarıyla birlikte multidisipliner yaklaşım gerekir ve yoğun bakım koşullarında takip edilmelidir. Gebelik ve lohusalık döneminde, kişinin ateş durumuna bakılmaksızın, enfeksiyon dışında başka bir nedene bağlanamayan organ hasarı durumu sepsis olarak değerlendirilmelidir.[74] Septik şokun erken dönemlerinde hastalar huzursuz, dezoryante, taşikardik ve hipotansifdir.[57] Başlangıçta vazodilatasyona bağlı olarak cilt sıcak ve kızarıktır, ileri dönemlerde vazokonstrüksiyona bağlı olarak soğuk ve nemli olur.[57] Kardiyak aritmiler ve miyokardiyal iskemi bulguları gelişir, hemolize bağlı sarılık ve kuagulopatiye bağlı kanama bulguları gelişir, idrar miktarı azalır ve böbrek yetmezliği bulguları ortaya çıkar.[57] Adult respiratuvar distres sendromuna (ARDS) bağlı olarak da solunum güçlüğü ve taşipne olur.[57]

Sepsis tanısı veya şüphesi durumunda acilen kültürler (kan, idrar, balgam ve diğer) alınmalı, serum laktat düzeyine bakılmalı ve antibiyotik tedavisine 1 saat içinde başlanılmalıdır.[74] Aerobik ve anaerobik gram pozitif ve negatif bakterileri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı (Tablo 2), kültür sonuçlarına göre de düzenlenmelidir.[74] Ampirik antibiyotik tedavisi olarak; ampisilin (2 gr iv 6 saate bir) + gentamisin (7 mg/kg 24 saate bir) + klindamisin (900 mg iv 8 saate bir) veya metronidazol (500 mg iv 12 saate bir) kombine tedavisine veya tek ajan olarak imipenem-cilastatin (500 mg iv 6 saate bir), meropenem (1 gr 8 saate bir), ertapenem (1 gr 24 saate bir), ticarcillin– clavulanic acid (3.1 gr iv 6 saate bir), ampisilin-sulbactam (3 gr iv 6 saate bir) veya piperacillin-tazobactam (3.375 gr iv 6 saate bir) tedavilerine başlanabilir.[57] Enfeksiyon kaynağı belirlenmeye çalışılmalı ve gerekiyorsa kaynağa yönelik girişimlerde bulunulmalıdır (enfekte materyalin küretajı, abse drenajı, nekrotizan fasitisde debirdman vb).

Hipotansiyon ve hipoperfüzyon durumunda 1-2 litre izotonik kristaloid solüsyonu (Ringer laktat, izotonik salin) ile sıvı replasman tedavisine başlanmalıdır.[74] İlave sıvı tedavisine kişinin hemodinamik durumuna göre karar verilmelidir.[74] Sıvı replasman tedavisinde amaç, santral venöz basıncı 8-12 mm Hg, OAB ≥65 mm Hg, idrar çıkışını ≥0.5 mL/kg ve miktvenöz oksijen satürasyonunu ≥ %70 tutmaktır.[57] Sıvı tedavine rağmen hipotansiyon ve/veya hipoperfüzyonu devam eden olgulara ilk seçenek vazopresör olarak norepinefrin tedavisi (5-15 μg/dk) başlanmalıdır.[57,74] Vazopresör ajan olarak Dopamin, yan etkilerinden dolayı, bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalarda başlangıç dozu 1-3 μg / kg /dk olarak kullanılabilir.[57] Hastada miyokardiyal disfonksiyon varsa veya hastanın OAB >65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları devam ediyorsa vazopresör tedaviye pozitif inotropik ajan olarak Dobutamin (2-20 μg/kg/dk) eklenir.[57,74] Vazopresin, noradrenalin uygulanmasına karşın hedef OAB'ye ulaşılamadığı takdirde eklenmelidir.[74] Hastalara ayrıca intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 200-300 mg/gün, 3 veya 4'e bölünmüş dozlar halinde, 7 gün) tedavisi de verilir.[57] Hastaların vücut ısısı düşürülür, pıhtılaşma bozukluklarına karşın pıhtılaşma faktörleri ve trombosit replasmanı yapılır, insülin tedavisine başlanır, ağır nötropenik olgulara granulosit koloni-stimülan faktör verilir ve derin ven trombozu proflaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlanılır.[57] Oksijen desteği sağlanır, oksijen satürasyonu monitorize edilir,

solunum güçlüğü ve ARDS'si olan olgular entübe edilerek mekanik ventilasyon ile desteklenir.[57] Sepsis ve septik şok da ancak etkin ve hızlı tedavi ile maternal mortalite amaçlanan seviyelere indirilebilir.

Maternal bakteriyel enfeksiyonlar ve önerilen antibiyotik tedavileri Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 2 • Sepsiste kaynağa yönelik önerilen antibiyotik tedavileri

Enfeksiyon Kaynağı	Önerilen Antibiyotik
Toplum- kaynaklı Pnömoni	Sefotaksim, seftriakson, ertapenem, veya ampisilin + azitromisin, klaritromisin, veya eritromisin
Hastane-kaynaklı Pnömoni	
Düşük riskli hastalar	Piperasilin-tazobaktam, meropenem, imipenem, veya sefepim
Yüksek riskli hastalar	Pseudomonas (beta lactam+ aminoglikozid veya kinolon) MRSA (vankomisin veya linezolid)
Koryoamniyonit	Ampisilin + gentamisin. Sezaryen durumunda klindamisin veya metranidazol ekle
Endometrit	Ampisilin, gentamisin, metranidazol (veya klindamisin) sefotaksim veya seftriakson + metranidazol
Üriner Enfeksiyon	Ampisilin +gentamisin karbapenem veya piperasilin-tazobaktam
Abdominal Enfeksiyon	Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, veya sefepim + metranidazol Komplike olgular karbapenem veya piperasilin-tazobaktam
Cilt ve yumuşak doku (nekrotizan)	Vankomisin + piperasilin-tazobaktam Streptococcus Group A veya Clostridium perfringens mevcutsa, penisilin G + klindamisin

Tablo 3 • Maternal bakteriyel enfeksiyonlar ve antibiyotik tedavileri	
B grubu streptokok kolonizasyonu	Ampisilin 2 gr iv, 4 saate bir 1 gr ampisilin iv doğuma kadar
Sifiliz	Tek doz 2.4 milyon ünite benzatin G penisilin im
Listeriya enfeksiyonu	Ampisilin 2 gr/8 saate iv, 14 gün
Toksoplazma	Spiramisin 1 gr (3 milyon U) 8 saate bir tablet ile proflaksi Sulfadiazin 1 gr/ 8saat + primetamin 50 mg günde 1 kere + folinic acid haftada bir 50 mg ile tedavi
Koryoamniyonit	Ampisilin 2 gr iv /6 saate + gentamisin 5mg iv /kg 24 saate, sezaryen olursa klindamisin 900 mg iv tek doz ekle
Postpartum endometrit	Klindamisin (900 mg iv/ 8 saate) + gentamisin (7 mg/kg iv /24 saate) veya sefotetan (2 gr iv /24 saate), ticarcillin– clavulanic acid (3.1 gr iv / 6 saate), ampisilin-sulbactam (3 gr iv/ 6 saate), piperacillin-tazobactam (3.375 gr iv/ 6 saate), imipenem-cilastatin (500 mg iv / 6 saate), meropenem (1 gr iv/ 8 saate), ertapenem (1 gr iv/ 24 saate)
Yara enfeksiyonu	Vankomisin (1 gr iv /12 saate)+ piperacillin-tazobactam (3.375 gr iv/ 6 saate)
Nekrotizan fasitis	Klindamisin (900 mg iv/ 8 saate) veya metronidazol (500 mg iv/ 12 saate) + vankomisin (1 gr iv/ 12 saate) + gentamisin (7 mg/kg iv/ 24 saate) veya azotreonam (1 - 2 gr iv /8 saate)
Pelvik abse	Ampisilin (2 gr iv/ 6 saate) + gentamisin (7 mg/kg /24 saate) + klindamisin (900 mg iv /8 saate) veya metronidazol (500 mg iv/ 12 saate). imipenem-cilastatin (500 mg iv/ 6 saate), meropenem (1 gr/ 8 saate) veya ertapenem (1 gr/ 24 saate) ve direnaj

Devam ediyor →

Septik Pelvik Ven Tromboflebiti	Antibiyotik+ düşük molekğl apırlıklı heparin
Mastit	Ampisilin 1gr 4x1, seftriakson 500 gr 2x1, eritromisin 500 mg 2x1
Sepsis	Ampisilin (2 gr iv/ 6 saate) + gentamisin (7 mg/kg/ 24 saate) + klindamisin (900 mg iv/ 8 saate) veya metronidazol (500 mg iv/ 12 saate) kombine tedavi veya tek ajan olarak imipenem-cilastatin (500 mg iv /6 saate), meropenem (1 gr iv/ 8 saate), ertapenem (1 gr iv/ 24 saate), ticarcillin– clavulanic acid (3.1 gr iv/ 6 saate), ampisilin-sulbactam (3 gr iv / 6 saate) veya piperacillin-tazobactam (3.375 gr iv/ 6 saate)

Kaynaklar

1-Say L, Chou D, Gemmill A et al (2014) Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health, 2:e323–e333.

2-Lawn JE, Cousens S, Zupan J (2005) Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? The Lancet, 365:891–900.

3-James SL, Abate D, Abate KH et al. (2018) Global, regional, and national incidence,prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories,1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet, 392(10159):1789–1858.

4-Baker CJ, Barrett FF (1973) Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates, J Pediatr, 83:919-925

5- Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R et al. (2008) Prevalence of mater¬nal group B streptococcal colonisation in European countries, Acta Obstet Gynecol Scand, 87:260-271

6- Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA et al. (2000) Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery, Obstet Gynecol 96:498-503

7- Duff WP (2021) Maternal and Perinatal Infection in Pregnancy: Bacterial. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1124- 1146

8- Edwards MS, Baker CJ (2010) Streptococcus agalactiae (group B streptococcus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases. Vol 2, 7th edn. Philadelphia, Elsevier, pp 2655-2666

9-McKenna DS, Iams JD(1998). Group B streptococcal infections. Seminars in Perinatology, 22: 267-276

10-Di Renzo G C, Melin P, Berardi A et al. (2015) Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference, J Matern Fet Neonat Med, 28:766-782

11-Duff P, Birsner M (2017) Maternal and Perinatal Infection in Pregnancy. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL ve ark. (eds)Normal and Problem Pregnancies, Seventh Edition, Elsevier, pp 1130-1146

12-Edvards MS, Nizet V, Baker CJ (2016) Group B streptococcal Infections. In:Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y ve ark (eds) Remington and Klein's Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 8th edn, Saunders, pp 411-426

13-Greenspoon JS, Wilcox JG, Kirschbaum TH (1991). Group B streptococcus: the effectiveness of screening and chemoprophylaxis. Obstet Gynecol Surv, 46: 499-508

14-Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ et al. (1979) Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in pregnant women: a couple study. Am J Obstet Gynecol, 135:1062–5.

15-Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2013) Clinical Practice GuidelineThe Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. J Obstet Gynaecol Can, 35(10):e1–e10

16-Ohlsson A, Shah VS (2014). Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD007467

17-American College of Obstetricans and Gynaecologists(ACOG)(2011). Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns.Committee Opinion No. 485, Obstet Gynecol, 117:1019-27.

18-Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Mor Mortal Wkly Rep, 59(RR-10):1–32.

19-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2012) The prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease, Green-top Guideline No 36

20- Kingston M, French P, Higgins S et al (2015) UK national guidelines on the management of syphilis 2015 International Journal of STD & AIDS 0(0) 1–26

21- Tsimis ME, Sheffield JS (2017) Update on Syphilis and Pregnancy. Birth Defect Res., 109:347–352

22- Wijesooriya NS, Roger W Rochat RW et al (2016) Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study Lancet Glob Healt,4: e525–33

23- EnsariT, Kırbas A,Erdinç S (2015) An eight-year retrospective analysis of antenatal screening results for syphilis: is it still cost effective? J Infect Dev Ctries, 9:1011-1015

24- Braccio S, Sharland M, Ladhani SN (2016) Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. Curr Opin Infect Dis, 29:268–274

25- Moline HR, Smith JF (2016) The continuing threat of syphilis in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 28:101–104

26- Qin J, Yang T, Xiao S et al. (2014) Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(7): e102203

27- Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS (2020) Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient Disease. Prenat Diagn, 2020;1–12. DOI: 10.1002/pd.5728

28- Lago EG (2016) Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. Cureus 8(3): e525.

29- World Health Organization, WHO (2007) The Global Elimination of Congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva

30- U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement (2009) Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women. Ann Intern Med, 150:710-716.

31- Public Health England (2016). National antenatal infections screening monitoring: annual data tables (England–2013).https://www.gov.uk/government/publications/national-antenatal-infections-screening monitoring annual-datatables.

32- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008) Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf.

33-Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA et al (2019) Listeriosis in Pregnancy: A Review. Obstet Gynecol Surv, 74:362-368

34- Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S (2017) Listeriosis during pregnancy .Arch Gynecol Obstet 296:143–152

35- Desai RW, Smith MA (2017) Pregnancy-related Listeriosis. Birth Defect Res., 109:324–335

36-Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 62:448–452.

37-Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists (2014) Committee Opinion No. 614: management of pregnant women with presumptive exposure to Listeria monocytogenes. Obstet Gynecol, 124:1241–1244

38- Saadatnia G, Golkar M (2012) A review on human toxoplasmosis, Scand J of Infect Dis, 44:11, 805-814

39- Torgerson PR, Mastroiacovo P (2013) The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ, 91:501–508

40- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C et al (2015) Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10. Art. No.: CD006171.

41-Rostami A, Riahi SM, Contopoulos- Ioannidis DG et al. (2019) Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 13(10):e0007807.

42- Dunn D (1999). Mother to child transmission of toxoplasmosis: risks estimates or clinical counselling. Lancet, 353:1829–33.

43- Li X-L, Wei H-X, Zhang H et al (2014) A Meta Analysis on Risks of Adverse Pregnancy Outcomes in Toxoplasma gondii Infection. PLoS ONE 9(5): e97775

44- Liesenfeld O, Press C, Montoya JG et al. (1997)False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. J Clin Microbiol,35(1):174–8.

45- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2013) Clinical Practice Guideline. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. J Obstet Gynaecol Can 2013;35(1 eSuppl A):S1–S7

46- Montoya JG (2002) Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis, 185(Suppl 1):S73–82

47-ISUOG (2020) Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital Infection Ultrasound Obstet Gynecol, 56: 128–151

48- Mandelbrot L (2020) REVIEWCongenital toxoplasmosis: What is the evidence forchemoprophylaxis to prevent fetal infection? Prenat Diagn, DOI: 10.1002/pd.5758

49-Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al.(2018) Prenatal therapy with pyrimeth-amine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmissionof toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol, 219:386. e1-386.e9

50-Xing L, Wang G, Chen R et al (2019) Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? A systematic review and meta-analysis following PRISMA. Medicine 98:50(e18229).

51- Ericson JE, Laughon MM (2015) Chorioamnionitis: Implications for the Neonate Clin Perinatol. 42: 155–165.

52- Johnson CT, Adami RR and Farzin A (2017) Antibiotic Therapy for Chorioamnionitis to Reduce the Global Burden of Associated Disease. Front. Pharmacol. 8:97. doi: 10.3389/fphar.2017.00097

53- Conde- Agudelo A, Romero R, Jung EJ et al (2020) Management of Clinical Chorioamnionitis: An Evidence-Based Approach. Am J Obstet Gynecol, doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.044.

54- AT Tita, Andrews, WW (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clinics in Perinatology, 37:339–54.

55-Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM et al (2014). Fetal immune response to chorioamnionitis. Semin. Reprod Med, 32, 56–67

56-Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. (1993) The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol, 169:805.

57- Duff P (2019) Maternal and Fetal Infections. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 862- 919

58- Declercq E, Barger M, Cabral HJ et al (2007) Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. Obstet Gynecol, 109:669-674

59- Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L (2015) Antibiotic regimens for postpartum endometritis. Cochrane Database Syst Rev, 2;(2):CD001067

60- Bollig C, Nothacker M, Lehane C et al (2018) Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97:521–535.

61- Bonet M, Ota E, Chibueze CE,Oladapo OT (2017) Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity. Cochrane Database Syst Rev, 13;11(11):CD012137

62- Duff P (1986) Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. Obstet Gynecol, 67:269-275

63-Duff P, Gibbs RS (1983) Pelvic vein thrombophlebitis: diagnostic dilemma and therapeutic challenge. Obstet Gynecol Surv, 38:365-372

64- Wysokinska EM, Hodge D, McBane RD (2006) Ovarian vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. Thromb Haemost, 96:126-131

65- Jaiyeoba O (2012) Postoperative Infections in Obstetrics and Gynecology. Clin Obstet Gynecol, 55:904-913

66- Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL (2013) Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD005458

67- Pustotina O (2016) Management of mastitis and breast engorgement in breastfeeding women J Matern Fetal Neonatal Med, 29: 3121–3125

68-World Health Organisation. Statement on Maternal Sepsis (2017) http://www.who.int/reproductive health/publications/maternal perinatal health/maternal sepsis statement/en/. Accessed April 01, 2019.

69- Burlinson CEG,Sirounis D, Walley KR et al (2018) Sepsis in pregnancy and the puerperium. Int J Obstet Anesth, 36: 96–107

70- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.(2003) 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, 29:530–8.

71- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 315:801–10.

72-Turner MJ (2019) Maternal sepsis is an evolving challenge. Int J Gynecol Obstet, 146: 39–42

73-van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J (2010) Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. Curr Opin Infect Dis, 23:249–254

74- Plante LA, Pacheco LD, Louis JM (2019) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. www.smfm.org/publications.

BÖLÜM 15

MATERNAL VE PERİNATAL ENFEKSİYONLAR: VİRAL

Uzm. Dr. Hazal ERDEM • Prof.Dr. Fehmi TABAK

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu

Etken ve Epidemiyoloji

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Retroviridae ailesinin lentivirus alt ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Genom içinde yer alan farklı bölgelerden viral replikasyon için gerekli birçok protein kodlanmaktadır. HIV'in yapısal (pol, gag, env), düzenleyici (tat, rev, nef) ve yardımcı (vif, vpr, vpu, vpx) genleri bulunmaktadır. Bu genlerden pol geni virüsün konak genomuna giren, tamamlayıcı DNA'nın oluşumundan sorumlu revers transkriptazı kodlar. gag geni çekirdek proteini olan p24'ün oluşumundan sorumlu bir proteini kodlar. env geni ise HIV'in CD4 reseptörüne yapışmasından sorumlu olan, zarf glikoproteinini kodlar.[1]

HIV vücuda girdikten sonra başta lenfoid dokular olmak üzere tüm vücuda yayılır. Başlangıçta ortaya çıkan hızlı virüs replikasyonu, bağışık yanıtın ortaya çıkması ve virionların lenfoid dokuda tutulması ile kısmen kontrol altına alınır. Sonrasında sürekli virüs replikasyonu ile birlikte, hastalık akut bir tablodan kronik bir hastalığa dönüşür. HIV zarf glikoproteini olan gp 120 ile CD4+ T lenfositlerinin üzerinde bulunan CD4+ reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda hücre içine giren virüs zarfından soyunarak viral genomu serbest kalır. Genomik RNA'nın revers transkriptaz enzimi ile bir kopyası yapılır ve çift sarmallı DNA zinciri oluşturulur. Oluşan bu DNA nükleusa girer ve konağın kromozomuna integre olur. İnfekte hücre herhangi bir nedenle aktive olunca viral proteinleri yapmaya başlar ve oluşan olgun virionlar konak hücreden tomurcuklanarak çıkarak diğer hücreleri enfekte eder. Enfeksiyonun erken evrelerinde CD4 hücrelerinde oluşan viral replikasyon sonucunda oldukça yüksek seviyelerde viremi ortaya çıkar, p24 antijeni artar ve üç hafta içinde HIV'e karşı antikorlar gözlenmeye başlanır. Altı ay içinde olguların tümünde serokonversiyon oluşur. Antikorların ortaya çıkması ile kronik persisten enfeksiyon evresi başlar. CD4 hücrelerinde kayıp ve sitokin uyarımındaki azalma sonucu hücresel ve humoral bağışıklık sistemi etkilenerek fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelerin ortaya çıktığı son döneme ulaşılır.[1]

Batı Afrika'da HIV-1 ile yakın ilişkili diğer bir virüs olan HIV-2 enfeksiyonları sık görülmektedir. Bu bölümde ülkemizde gördüğümüz HIV-1 enfeksiyonundan bahsedeceğiz.[1] 2019 yılı DSÖ verilerine göre HIV ile enfekte kişi sayısı yaklaşık 38 milyon, yeni tanı alan kişi sayısı 1.7 milyon, HIV enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen kişi sayısı yaklaşık 690.000'dir.[1] Bu olguların en az %95'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta, 19.2 milyonu kadın olup, 300.000 kadın 2019 yılında kaybedilmiştir. Ülkemizde 1985'ten 31 Aralık 2019 tarihine kadar resmi olarak bildirilmiş 24.237 HIV enfeksiyonlu olgu bulunmaktadır (Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı verileri). Dünya genelinden farklı olarak olguların yaklaşık %80'i erkektir. Ülkemizde HIV enfeksiyonlu hastaların %73'üne tanı koyulmakta, tanı koyulanların %92'si tedaviye erişmekte ve bu olguların en az %70'inde viral yük saptanamaz duruma gelmektedir.[2]

Ana geçiş yolları cinsel ilişki, kan yolu (transfüzyon, damar içi madde kullanımı, sağlık çalışanında perkütan iğne yaralanması) ile perinatal bulaştır. Bulaş riski enfekte kişinin viral yükü, hastalığın evresi, eşlik eden cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH)/genital ülser varlığı ve cinsel ilişki tipine göre değişiklik gösterir. Kadınlarda ana bulaş yolu heteroseksüel cinsel ilişki olmaya devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde HIV ile enfekte kadınların artması doğum sırasında veya daha sonra edinilen HIV ile enfekte çocukların da sayısında artışa yol açmaktadır.

Klinik

Enfeksiyonun erken dönemini kişilerin tahmini %10-60'ı asemptomatik geçirmektedir.[1] Semptomatik olanlar virüs alındıktan 4-6 hafta sonra ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, döküntü, miyalji, ishal, kilo kaybı, baş ağrısı gibi mononükleaz benzeri bulgular gösterir.[1] Bu klinik tablo akut retroviral sendrom olarak adlandırılır ve bu dönemdeki yüksek viral yük bulaştırıcılık açısından önemlidir. Akut enfeksiyondan sonra hastalar enfeksiyonun asemptomatik, latent fazına geçer. Yaklaşık 5-10 yıl sonra CD4 hücrelerinin azalmasına paralel olarak fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin eşlik ettiği edinsel immün yetmezlik sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) gelişir. AIDS-tanımlayıcı hastalıklar özofagial kandidiyaz, servikal kanser, koksidiyoidomikoz, kriptokokkoz, CMV retiniti, HIV ilişkili demans, Herpes simpleks (1 aydan uzun süren muko-kütanöz ülser, pnömonit, özafajit), Kaposi sarkomu, primer MSS lenfoması, Pneumocystis jirovecii pnömonisi, toksoplazma ensefaliti, Mycobacterium avium kompleks ve Mycobacterium tuberkulosis (M.tuberculosis) enfeksiyonları, progresif multifokal lökoensefalopati olarak sayılabilir.

Tanı ve Tarama

Taramada ilk yapılan test 4. kuşak ELISA testi olup, HIV-1/2 antikor ve p24 antijen varlığını taramaktadır. Sonrasında hızlı sonuç vermesi ve güvenilir test sonuçları alınabilmesi nedeniyle doğrulama amaçlı HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi kullanılmalıdır, temin edilemediği durumlarda alternatif olarak Western blot kullanılabilir. Ancak alternatif testlerle negatiflik halinde mutlaka HIV-1 NAT (nükleik asit tabanlı test) uygulanması gerekmektedir.[3] Enfeksiyonun erken döneminde (ilk 3-4 hafta) serolojik testlerin yanlış negatif sonuç verebile-

ceği; bunun yanı sıra gebelik, otoimmün hastalıklar, hemodiyaliz gibi durumların yanlış pozitif ELİSA sonucuna yol açabileceği unutulmamalı, bu gibi durumlarda NAT gibi doğrulama testleri mutlaka ivedilikle uygulanmalıdır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) önerileri doğrultusunda her kadına ilk prenatal vizitlerinde anti-HIV testi yapılmalıdır. Non-reaktif bulunsa da eğer gebe bulaş açısından yüksek riskliyse test 36. haftadan önce tekrarlanmalıdır.

Akut retroviral sendrom bulguları olan gebede anti-HIV non-reaktif olsa da HIV RNA ile doğrulanması önemlidir. Doğum anında gelen ve HIV açısından daha önce taranmamış gebede rapid intrapartum testler kullanılmalı, pozitiflik halinde diğer testler sonuçlanana kadar ivedilikle intravenöz zidovudin uygulanmalıdır.

Gebeliğin Yönetimi ve Tedavi

HIV enfeksiyonu günümüzde kronik, yönetilebilir bir hastalık konumuna gelmiştir. Bu yüzden konsepsiyon öncesi çiftlere uygun danışmanlık sağlamak kritik önem kazanmıştır. Antiretroviral tedavi (ART) alan HIV ile enfekte kadınlarda gebelik öncesi en az 3 ay arayla bakılmış saptanamaz düzeyde viral yük görülmesi önerilmektedir. Tedavi gebelik öncesi veya mümkün olmadıysa ilk prenatal vizitte tolere edilebilirlik, güvenilirlik ve etkililik açısından değerlendirilir. Gerekliyse tedavi değişikliği yapılır. Erkeğin HIV ile enfekte olup kadının olmadığı sero-diskordan çiftlerde önce erkekte viral supresyon sağlanmalıdır. Sonrasında sadece ovulasyonun pik yaptığı 2-3 günlük dönemde korunmasız ilişki önerilebilir. Daha güvenli olan diğer yol HIV ile enfekte olmayan partnerin tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ile maruziyet öncesi profilaksi (PrEP = pre-exposure prophylaxis) alarak ilişkiye girmesidir. Bu yolla bulaş riskinin %96-99'a kadar azaltıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. [1]

Gebelikte HIV enfeksiyonu tanısı alan kişide öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalı, olası fırsatçı enfeksiyon ve maligniteler açısından değerlendirilmelidir. CD4 T hücre sayısı ve HIV RNA düzeyi bakılmalı, Hepatit B ve C ile tüberküloz ko-enfeksiyonu, diğer CYBH açısından test edilmelidir. Partnerler ve varsa çocukları taranmalı, CD4 sayısı <200 olanlar fırsatçı enfeksiyon profilaksisi açısından değerlendirilmelidir. Hepatit A, B, influenza, pnömokok ve Tdap aşılama planı yapılmalıdır.

İlk değerlendirme yapıldıktan sonra ART en kısa sürede başlanmalıdır. Elit kontroller dahil tüm gebelere gebelikte ART başlanıp, ömür boyu alması sağlanmalıdır. Buradaki amaç hastalığın seyrini yavaşlatmak, fırsatçı enfeksiyon ve anne ölümü olasılığını düşürmek ve bebeğe bulaşı önlemektir. Erken dönemde başlanan ART ile sürekli viral yük baskılanması, perinatal HIV bulaşı riskini %0-0,5'e indirmektedir.[1] ART rejimleri NRTI (Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri), NNRTI (Nükleozid olmayan Revers Transkriptaz Inhibitörleri), INI (İntegraz İnhibitörleri), PI (Proteaz İnhibitörleri), giriş inhibitörleri ve füzyon inhibitörleri olmak üzere 6

grupta toplanmaktadır. Tedavide en az 2 gruptan 3 ajan olmak üzere kombine tedavi uygulanmaktadır. En sık kullanılan NRTI grubundan 2 ilaçla bir INI veya ritonavirle güçlendirilmiş PI kombinasyonudur. NRTI grubunda kullanılan bel kemiği iki kombinasyon tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ile abakavir/lamivudindir. HIV RNA>100.000 olanlarda abakavir/lamivudin daha az etkili olacağından ön planda tercih edilmez. INI grubunda gebelikte kullanılabilen iki ilaç raltegravir ve dolutegravirdir. Ancak özellikle ilk üç aylık dönemde dolutegravir kullanımının nöral tüp defekti ile ilişkisi halen tartışmalı bir konu olduğundan birinci tercih değildir. Dolutegravir (50 mg/gün) kullanılacak ise 6.haftadan itibaren kullanılabilir. Özellikle geç gebelik döneminde tanı alan kadınlarda hızlı virolojik yanıt sağlayabilmek için INI içeren kombinasyonlar başlanmalıdır. Üçüncü üç aylık dönemde viral yük saptanamaz düzeye gelmediyse direnç testi yapılmalı ve almıyorsa kombinasyona INI eklenmesi düşünülmelidir. PI grubunda ritonavirle güçlendirilmiş atazanavir tercih edilebilir. Bir diğer alternatif NRTI grubundan iki ilaçla efavirenz kombinasyonudur. Tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ve Raltegrevir kombinasyonu gebelik planlayan ve gebelerde sık kullanılan, güvenli bir tedavi yöntemidir. Tenofovir ön ilacı olan tenofovir alafenamide gebeliğin ilk trimesterinden sonra kullanılabilir. Hepatit B ile ko-enfekte hastalarda tenofovir içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir. ART başlandıktan sonra viral yük baskılanana kadar aylık, baskılandıktan sonra üç ayda bir kontrol edilir. CD4 sayısı kontrolü de genelde her üç ayda bir yapılır.

Doğum şekline karar verirken en önemli kriter geç gebelik dönemindeki viral yüktür. 34-36. haftada bakılan HIV RNA <1000 kopya/mL ise rutin sezaryen önerilmez. Ancak >1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryenle doğum yaptırılması önerilmektedir. Viral yük <50 kopya/mL ise intrapartum zidovudin uygulamasının ek faydası olmadığı gösterilmiştir, >1000 kopya/mL ise kullanılması gerekmektedir. HIV ile enfekte anneden doğan bebekte bulaş riski düşükse (doğumda viral yük <50 kopya/mL) bebeğe 4 hafta zidovudin tedavisi verilir. Bulaş riski yüksekse daha uzun süreli kombine tedaviler tercih edilir. Bebekte maternal antikorlar 12-18. aya kadar pozitif saptanabilmekte, bebek HIV ile enfekte olmadığı durumda bu antikorlar kaybolmaktadır. Bu nedenle HIV ile enfekte anne bebeklerinde ilk 18 ay HIV RNA ile takip yapılması gerekir. Doğum başlayan ve tedavisiz gebelerde Nevirapin (200 mg) verilir. Zidovudin (300 mg), lamivudin (2x150 mg) ve Raltegravir (2x400 mg) başlanır. Doğum süresince parenteral zidovudin verilir. Anne HIV ile enfekteyse emzirmek kontrendikedir. DSÖ önerilerine göre bunun tek istisnası bebeğe ek gıda sunulma imkanının olmadığı çok düşük gelirli bölgelerdir. [4]

Grip (İnfluenza)

Etken ve Epidemiyoloji

Orthomyxoviridae ailesinden, segmentli bir RNA'ya sahip ve lipid zarflı bir virüstür. A, B ve C olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Virüsün hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) olmak üzere iki major yüzey glikoproteini vardır. Bu glikoproteinlerdeki antijenik değişiklikler antijenik shift (antijenik kayma) ve drift (sürüklenme) olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Antijenik sürüklen-

mede minör antijenik değişiklikler görülürken, antijenik kayma majör antijenik değişikliklere bağlı olarak oluşur ve toplumun hiç bağışık olmadığı virüslerle pandemilere yol açar. Bulaşma virüs partiküllerini içeren aerosollerin inhalasyonu ile olmaktadır. Bulaştırıcılığı yüksektir. Kış aylarında epidemiler şeklinde seyretmektedir ve yıllık aşılama önerilmektedir.

2009 yılındaki H1N1 pandemisi süresince toplam 788 kanıtlı ya da olası gebe olgu saptanmış; bunların 280'i yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş, 56 ölüm gerçekleşmiştir. H1N1 ilişkili toplam ölümlerin %5'i gebelerde izlenmiştir.[5] Birçok çalışma gebelerde ve erken postpartum dönemdeki kadınlarda mevsimsel ve pandemik influenzanın ağır seyretme ihtimalinin ve fatalitenin yüksek olduğunu göstermektedir. Ciddi hastalık ve ölüm riski gebeliğin son dönemlerinde ilk dönemle karşılaştırıldığında daha yüksektir ve bu risk postpartum 2 haftaya dek sürmektedir. İlk üç aylık dönemde influenza geçirmenin yarık dudak, nöral tüp defekti, hidrosefali ve konjenital kalp hastalıkları başta olmak üzere konjenital anomali riskini artırdığı bulunmuştur.[6] Ayrıca maternal influenza enfeksiyonunun spontan düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm riskini artırdığı gösteren çalışmalar vardır.[7] Bu etkiler daha çok ciddi kliniği olan gebelerin bebeklerinde görülmüştür.[7]

Klinik

Grip çoğunlukla ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, miyalji, halsizlik ve iştahsızlık ile seyreden akut başlangıçlı bir hastalıktır. Ateş kontinü bir seyir izler ve 1-5 gün sürer. Burun ve boğaz hiperemik olmasına karşın eksüda görülmez. Laboratuvar bulguları özgül değildir. Lökopeni, lenfopeni görülebilir. Komplikasyonları pnömoni, miyozit, miyokardit, perikardit, transvers miyelit, ensefalit ve Reye sendromudur. En korkulan komplikasyonu pnömonidir. Primer viral pnömonide tipik başlangıç sonrası hızla ilerleme görülürken, sekonder bakteriyel pnömonide ise klinik düzelmeyi takiben lober pnömoniye ait yakınmalar başlar.

İnfluenza ile enfekte gebe hastaların %12'sinde pnömoni gelişmektedir.[8] Gebelik sırasında kardiyak ve solunum sistemindeki fizyolojik değişikliklerin pnömoninin ağır seyretmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu değişikliklere artmış kalp hızı ve oksijen tüketimi, azalmış akciğer kapasitesi, hücresel bağışıklıktaki düşüş örnek gösterilebilir.[8]

Tanı

Tanı genellikle klinik ve epidemiyolojik bilgiler ile koyulur. Ayrıca tanıda hızlı influenza testleri kullanılarak 15 dakika içerisinde influenza A ve B viral nükleoproteinleri gösterilebilir. Ancak bu testler yüksek özgüllüğe (%90-95) sahip olmasına rağmen duyarlılıkları düşüktür. İnsidansın yüksek olduğu aylarda yanlış negatif test sonuçları yanıltıcı olabilir. Doğrulama için Gerçek Zamanlı- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) testi en kullanışlı tanı yöntemidir. Örnek alımı için en uygun zaman semptomlar başladıktan sonraki 48-72 saatlik dönemdir.

Tedavi

Genel popülasyonda grip, kendini sınırlayıcı bir hastalık olduğundan etkene yönelik tedavi verilmeden takip edilebilirken; influenza ile enfekte olduğu düşünülen gebelerde doğrulama testi sonucu beklenmeden, aşılanma durumundan bağımsız olarak ivedilikle tedavi başlanmalıdır. Erken başlanan (48 saat içinde) antiviral tedavinin hastalık süresini, sekonder komplikasyonları ve hastanede yatış süresini kısalttığı bilinmektedir. Bu süre aşılmış olsa bile tedavi başlanmalıdır. Hem mevsimsel hem pandemik influenza için birinci seçenek tedavi bir nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivirdir. Antipiretik olarak parasetamol kullanılmalıdır.

Tedavide kullanılan diğer bir nöraminidaz inhibitörü ülkemizde henüz olmayan zanamivirdir. İnhale formda verildiğinden bronkospazma yol açabilmesi ve gebelikteki düşük akciğer hacmi nedeniyle ilaç dağılımının yetersiz kalma ihtimalinden dolayı ilk tercih değildir. Oseltamivir tedavisi genellikle 5 gün verilmekte, ancak ağır pnömonilerde tedavi süresi 7-10 güne uzatılabilmektedir. Renal doz ayarı gerekmeyen olgularda rutin oseltamivir dozu günde iki kez 75 mg iken, gebelerde artmış renal filtrasyon ve sekresyondan dolayı bazı uzmanlar günde iki kez 105 mg dozunda verilmesini önermektedir. Ağır kliniği olan olgularda günde iki kez 150 mg dozunda verilmesi de tartışılmaktadır. Gebelik ve emzirme döneminde oseltamivir kullanımı güvenli kabul edilmektedir.[9] Bir endonükleaz inhibitörü olan ve faz çalışmaları devam eden baloxavirin henüz gebelerdeki güvenirliliğini kanıtlayacak yeterli çalışma yapılmamıştır.

Korunma

ACOG ve CDC influenza mevsiminde (Kuzey Yarım Küre'de Ekim-Mayıs ayları) gebe olan veya olacak tüm kadınlara, gestasyonel yaştan bağımsız olarak intramuskuler influenza aşısı önermektedir. Annenin aşılanması, bebeği de 6 aya kadar korumaktadır. Gebelik ve emzirme sürecinde inaktive ve rekombinan influenza aşısı güvenle yapılabilir. İntranazal influenza aşısı, canlı virüs aşısı olduğundan gebelikte kontrendikedir. İnfekte kişilerle yakın teması olan gebeler ve doğum sonrası 2 haftalık dönemdeki kadınlara kemoprofilaksi verilebilir.

Parvovirüs-B19 Enfeksiyonu

Etken ve Epidemiyoloji

Parvovirüsler küçük, zarfsız DNA virüsleridir. İnsanda baskın olarak görülen patojen İnsan Parvovirüs-B19'dur. Virüs hızlı çoğalan hücreleri enfekte etmeye yatkındır. Hücre reseptörü eritrosit P antijenidir. P antijeni ayrıca megakaryosit, endotel hücresi, plasenta, fetal karaciğer ve kalp hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Parvovirüs-B19 damlacık yoluyla, enfekte kan ürünleriyle, perinatal yolla bulaşabilir. Gebe kadınların %35-53'ünde daha önceden geçirilmiş enfeksiyondan kalan bağışıklığı gösteren IgG antikorları bulunmuştur. Gebelikteki akut Parvovirüs-B19 enfeksiyonu insidansı %3,3-3,8 aralığındadır. Kreş çalışanları ve öğretmenlerde serokonversiyon ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Klinik

Parvovirüs-B19 eritema enfeksiyozumun (beşinci hastalık) etkenidir. Bu hastalık, yüzde "tokatlanmış yanak" görünümü ve gövde ile ekstremitelerde dantel tarzı retiküler döküntülerle seyreder. Erişkin hastada bu tipik döküntüler çocuklardaki kadar sık görülmez. El, bilek ve diz eklemlerinde artropati daha sık karşımıza çıkar. Hastalık genellikle kendini sınırlar ancak altta yatan kronik anemisi olan kişilerde 1-2 hafta süren aplastik krize yol açabilir.

Gebelikte Parvovirüs-B19 enfeksiyonu, fetal kayıp ve hidrops fetalise yol açabildiğinden önemlidir. Fetal enfeksiyon asemptomatik olabildiği gibi, aplastik anemiyle seyredebilir. Ciddi anemi, yüksek kardiyak debili konjestif kalp yetmezliğine ve non-immün hidropsa yol açabilir. Fetal enfeksiyon, maternal enfeksiyonların yaklaşık %33'ünde gelişir.[10] Fetal mortalite, enfeksiyon gebeliğin ilk 20 haftasında geçirildiğinde çok daha yüksektir.

Tanı

ELISA yöntemiyle serolojik tanı Parvovirüs-B19'a karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarını saptar. Ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde IgM antikorları saptanamayacak düzeyde olabileceğinden vireminin maternal kanda PZR ile Parvovirüs-B19 DNA testiyle gösterilmesi faydalı olacaktır. Fetal enfeksiyon amnion sıvısı veya fetal kanda PZR ile gösterilebilmektedir.

Gebeliğin Yönetimi ve Tedavi

Parvovirüs-B19'a maruz kalan ya da Parvovirüs-B19 enfeksiyonu bulguları gösteren gebe kadında serolojik testlerle IgG ve IgM bakılmalıdır. Pozitif IgG, negatif IgM maternal bağışıklığa işaret eder; fetüs enfeksiyondan korunmuştur. Pozitif IgM antikoru ya nükleer testlerle akut enfeksiyon tanısı alan gebe yakın izlenmeli ve destek tedavisi sağlanmalıdır. Gebeliğin 20. haftasından sonraki akut enfeksiyonlarda risk düşük olsa da fetüs hidrops bulguları açısından en az 8 hafta boyunca haftalık ultrasonlarla değerlendirilmelidir.[11]

Orta-hafif düzeydeki anemi genelde fetüs tarafından iyi tolere edilir ve sekelsiz iyileşme sağlanır. Sık görülmese de ciddi anemi, hidrops fetalis ve ölüme yol açabilir. Fetal aneminin saptanmasında fetal orta serebral arter pik sistolik hızı (MCA-PSV) ve duktus venosus hızının Doppler ile ölçümü kullanılmaktadır.[12] Ayrıca cilt ödemi, asit, plevral veya perikardiyal efüzyon gibi sonografik bulgular kullanılabilir. Artmış MCA-PSV veya diğer bulgularla ciddi anemi saptanırsa fetüs yakın takip edilmeli ve perkütan umbilikal ven örneklemesi ile fetal hematokrite bakılmalıdır. Fetal hidrops %33 kendiliğinden gerilese de, iyileşmeyi öngörebilecek yeterli veri olmadığından fetal ölümü önlemek için intrauterin transfüzyon önerilmektedir.[13]

Hidropik bebeğin doğumu takiben solunum desteği, mekanik ventilasyon, parasentez, torasentez, transfüzyon ihtiyacı olabileceğinden; doğum üçüncü basamak sağlık kuruluşunda deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Kızamık (Rubeola)

Etken ve Epidemiyoloji

Kızamık (rubeola) virüsü, paramyxoviridae ailesinden, zarflı, negatif iplikli bir RNA virüsüdür. Bilinen en bulaşıcı virüslerden biri olan kızamık, damlacık yoluyla bulaşır. Havada 2 saate yakın asılı kalabildiğinden, direk insan teması olmasa da maruz kalan duyarlı kişilerin %90'nına yakını enfekte olur. Rutin aşılama şemasında canlı bir aşı olan KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısının pediatrik yaş grubuna uygulanıyor olması toplumda sürü bağışıklığını sağlasa da halen ülkemizde kızamık salgınları görülmektedir.

Klinik

Kızamık virüs enfeksiyonu inkübasyon, prodrom, ekzantem ve iyileşme dönemleri olmak üzere 4 ana dönemden oluşmaktadır. İnkübasyon süresi 6-21 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 10-14 gündür. Bu dönemde virüs solunum mukozası ya da konjonktivadan vücuda girip lokal olarak çoğalır. Sonrasında viremiye yol açıp endotel, epitel hücreleri ve makrofajlara yayılır. Çoğu birey bu dönemi asemptomatik geçirir. Sonrasında ateş, halsizlik, kırgınlık, miyalji, baş ağrısı gibi semptomlar gelişir ve bunu konjonktivit, öksürük, burun akıntısı izler. Bukkal mukozada görülen mavi-beyaz Koplik lekeleri kızamık için patognomoniktir. Ateşin başlamasından 2-4 gün sonra yüzden başlayıp vücut ve ekstremitelere yayılan döküntü ekzantem dönemini oluşturur. Döküntü başlarda makuler karakterde olup basmakla solarken, sonrasında birleşme eğilimine geçer ve solmaz. Bu süreçte ayrıca lenf bezlerinde büyüme görülür ve ateş birkaç gün daha devam eder. İyileşme genelde döküntü başlangıcından 2 gün sonra başlar. Döküntü toplam 5-7 gün sürer.

Gebelikte kızamık enfeksiyonu geçirmek düşük doğum ağırlığı, düşük, anne ve bebek ölümü riskini arttırmaktadır.[14] Görülen diğer komplikasyonlar ishal, pnömoni, ensefalit ve hepatittir. Ensefalit her 1000 kızamık olgusunun 1 tanesinde gelişmektedir ve mortalitesi yaklaşık %10'dur. Günümüzde pek görülmemekle birlikte ölü aşıyla bağışıklanmış bireylerde atipik kızamık enfeksiyonu gelişebilir. Bu durumda kişi hemagglutinin proteinine karşı antikor geliştirmiş ancak füzyon proteinine karşı antikoru yoktur. Hastalık genelde kendini sınırlar ve kişiden kişiye bulaşmaz. Bir diğer nadir komplikasyon olan SSPE (subakut sklerozan panensefalit) genellikle 2 yaşından önce virüsü alan çocuklarda enfeksiyondan 7-10 yıl sonra görülmektedir. Merkezi sinir sisteminin progresif dejenerasyonuna yol açan fatal bir tablodur. Gebelik sürecinde bildirilmiş bilinen 22 SSPE olgusu vardır.[14]

Tanı

Kızamık tanısı genelde klinik olarak konur. Koplik lekeleri patognomonik olmakla birlikte, bunun görülmediği olgularda maruziyet, döküntülü ateş, öksürük, konjonktivit gibi klinik bulgular tanıyı koymada yardımcı olur. Laboratuvarda en sık kullanılan tanı yöntemi serolojik olarak IgM

antikoru bakmaktır. Bunun dışında IgG titresindeki artış, viral hücre kültürü, PZR ile kızamık virüs RNA saptanması kullanılabilir.

Tedavi ve Korunma

Kızamık enfeksiyonu geçiren gebeler komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdır. Kullanılan özgün bir antiviral tedavi olmamakla birlikte ribavirin, A vitamini ve alfa-interferonun tedavide denendiği olgular vardır. Düşük ve erken doğum riski %20-60 bulunmuştur.[15] Kızamık geçiren gebenin bebeğinde konjenital malformasyon riski düşüktür. Seri ultrasonlarla mikrosefali ve oligohidramnios açısından takip edilmelidir. Kızamık olduğu bilinen biriyle temas eden gebede öncelikle bağışıklık durumu araştırılmalıdır. IgG antikoru saptanmayan gebelere maruziyetin ilk 6 gününde 400 mg/kg IV immün globülin önerilmektedir.[15] Gebelikte kızamığı önlemenin en etkin yolu gebelik öncesi KKK aşısının uygulanmasıdır. Bu canlı aşı gebe kadınlara verilmemeli ve aşılama sonrası en az 3 ay gebe kalınmamalıdır.

Kızamıkcık (Rubella)

Etken ve Epidemiyoloji

Rubella, togavirüs ailesinden zarflı, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Rubella'nın tek doğal konağı insandır. Virüs damlacık yoluyla solunum sekresyonlarından alınır ve üst solunum yollarının lenf dokusunda çoğalıp hematojen olarak yayılır. Maternal viremi sonrası virüs plasenta aracılığıyla geçerek konjenital enfeksiyona yol açar. Okul çağındaki çocuklarda ve kalabalık yaşanan ortamlarda salgınlar görülse de rutin çocukluk aşılama şemasındaki KKK aşısı ile büyük oranda korunma sağlanmıştır.

Klinik

Rubella genellikle hafif, kendini sınırlayan, tipik eritamatöz makulopapuler döküntünün görüldüğü bir hastalıktır. İnkubasyon süresi yaklaşık 14-21 gündür. Akut enfeksiyon %25-50 asemptomatik geçirilir. Semptomatik kişilerde ateş, halsizlik, suboksipital ve postaurikular lenf nodları da dahil olmak üzere yaygın hassas lenfadenopati görülür. Döküntü yüzden başlayıp gövde ve ekstremitelere yayılır ve 1-3 gün sürer. Döküntüden en az 1 hafta sonra kadınlarda daha sık olmak üzere poliartralji ve artrit görülebilir. Daha nadir olmak üzere trombositopeni, perikardit, myokardit, ensefalit görülebilir.

Tanı

Akut enfeksiyon tanısında serolojik olarak IgM varlığının ya da IgG titresindeki artışın gösterilmesi en sık kullanılan yöntemlerdir. Yanlış pozitiflik ihtimali nedeniyle gebelikte rutin Rubella IgM bakılması önerilmemektedir. Prenatal tanıda koriyonik villus ya da amniyotik sıvıda PZR ile virüs RNA'sı gösterilebilir. Ultrason bulguları Konjenital Rubella Sendromu (KRS) prenatal tanısı için özgül değildir.

Kongenital rubella enfeksiyonu düşük, ölü doğum, erken doğum ve konjenital anomalilerle sonuçlanabilir. KRS'de sağırlık, katarakt ve kalp hasarı en tipik bulgular olmakla birlikte rubella neredeyse her organı etkileyebilir.

Gebeliğin ilk 12 haftasında döküntülü rubella enfeksiyonu geçiren gebelerin %80'inin fetüsü enfekte olur. Ayrıca enfeksiyon gebeliğin erken dönemlerinde geçirildiğinde, KRS bulguları daha ağır olur. KRS'de en sık rastlanan bulgular; büyüme geriliği, meningoensefalit, sağırlık, katarakt, interstisyel pnömoni, kalp defektleri (sıklıkla patent duktus arteriosus), hepatosplenomegali, peteşi/purpura, hemolitik anemi ve trombositopenidir. İntrauterin rubella enfeksiyonu geçiren çocukların yaklaşık üçte ikisi uzun dönemde bilateral, sensorinöral işitme kaybı yaşar. Diğer uzamış komplikasyonlar görme kaybı, panensefalit ve tip-1 diyabet gibi endokrin bozukluklardır.

Tedavi ve Korunma

Akut rubella enfeksiyonunda parasetamol semptomatik rahatlama sağlar. Glukokortikoidler ve trombosit süspansiyonları trombositopeni ve ensefalopati gibi komplikasyonlar geliştiğinde kullanılmalıdır. Gebelerde prognoz çok iyidir.

Kongenital rubella enfeksiyonu intrauterine gelişme geriliği olan ve klinik olarak kongenital rubella sendromu düşündüren bebeklerle, annesinde gebelik süresince şüpheli ya da kanıtlı geçirilmiş rubella enfeksiyonu anamnezi olan bebeklerde araştırılmalıdır. Annenin enfeksiyonu asemptomatik geçirebileceği ve maternal enfeksiyonda verilen immünglobulinin koruma sağlayamayabildiği unutulmamalıdır.[16]Ayrıca işitme testini geçemeyen yenidoğanda kongenital rubella sendromu ihtimali akla gelmelidir.

Fetüs üzerine olumsuz etkileri nedeni ile gebelik 16. haftadan önce sonlandırılmalıdır. Yirminci haftadan sonra hasta bazında karar verilmelidir. Aile sonuçlar hakkında ayrıntılı bilgilendirilmelidir. Fetüs enfekte ise in utero tedavi edici herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Daha önce bahsettiğimiz gibi, gebelik öncesi canlı KKK aşısı rubelladan korunmada en etkin yöntemdir. Aşıdan sonra en az 1 ay gebe kalınmaması önerilse de, gebelik sırasında aşılananların fetüslerinde kongenital rubella sendromu bildirilmemiştir. [15]

Herpes Virüs Enfeksiyonları

Herpes virüsleri çift iplikli DNA içeren, büyük, zarflı ve zarfları konağın hücre membranından yapılmış virüs ailesidir. İnsan herpes virüsleri (HHV) şu şekilde sınıflandırılmaktadır: Herpes simpleks virüs-1 (HHV-1), Herpes simpleks virüs-2 (HHV-2), Varisella-zoster virüs (HHV-3), Epstein-Barr virüs (HHV-4), Sitomegalovirüs (HHV-5), HHV-6, HHV-7, Kaposi-sarkomu ilişkili herpes virüs (HHV-8). Bu bölümde gebelikteki enfeksiyonları önem arz eden herpes virüslerden bahsedeceğiz.

Herpes Simpleks Virüs

Etken ve Epidemiyoloji

Herpes simpleks virusler (HSV) tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve bilinen tek konağı insandır. Tüm dünyada 500 milyondan fazla kişi HSV Tip 2 ile enfektedir. HSV-1 ve 2 birbirlerine morfolojik olarak en yakın herpes virüslerdir. HSV epitel hücrelerini hedef alır ve dorsal kök gangliada latent olarak kalır. Latent dönemde genomunu konak hücre DNA'sına entegre eder. HSV-1 çoğunlukla ağız ve dudak bölgesinde replikasyona uğrar ve yakın temas sırasında enfekte oral sekresyonlarla bulaşır. HSV-2 ise çoğunlukla genital yolla bulaşır. Özellikle düşük sosyoekonomik durumdaki toplumlarda seroprevalans yüksektir. Primer enfeksiyon asemptomatik ya da subklinik geçirilebileceğinden bilinen enfeksiyon hikayesi olmayan kişilerde seropozitiflik görülebilir. Gebe kadınlardaki seropozitiflik oranı HSV-1 ve 2 için sırasıyla %59,3 ve %21,1'dir.[17]

Klinik

HSV-1 enfeksiyonu genelde herpes labialis (uçuk) ile karakterize iken, HSV-2 enfeksiyonlarında vulva, vajina ve servikste ağrılı veziküller görülür. Veziküller maruziyetten 2-14 gün sonra ortaya çıkar ve erode ülserlere dönüşür, sonrasında skar bırakmadan iyileşir. Primer enfeksiyonda ayrıca ateş, dizüri, hassas inguinal lenfadenopati eşlik edebilir. Gebelik öncesi seronegatif olduğu bilinen gebelerin izlendiği prospektif bir çalışmada serokonversiyon saptananların sadece üçte birinde genital herpes enfeksiyonu düşündüren klinik bulgular görülmüştür.[18] Rekürren enfeksiyonlar virüs reaktivasyonuna bağlı gelişir ve tekrarlayan ataklarda hastalık süresi ve şiddeti azalır. Enfekte bireylerin üçte birinde rekürrens görülmez. Dissemine enfeksiyon nadir görülmekle birlikte birlikte hamilelik ve bağışıklık sisteminin baskılandığı kişilerde daha yaygındır. Cilt, göz tutulumu ve ensefalit, menenjit görülebilir. Bu durumda intravenöz asiklovir tedavisi endikedir.

Tanı

Genital herpes enfeksiyonu hikayesi olmayıp aktif genital ülser ile başvuran gebe kadında lezyondan direkt viral test ve kandan serolojik test uygulanır. Vezikül sıvısı ve ülser tabanından alınan örnekte PZR ile virüs DNA'sına bakılması viral kültürden daha duyarlıdır. Serolojik testlerle IgM'nin gösterilmesi primer enfeksiyonu ayırt etmede yararlıdır ancak yanlış pozitiflik ihtimali unutulmamalıdır. Ayrıca sitolojik olarak Tzanck testiyle çok çekirdekli dev hücreler ve hücre içi inklüzyonlar gösterilebilir.

Neonatal Herpes Enfeksiyonu

Bebeğe HSV bulaşı, doğum sırasında serviks, vulva, vajina gibi virüs saçan alanlardan direk temasla olmaktadır. En yüksek bulaş riski gebeliğin sonuna yakın primer herpes enfeksiyonu

geçirenlerdedir. Rekürren enfeksiyon durumunda neonatal enfeksiyon riski daha azdır. Riski artıran diğer nedenler servikal HSV saçılımı, invazif fetal monitorizasyon, 38 haftadan önce doğum, anne yaşının 21 yaş altında olması ve yüksek HSV viral yüküdür. Bebekte cilt, göz ve ağız tutulumunun olduğu lokal hastalığın yanı sıra morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu dissemine hastalık da görülebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu daha çok hayatın 2-3. haftasında görülmektedir. Asiklovir tedavisiyle 1 yıllık mortalite MSS enfeksiyonu ve dissemine hastalık için sırasıyla %29 ve %4'tür.[19]

Tedavi ve Korunma

Daha önce bilinen genital herpes enfeksiyonu öyküsü olmayan gebe kadınlarda hastalığın süresi ve şiddetini azaltmak amacıyla 7-10 günlük oral asiklovir tedavisi önerilmektedir.[20] Buna karşın gebeliği sırasında rekürren enfeksiyon geçiren gebelerde hastalık şiddeti hafif ve süresi kısa olacağından tedavi şart değildir. Gebeliğinin herhangi bir döneminde primer ya da rekürren enfeksiyon geçiren tüm kadınlarda 36. haftadan sonra neonatal herpes enfeksiyonunu önlemek amacıyla süpresif tedavi verilmektedir. En sık kullanılan seçenek 400 mg asiklovir tablet günde 3 doz şeklindedir.[20] Asiklovir gebeliğin ilk aylarında bile güvenlidir. Aktif lezyonu olan kadınlarda doğumun sezeryan ile gerçekleşmesi bulaşmayı azaltır. Doğum sırasında krutlanmış lezyonlar dahil aktif genital lezyonu olanlarda ve vulvar ağrı, yanma gibi prodromal semptomu olanlarda sezaryen ile doğum önerilmektedir.[20]

Neonatal herpes enfeksiyonu doğum sonrasında herhangi bir vücut bölgesinde aktif herpes lezyonu olan ebeveynden de bulaşabileceğinden bebeğe bakım vermeden önce el hijyenine dikkat edilmesi çok önemlidir. Memede herpetik lezyon olmadığı sürece emzirme kontrendike değildir.

Su Çiceği (Varisella)

Etken ve Epidemiyoloji

Varicella-zoster virüs (VZV), Herpesvirüs ailesinden diğer bir DNA virüsüdür. Klinik olarak suçiçeği ve zona olmak üzere iki farklı tabloya neden olur. Bulaştırıcılığı yüksek olan virüs damlacık yoluyla ve vezikül sıvısından yakın temasla alınır. Duyarlı ev halkında sekonder atak hızı %90'ların üzerine çıkmaktadır. Enfeksiyon geçirildikten sonra ömür boyu bağışıklık kalır. Virüs dorsal kök gangliada ömür boyu latent olarak kaldığından latent virüsün endojen reaktivasyonu sonucu zona gelişebilir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında alınır ve suçiçeği aşısı rutin çocukluk aşılama programında bulunmaktadır. Erişkinlerin %90'ından fazlasının seropozitif olduğu bilinmektedir.

Klinik

Sağlıklı kişilerde varisella enfeksiyonu, virüs alındıktan yaklaşık 15 gün sonra gelişir. Ateş, halsizlik, iştahsızlığın eşlik ettiği prodrom döneminden sonra kaşıntılı, papüler ve veziküler

karakterde döküntü başlar. Döküntü baş ve enseden başlayıp gövde ve ekstremitelere yayılır. Lezyonların farklı evrelerde olması ayırt edici özelliğidir. Ciltte sekonder bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. Genellikle 6. günde lezyonların tamamı krutlanmış olur ve bulaştırıcılık tüm lezyonlar krutlanınca sona erer. Erişkinlerde eşlik eden miyalji, artralji ve baş ağrısı görülebilir. Hastalar özellikle varisella pnömonisi açısından yakın takip edilmelidir. Bu durumda döküntü başladıktan 1-6 gün sonra öksürük, takipne, dispne ve bazen hemoptizi başlar. Erişkinde varisella pnömonisinin mortalitesi %30'a varabilmektedir ve gebeliğin ciddi pnömoni riskini artırdığı bilinmektedir.[21] Gebelikte varisella enfeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde pnömoni gelişmektedir.[21] Varisella enfeksiyonunun daha nadir komplikasyonları arasında ensefalit ve hepatit bulunmaktadır.

Zona, latent virüsün reaktivasyonu sonucu oluşup bir ya da daha fazla dermatomun tuttuğu alanda görülen ağrı, kaşıntılı veziküler lezyonlar ve parestezi ile karakterize olup genellikle kendini sınırlar. Bu lezyonlardan da virüs saçılımının olduğu unutulmamalıdır.

Tanı

Tanı genellikle anamnez ve tipik döküntünün gözlendiği fizik muayene bulgularıyla konur. Tanıyı doğrulamak için vezikül sıvısında virüs DNA'sı PZR ile gösterilebilir. Ayrıca serolojik olarak VZV özgül IgM ve IgG antikorları çalışılabilir.

Konjenital Enfeksiyon

Konjenital varisella enfeksiyonu düşük doğum ağırlığına, fetal ölüme ve varisella embriyopatisine neden olabilir. Enfeksiyon gebeliğin ilk 12 haftasında geçirildiğinde embriyopati riski %0,4; 13-20 haftada geçirildiğinde %2 olarak bulunmuştur.[22] Konjenital varisella sendromu (KVS) fetüste kutanöz skarlar, ekstremite hipoplazisi, kas atrofisi, mikrosefali, mikroftalmi ve psikomotor retardasyon yapabilir. Gebeliğin 20. haftasından sonra alındığında anomali riski yok denecek kadar azdır. Maternal zona enfeksiyonu sonrası bildirilmiş sadece bir konjenital varisella sendromu olgusu bulunmaktadır.[23]

Maternal varisella enfeksiyonu durumunda, KVS riskini belirlemek için 17-21. haftalarda fetal kan ya da amnion sıvısından PZR ile bakılan VZV DNA testi duyarlılığı yüksektir. Pozitiflik durumunda eğer KVS düşündüren USG bulguları yoksa 22-24. haftada USG tekrarlanır. Normal bulunması halinde KVS riski düşüktür.

Tedavi ve Korunma

Komplike olmamış varisella enfeksiyonu geçiren tüm gebelere oral asiklovir tedavisi önerilmektedir.[24] Tedavi mümkünse döküntü oluştuktan sonraki ilk 24 saat içinde başlanmalıdır. Gebeler varisella pnömonisi açısından yakın takip edilmeli, pnömoni kliniği geliştiğinde intravenöz asiklovir tedavisine geçilmelidir. Bağışıklığı olmayan ve varisella enfeksiyonu olduğu bilinen bireye

yakın temasta bulunan gebelere varisella-zoster immünglobulin (VZIG) verilmesi önerilmektedir.[21] Bu preparatın bulunamadığı durumlarda intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi denenebilir.[24] Maternal enfeksiyon doğumdan 5 gün önce ya da 2 gün sonraki süreç içinde gelişirse, yenidoğana neonatal varisella enfeksiyonunu önlemek amacıyla VZIG verilir. Eğer mümkünse doğum 5-7 gün ertelenebilir. Annenin tüm lezyonları krutlanana kadar bebekle yakın temastan kaçınmalıdır.

Doğal bağışıklığı olmayan kadınlara gebelik öncesi iki doz canlı aşıyla bağışıklama önerilmektedir. Son aşılamadan sonra en az 1 ay gebe kalınmamalıdır, gebelik sırasında aşılama önerilmemektedir.

Sitomegalovirüs

Etken ve Epidemiyoloji

Bir herpesvirüs olan Sitomegalovirüs (CMV) büyük, zarflı, çift iplikli bir DNA virüsüdür. Human herpesvirus 5 (HHV-5) olarak da adlandırılmaktadır. Tüm herpesvirüsler gibi primer enfeksiyondan sonra ömür boyu latent kalır ve reaktive olabilir. Ayrıca farklı suşlarla re-enfeksiyon da görülebilir. Bulaş yakın temas (özellikle çocuklarla), cinsel temas, kan transfüzyonu ve organ bağışı yoluyla olabilir. Virüs tükrük, idrar, kan, gözyaşı, semen, vajinal sekresyonlar ve anne sütünde gösterilmiştir. Toplumda seropozitiflik oranı yaş, düşük sosyoekonomik durum, 3 yaş altındaki çocuklarla temasla artmaktadır. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda seropozitiflik oranı %45-100 arasında bulunmuştur.[25] Hamile kadınlarda yıllık serokonversiyon oranı %2,3 bulunmuştur.[26] Viral saçılımı devam eden çocukların ebeveynlerinde bu oran %24'e ulaşmaktadır.[26]

Klinik

Primer CMV enfeksiyonu hafif ateş, farenjit, miyalji, baş ağrısı, halsizlik, döküntü, servikal lenfadenopati gibi mononükleoz benzeri hastalığa neden olabilse de olguların %90'ında klinik bulgu vermez. Yetişkin yaş grubunda tek bulgu ateş olabilir. Akut enfeksiyonda bebek ve çocuklarda %80 servikal lenadenopatilere yol açarken, yetişkinlerde nadiren servikal lenfadenopati görülür. Farklı bir suşla re-enfeksiyonun ve reaktivasyonun genelde klinik bulguya yol açmadığı gösterilmiştir.

Tanı

Toplumda CMV seroprevalansı yüksek olduğundan gebelikte rutin tarama önerilmemektedir. Yalnızca mononükleoz benzeri hastalık geçiren veya prenatal ultrasonografide konjenital CMV enfeksiyonu düşündüren fetal anomali saptanan gebelerde test yapılması gerekmektedir.

Tanıda hücre kültürü, antijen ve vücut sıvılarında CMV DNA'nın PCR yoluyla saptanması

yardımcı olsa da daha çok serolojik testlerden yararlanılmaktadır. IgM akut enfeksiyon geçirenlerin sadece %75-90'ında pozitif bulunması ve 1 yıldan uzun süre pozitif kalabilmesi nedeniyle akut enfeksiyon tanısı koymada güvenilir değildir. Ayrıca EBV gibi başka viral enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon gösterebilir. İzole IgM pozitifliğinde yanlış pozitiflik oranı yüksektir ve test 2 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Bu nedenle 3-4 hafta arayla bakılan örneklerde IgG serokonversiyonu primer enfeksiyon tanısında anlamlıdır. Bu serokonversiyonun gösterilemediği olgularda IgG antikorları ve virüs arasındaki bağlanma gücünü gösteren IgG avidite testi kullanılır. Yüksek avidite primer enfeksiyonun 6 aydan uzun süre önce geçirildiğini gösterirken, düşük avidite yakın zamanlı (2-4 ay) primer enfeksiyona işaret eder. Avidite için sınır değerler laboratuvarlar arasında değişiklik göstermektedir.

Fetal enfeksiyondan şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak için amniosentez önerilebilir. Sonuçlar gebeliği sonlandırma kararı vermede ve fetal monitorizasyonun sıklığını belirlemede yardımcı olmaktadır. Amnion sıvısında viral kültür de yapılabilmekle birlikte CMV DNA için PCR bakılması tercih edilen yöntemdir. PCR duyarlılığı 21. haftadan sonra %100'e yaklaştığından 20. haftadan önce amniyosentez önerilmemektedir.

Konjenital Enfeksiyon

Maternal viremiye bağlı transplasental bulaş fetal enfeksiyonun ana nedeniyken, intrapartum ve emzirme yoluyla da bulaş olabilmektedir. Primer enfeksiyon geçiren gebelerde fetal bulaş oranı %30-40 iken, non-primer (reaktivasyon/re-enfeksiyon) enfeksiyon geçirenlerde oran %0,2-2 arasındadır.[27,28] Ancak toplumda seroprevalans yüksek olduğundan konjenital CMV enfeksiyonlarının %75'i non-primer maternal enfeksiyon ile ilişkilidir.[29] Bulaş oranı üçüncü üç ayda daha yüksek bulunmasına rağmen, ilk üçüncü ayda enfekte olan fetüste ciddi sekel oranı daha yüksektir. Sensorinöral işitme kaybı ilk üç ayda enfekte olan fetüslerin %24'ünde görülmektedir. Fetüs enfekte olduysa sekel oluşma ihtimali primer ve non-primer enfeksiyonda benzer seyretmektedir. Kongenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin çoğu doğumda asemptomatik iken bunların %15-25'i hayatın ilk 3 yılında başta duyma kaybı olmak üzere nörolojik hastalık bulguları gösterirler. Doğumda semptomatik olan bebeklerde mikrosefali, koryoretinit, sarılık, hepatosplenomegali, trombositopeni, peteşi görülmektedir.

Tedavi ve Korunma

Fetal hastalığı tedavi etmek için antiviral tedavi (gansiklovir, valgansiklovir) verilmesinin ciddi sekel oluşumunu önlemede faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte yeterli randomize kontrollü klinik çalışma olmadığından rutinde antiviral tedavi önerilmemektedir. Primer CMV enfeksiyonunda hiperimmünglobulin verilmesinin yararlı olabileceğine dair kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu yüzden gebe kadınların CMV enfeksiyonundan korunmak için el hijyenine dikkat etmesi, küçük çocukların idrar ve tükrüğüyle temastan kaçınması önerilmektedir.[30,31]

Ebstein-Barr Virüs (EBV)

Herpes virüs ailesinin başka bir üyesi olan EBV, enfeksiyöz mononükleoz etkenidir. Ateş, halsizlik, lenfadenopati, faranjit, hepatit tablosuna yol açan atipik lenfositoz görülen, kendini sınırlayan bir klinik tablodur. Toplumda seropozitiflik oranı yüksek olduğundan gebelikte primer enfeksiyon çok nadirdir. Gebelikteki enfeksiyonun kongenital enfeksiyona yol açma riski yoktur. Ancak gebelikteki EBV reaktivasyonunun çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[32] Gebelikte rutin tarama önerilmez.

Viral Hepatitler

Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen bir sağlık sorunu olup ülkemizde de en sık görülen enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. İnfeksiyöz hepatite yol açan etkenler oldukça fazla sayıda olmasına karşın akut viral hepatitlere (AVH) sıklıkla 5 etken yol açmaktadır. Bunlar Hepatit A, B, C, D ve E virüsleridir. Hepatit A ve E özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerin sorunu olup diğerlerinin aksine kronikleşmemesi önemlidir. Bunun dışında birçok virüs ve bakteri çoklu organ tutulumunun parçası olarak hepatite yol açabilir. AVH klinik olarak halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, sağ üst kadran ağrısı ve sarılıkla kendini gösterir. Karaciğer enzimleri ve bilirubinlerdeki yükseklik ile karaciğer biyopsisinde hepatoselüler hasara eşlik eden inflamatuvar hücre infiltrasyonuyla karakterizedir. AVH, gebelikte görülen sarılığın en sık nedenidir.[33] Diğer nedenler arasında gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu, gebeliğin intrahepatik kolestazı sayılabilir.

Hepatit A

Hepatit A (HAV) Picornaviridae ailesine ait, zarfsız, tek sarmallı RNA virüsüdür. Genellikle kronikleşmeyen, kendini sınırlayan hastalığa neden olur. Fulminan hepatit olguların %1'inden azında gelişmektedir.[34] Enfeksiyon geçirilmesi ve inaktif aşı uygulanması, ömür boyu bağışıklık oluşturur. Aşı gebelikte güvenilirdir. Virüs, fekal-oral yolla alınır. Maternal-fetal bulaş tanımlanmamıştır. Ancak akut HAV enfeksiyonu geçiren anneden doğan bebeğe horizontal bulaşı önlemek için HAV immünglobulin verilir. Gebe kadında, akut HAV enfeksiyonunun erken doğum ve gestasyonel komplikasyon riskini artırdığına dair çalışmalar vardır.[35] Tanıda anti-HAV IgM antikorlarının gösterilmesi yeterlidir. Akut evrede IgG antikorları da serumda ortaya çıkmaya başlar ve ömür boyu serumda kalır. IgG antikorlarının varlığı geçirilmiş A tipi hepatiti gösterir. Tedavisi yoktur, istirahat edilmesi ve hepatotoksisiteye yol açacak diğer nedenlerden kaçınılması önerilir.

Hepatit B

Etken ve Epidemiyoloji

Hepatit B (HBV) Hepadnaviridae ailesine ait, zarflı, çift-sarmallı DNA virüsüdür. AVH olgularının yaklaşık yarısından sorumludur. Ülkemizde yaşayanların ~%3-4'ü (2-3 milyon kişi) HB-

sAg taşıyıcısı olup, yaşayan nüfusun 1/3'ü seropozitiftir. Gebelerde kronik HBV enfeksiyonu 1000'de 5-15 iken, akut HBV enfeksiyonu oranı 1000'de 1-2'dir. Seropozitiflik oranı özellikle ilaç bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, hapishanede yaşayan bireylerde daha yüksektir.

HBV parenteral yolla, cinsel yolla ve perinatal yolla bulaşır. Gebeliğin erken döneminde geçirilen akut HBV enfeksiyonunda %10 oranında perinatal bulaş görülürken, doğuma yakın geçirilmesi halinde bulaş oranı %60'a çıkar. Aktif ve pasif immünizasyon uygulanmaması halinde HBsAg pozitif gebenin bebeğine yaklaşık %90 oranında bulaş görülmektedir. Bulaş doğum öncesi, sırasında ya da sonrasında gerçekleşebilir.

Tanı

Akut HBV enfeksiyonu, HBsAg ve/veya anti-HBcIgM pozitifliği ile kanda HBV DNA'nın saptanmasıyla tanınır. HBsAg pencere döneminde saptanmayabilir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre kanda bulunması kronik enfeksiyona işaret eder. Bu durumda karaciğer hasarının tespiti için aminotransferaz seviyeleri, HBV DNA ve patolojik olarak karaciğer fibroz derecesine bakılır. Sirotik evrede normal veya hafif yüksek transaminazlar, hipoalbuminemi, bilirubin yüksekliği, hipersplenizme bağlı sitopeniler dikkati çeker.

Kronik HBV enfeksiyonunun immüntoleran fazında HBsAg ve HBeAg saptanır, HBV DNA düzeyi yüksektir ancak karaciğer hasarı yoktur. İmmün aktif dönemde HBeAg pozitif ya da negatif olabilir, HBV DNA yüksektir ve karaciğer hasarı görülebilir. İnaktif ya da taşıyıcılık fazında HBsAg pozitif iken HBeAg negatiftir, HBV DNA düşük düzeylerde (<2000 IU/ml) seyreder. Anti-HBs enfeksiyon ya da aşılama sonrası oluşabilir, ancak anti-HBe ya da anti-HBs varlığı enfeksiyonun geçirildiğine işaret eder. Annede HBe antijeni pozitifliği, müdahelede bulunulmazsa yaklaşık %90 vertikal bulaş riski demektir. Bulaş için diğer önemli risk faktörü yüksek HBV DNA düzeyidir.

Tedavi ve Korunma

İlk prenatal vizitte tüm kadınlara HBsAg testi yapılmalı, pozitif saptananlarda HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, aminotransferaz düzeyleri görülmelidir. HBV DNA düzeyinin yüksek (>2000 IU/ml) bulunması, aminotransferazların yüksek olması ve/veya HBeAg'nin pozitif olması halinde hasta erken antiviral tedavi başlanması açısından değerlendirilmelidir. Ülkemizde ilk gebelik vizitinde Aile Hekimleri için HBsAg taraması zorunlu hale gelmiştir. Aksi takdirde gebe tedavisiz izlenip gebeliğin 26-28. haftasında HBV DNA tekrarlanmalıdır. Yüksek bulunması halinde 28-30. haftalarda vertikal geçişi önlemek için antiviral tedavi başlanmalıdır. Ayrıca bu kriterlerden bağımsız olarak annenin kronik HBV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu varsa antiviral tedavi başlanır. En sık tercih edilen tedavi, güvenilirlik ve düşük direnç riski nedeniyle tenofovir disoproksil fumarattır. Lamivudin ve telbivudinin de gebelikte kullanımı güvenli bulunmuştur ancak direnç riski nedeniyle ilk seçenek değildir.

Annenin serolojik durumundan bağımsız olarak ülkemizde tüm yenidoğanlar HBV için aşılanmaktadır. HBsAg pozitif annenin bebeğine ise 3 doz aşıya ek olarak doğumun ilk 12 saatinde Hepatit B immünglobulini uygulanır. Bebeğin aktif ve pasif bağışıklanması özellikle yüksek HBV DNA düzeyi, immüntoleran fazdaki gebe ve daha önce vertikal HBV bulaş öyküsü olan gebede tek başına yeterli olamayacağından antiviral tedavi önem kazanmaktadır. Aşı gebelikte güvenilirdir, HBsAg ve anti-HBs saptanmayan yüksek riskli gebede (damar içi uyuşturucu kullanımı, çok eşlilik, ev halkında kronik HBV enfeksiyonlu kişi bulunması) uygulanmalıdır.

Doğumda immünglobulin ve aşı uygulanan bebek emzirilebilir, aşının üç doza tamamlanması önemlidir. Emzirme sırasında meme ucundaki çatlaklardan kanama olması risk oluşturabilir, dikkatli olunmalıdır. Sezaryen ile doğumun şimdiye dek bulaştan korumaya ek katkı sağladığı gösterilmemiştir, bu nedenle sezaryenle doğum rutin olarak önerilmemektedir.[36]

Hepatit C

Hepatit C (HCV) Flaviviridae ailesine ait, zarflı, tek sarmallı RNA virüsüdür. Parenteral ve vertikal yolla bulaşır. Cinsel yolla bulaş HBV'ye göre çok daha düşüktür. HCV %75-85 oranında kronikleşmektedir ve siroz ile karaciğer kanserinin önemli nedenlerindendir. Damar içi ilaç kullanan ve kan transfüzyonu yapılan kişiler özellikle risk altındadır.

Akut HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik geçirilir ve akut dönemde anti-HCV testi negatif bulunabilir. Tanıda HCV RNA mutlaka bakılmalıdır. Kronik HCV enfeksiyonunda anti-HCV ve HCV-RNA pozitif bulunur. Ülkemizde en sık genotip 1 (%90), genotip 1'in alt gruplarında ise 1b sıklıkla görülmektedir.

Bilinen etkin HCV aşısı yoktur. Vertikal bulaş riskini azaltmanın en önemli yolu, gebelik öncesi tanı koyup tedavi vermektir. Vertikal bulaş aslen kanda saptanabilir düzeyde HCV RNA bulunan gebelerden olmaktadır. HCV RNA saptanamayan gebelerden bulaş olabildiği gösterilmiştir ancak bu vireminin intermitan olmasına bağlanmaktadır. Vertikal bulaş oranları anti-HCV pozitif gebelerde %1.7, HCV viremisi olan gebelerde %4.3, HCV-HIV ko-enfeksiyonu olan gebelerde %19.4 bulunmuştur.[37]

HCV ile enfekte gebe eğer bağışık değilse HAV ve HBV için aşılanmalıdır. İnvazif prenatal tanı testleri, bebeğin anne kanıyla temas etmesine neden olabileceğinden bulaş riskini artırabilir. Amniyosentezin bulaş riski oluşturmadığı düşünülmektedir. Rutin olarak sezaryenle doğum önerilmez. Annede HCV enfeksiyonu emzirme açısından kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

HCV tedavisinde kullanılan direk etkili antivirallerin gebelikteki güvenilirliğine dair yeterli veri olmadığından ve vertikal bulaş riski HBV ve HIV ile karşılaştırıldığında düşük olduğundan antepartum HCV tedavisi önerilmemektedir. Ribavirin içeren rejimlerle HCV tedavisi alan kadınların teratojenite riski nedeniyle en az 6 ay gebe kalmaması önerilir.

Hepatit D

Hepatit delta virüsü (HDV) Deltaviridae ailesine ait, zarflı, tek-sarmallı RNA virüsüdür. Lipoprotein zarfını HBV'den sağladığı için sadece HBV ile enfekte hastalarda enfeksiyona yol açabilir. HBV ile simultan enfekte olanlarda %1-3, kronik HBV enfeksiyonu olanlarda alındığında %70-80 kronikleşir. Tanı delta antikoru ve HDV RNA bakılarak konur. HDV'nin vertikal yolla bulaşı, sadece HBV ile birlikte bulaş olduğunda mümkündür. Korunmak için en önemli yol, HBV'ye karşı bağışıklamadır.

Hepatit E

Hepatit E (HEV) zarfsız, tek-sarmallı RNA virüsüdür. HAV gibi fekal-oral yolla bulaşır ve genelde kronikleşmez. Tanı anti-HEV IgM ve HEV RNA bakılarak koyulur. Akut HEV enfeksiyonunda mortalite %1 iken bu oran gebelerde %15-25'e çıkmaktadır. İleri anne yaşı morbidite açısından risk faktörüdür. Akut HEV enfeksiyonunda normal popülasyonda ribavirinin etkililiğine dair çalışmalar vardır ancak ribavirin gebelikte teratojenite nedeniyle bir seçenek değildir. Hastalar fulminan karaciğer yetmezliği açısından yakın takip edilmelidir. Perinatal HEV bulaşının perinatal morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Yeterli veri olmamakla birlikte emzirme önerilmez.

Human Papillomavirus (HPV)

Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinden küçük, çift iplikli DNA virüsleridir ve 200'den fazla tipi bulunmaktadır. Cinsel yolla ve vertikal olarak bulaşırlar. Anogenital HPV dünya çapında en sık görülen CYBH'tır. HPV tip 6 ve 11 en sık genital siğil etkenleridir. HPV ilişkili vulva, vajina, serviks, anüs ve orofarenksin prekanseröz ve kanseröz lezyonlarının %50'sinden tip 16, %20'sinden tip 18 sorumludur.

Gebelikteki hormonal etkiler siğillerde hızlı proliferasyona neden olabilmektedir. Trikloroasetik asit ve kriyoterapi tercih edilen tedavi yöntemleri iken, podofilin gebelikte kontrendikedir. HPV tip 6 ve 11 ile maternal enfeksiyon pediatrik laringeal papillomatoza neden olabilir ancak düşük risk nedeniyle rutin sezaryen önerilmez.[38] Vertikal HPV bulaş riski açısından vajinal doğum ve sezaryen arasında fark bulunmamaktadır.[39] Dünya çapında özellikle adolesan ve genç erişkinlik döneminde HPV aşılarının yaygınlaşması, hastalık yükünde düşüşü sağlamaya başlamıştır. Gebelik döneminde uygulanan quadrivalan aşının gebelik ilişkili olumsuz etkilere yol açmadığı gösterilmiştir.[40]

Zika Virüs Enfeksiyonu

Zika virüs, flaviviridae ailesinden nörotropik bir virüstür. Bulaş sivrisinek ısırığı, kan transfüzyonu, cinsel yolla ve anneden bebeğe olabilmektedir. Afrika, Güneydoğu Asya ve Amerika'da salgınlar yapmaktadır. Enfekte olan yetişkinlerin %20-25'i semptomatik olur. Klinik bulguları arasında ateş, döküntü, artralji, konjonktivit, miyalji ve baş ağrısı vardır. Guillain-Barré sendromu, meningoensefalit, transverse myelit gibi komplikasyonlar görülebilir. Fertilite üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır.

Genel popülasyonda tanı semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde kan ve idrarda PZR ile Zika virüs RNA'sı bakılarak konur. Yedi günden sonra serolojik testlere başvurulur. Serolojik testlerde diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyon gelişebileceği unutulmamalıdır.[41]

Gebelerde tanısal yaklaşım, viremi 3 kat daha uzun süre devam edebileceğinden ve anne asemptomatik olsa da kongenital enfeksiyona yol açabileceğinden farklıdır. Klinik olarak zika virüs enfeksiyonu bulguları olan gebe eğer endemik bölgede yaşıyor ya da endemik bölgeye seyahat öyküsü varsa semptomların başlangıcından sonraki 12 hafta içinde test edilmeli ve fetal ultrason ile değerlendirilmelidir. Asemptomatik olmasına rağmen endemik bölgede yaşayan ya da endemik bölgeye sık seyahat eden gebeler ile şüpheli fetal ultrason bulguları olan gebeler de aynı şekilde taranmalıdır.[42] Konjenital enfeksiyonda en sık bulgular ventrikülomegali, mikrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlardır. Ayrıca büyüme geriliği, işitme kaybı, kalp defektleri görülmektedir.

Zika virüs enfeksiyonu için etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Korunmada en önemli yöntem mümkünse endemik bölgeye seyahatten ve sinek ısırıklarından kaçınmaktır. Rakımın 2000 metreyi geçtiği bölgelerde vektör yaşamadığından seyahat engeli bulunmamaktadır. Endemik bölgeye seyahat eden partnerle ilişki sırasında mutlaka kondom kullanılmalıdır. Şüpheli maruziyeti olan erkekler en az 3 ay, kadınlar en az 2 ay çocuk sahibi olmaya çalışmamalıdır.[43]

COVID-19 Enfeksiyonu

Etken ve Epidemiyoloji

Yaşadığımız pandemiye yol açan covid-19 enfeksiyonu SARS-COV2 isimli, mutasyone Coronavirus'un etken olduğu bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılının son günlerinde Çin-Hubei eyaleti Wuhan şehrinde akut solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Bu olguların yüksek derecede bulaşma hızı dikkati çekmiştir. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde bu enfeksiyonun pandemiye neden olabileceğini bildirmiştir. Kısa sürede hastalık tüm dünyaya yayılmıştır.

Etken olan coronavirus RNA'lı bir virus olup, Betacoronavirus gen ailesi içinde yer almaktadır. Etken Ciddi Akut Solunum Yolları Sendromu etkeni coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak

adlandırılmıştır. Zoonotik bir enfeksiyon olup, 2002 de tanımlanan SARS kuşlardan, 2012'de tanımlanan MERS-CoV develerden ve son etken yarasalardan insanlara yayılmıştır.

SARS-CoV-2 üst solunum yollarındaki epitel hücrelerine Anjiotensin_Converting Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak girer. Ana bulaşma yolu solunum yolları sekresyonları, nadiren de dışkı-ağız yoluyladır. Bulaşma hızı çok yüksektir. Tanımlanmasının 9.ayında tüm dünyada 30 milyon kişide hastalığa neden olmuş ve 1 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Mortalite hızı yaklaşık %2-3 civarlarındadır. Ölüm oranları ile yaş arasında çok sıkı ilişki vardır. Dokuz yaş altında ölüm görülmez iken, 80 yaşın üstünde %15 civarındadır. Değişik tedavi yöntemleri kullanılmasına karşın henüz etkin bir tedavisi yoktur. Maske, sosyal mesafe, temizlik ve karantina etkin korunma yollarıdır.[44]

Klinik

Sıklıkla ateş, öksürük, halsizlik, miyalji daha az sıklıkla başağrısı, ishal başlangıç yakınmalarıdır. Hastaların çoğunluğunda (%81) klinik seyir hafiftir. Pnömoni yok veya hafiftir. Olguların daha az bir bölümünde (%14) dispne, taşipne, azalmış SO2 ve/veya akciğerlerde yaygın tutulum vardır. Olguların %5'i ise solunum yetersizliği, septik şok ve / veya çoklu organ yetersizliği ile seyreder. Yaş arttıkça ve ko-morbit hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, Kronik akciğer hastalıkları, hipertansiyon, kanser) varlığında ölüme daha çok yol açmaktadır.[45]

Tanı

Tanı temas anamnezi, klinik bulgular, akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları ve pozitif SARS-CoV-2 PZR temelinde koyulur. PZR olguların 2/3'ünde pozitif sonuç vermektedir. Bu açıdan uygun klinik bulgular varlığında PZR pozitifliği ve/ veya tipik akciğer BT bulguları ile tanı koyulmaktadır. PZR için örnekler nazo-farengeal alandan ve bronşlardan (BAL) alınır. Anneden bebeğe bulaşmayı ortaya koymak için yenidoğanın farinksinden, umbilikal kord kanından, amniotik sıvıdan, anal bölgeden ve dışkıdan PZR çalışılmalıdır.[46]

Gebelik ve COVID-19

Gebelik üzerine SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkisi tam bilinmemekle beraber bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Gebelerdeki viral pnömoni mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Gebe olmayanlara gore gebelerde ciddi pnömoni riski daha fazladır. Klinik bulgular gebe olmayanlardakine benzemektedir. Kuşkulu veya kesin tanılı 11.000 gebede görülen en sık yakınmalar ateş (%40), öksürük (%39), dispne (%19), tat kaybı (%15), miyalji (%10) ve ishal (%7)'dir. Bu gebelerde en sık karşılaşılan laboratuvar anormallikleri ise lenfopeni (%35), lökositoz (%27), yüksek prokalsitonin (%21), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (%11) ve trombositopeni (%8)'dir. Bu çalışmada gebelerde mortalite %0.6 olarak bulunmuştur. Bulaşma genellikle doğum sırasında olmaktadır. Plasenta yoluyla geçiş SARS ve MERS coronaviruslarda gösterilememiştir.[47] Bir çalışmada konjenital enfeksiyon sıklığı <%3 olarak bildirilmiştir.[48] Septik şok,

akut organ yetersizliği veya fetal distress varlığında acil sezeryan endikasyonu vardır.[49] Vajinal doğum uzun süren bir işlem olduğundan hem yenidoğana hem de sağlık personeline bulaşma riski fazla olduğundan düşünülmemelidir.[47] Coronavirus göğüs sütünde gösterilememiştir. Anne bebeğini emzirebilir.[50]

Tedavi

Antiviraller

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r): HIV/AIDS tanılı gebelerde kullanılan proteaz inhibitörünün gebelikte kullanımı güvenilirdir. COVID-19 tedavisinde etkinliği gösterilememiştir.

Remdesivir : Ebola virus için geliştirilen bir antiviraldir. SARS-CoV-2 antiviral etkinliği gösterilmiştir.[51] Faz III çalışmaları devam eden Remdesivirin 5 günlük tedavi ile hastalık süresini kısalttığı gösterilmiştir. Orta ve ileri evrelerde kullanılacağı bildirilmiştir.[52] Ciddi vakalarda 18 yaş altı ve gebelerde kullanımı önerilmektedir.[53]

Sıtma ilaçları

Klorokin/Klorokin Fosfat/Hidroksiklorokin etkinlikleri ve kardiak yan etkileri tartışılmakla beraber kuuanılmaktadır. Antiviral ve immun düzenleyici etkileri vardır. SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişini ve daha sonra gelişecek sitokin fırtınasını engellediği bildirilmektedir. Profilakside etkinliği gösterilememiştir. Gebelik esnasında kullanımı ile fetüse zarar verdiğine ve erken doğuma yol açtığına dair bir bulgu yoktur.

Antikoagülanlar

COVID-19 hastalarında tromboembolik olaylarda artmış bir risk vardır. Gebeliğin kendisi de trombotik olaylara zemin hazırlamaktadır. Değişik dernekler (American Society of Hematology, Society of Critical Care Medicine, International Society on Thrombosis and Haemostasis) bir kontrendikasyon olmadıkça (kanama, ciddi trombositopeni) hospitalize hastalarda rutin venöz tromboembolizm profilaksisi önermektedirler.[54] Düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilir.

Steroidler

Gebelik esnasında COVID-19 için kullanılacak steroidlerin potansiyel zararlarına ait bir bulgu yoktur.[55] Ayrıca COVID-19 seyri sırasında görülebilecek olan premature doğum, membran rüptürünü engellemek için steroidlerin ilave katkısı da olacaktır.[56]

Antibiyotikler

Bakteriyal enfeksiyon kanıtı olmadıkça antibiyotikler kullanılmamalıdır. Gereksinim varsa amoksisilin, azitromisin ve seftriakson, gebelerde güvenle kullanılabilir. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda azitromisin de QT aralığını uzatabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

İmmunmodulatuar Ajanlar

COVID-19'un başlangıcından 7-10 gün sonra gelişebilen sitokin fırtınası sırasında gelişecek olan akciğer ve organ hasarından genellikle IL-6 sorumludur. Tedavi olarak Tocilizumab kullanımı önerilmektedir.[57] Tocilizumabın gebelerde kullanımı ile ilgili bilgilerimiz yetersiz olmakla beraber güvenli olduğuna dair yayınlar vardır. Gebede kullanım öncesi yara-zarar hesabı yapılmalıdır.[58]

Kaynaklar

1- Tabak F (2019) HIV enfeksiyonu ve AIDS. Enfeksiyon Hastalıkları, 4. Baskı,Istanbul Tıp Kitabevleri, pp 326-358.

2- Mete B, Gündüz A, Bolukcu S et al (2019) HIV care in Istanbul, Turkey: How far is it from the UNAIDS 90-90-90 targets? Int J STD AIDS, 30:1298-1303.

3- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü HIV/AIDS Tanı Kılavuzu (2014)

4- British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum (2018) (2020 third interim update).

5- Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. (2011) 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. Am J Obstet Gynecol, 205:10.

6- Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H (2014) Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod, 29:809-823

7- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011) Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 60:1193.

8- Goodnight WH, Soper DE. (2005) Pneumonia in pregnancy. Crit Care Med, 33(10 suppl):S390–S397.

9- Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (2018) Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza

10- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease (1990) Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. BMJ, 300:1166–1170.

11- Enders M, Weidner A, Zoellner I et al (2004) Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. Prenat Diagn, 24: 513–518

12- Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L et al.(2002) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. Am J Obstet Gynecol, 187:1290–1293

13- Sahakian V, Weiner CP, Naides SJ et al (1991) Williamson RA, Scharosch LL. Intrauterine transfusion treatment of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. Am J Obstet Gynecol,164:1090–1091

14- Chiu MH, Meatherall B, Nikolic A et al. (2016) Subacute sclerosing panencephalitis in pregnancy. Lancet Infect Dis, 16:366-75.

15- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL et al. (2013) Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 14:62(RR-04):1-34.

16- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) (1990) Rubella prevention. MMWR Recomm Rep, 39(RR-15):1.

17- Patton ME, Bernstein K, Markowitz LE et al. (2018) Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States. Clin Infect Dis, 67:1535-1542.

18- Brown ZA, Selke S, Zeh J et al.(1997) The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med, 337:509-15.

19- Thompson C, Whitley R (2011) Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? Adv Exp Med Biol, 697:221-30.

20- Brown ZA, Gardella C, Wald A et al (2005) Genital herpes complicating pregnancy. Obstet Gynecol, 106:845-56

21- Marin M, Güris D,Chaveset SS et al (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 22;56(RR-4):1-40.

22- Enders G, Bolley I, Miller E et al.(1994) Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet, 18;(8912):1548-51.

23- Higa K, Dan K, Manabe M (1987) Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. Obstet Gynecol, 69:214-22.

24- VariZIG for prophylaxis after exposure to varicella (2006). Med Lett Drugs Ther, 48(1241-1242):69-70.

25- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB (2010) Review of Cytomegalovirus Seroprevalence and Demographic Characteristics Associated With Infection. Rev Med Virol, 20:202-13.

26- Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ (2010) Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol, 20(5):311-322

27- Saldan A, Forner G, Abate D et al. (2017) Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. J Clin Microbiol,55:693-702

28- Coppola T, Mangold JF, Permar ST et al. (2019) Impact of Maternal Immunity on Congenital Cytomegalovirus Birth Prevalence and Infant Outcomes: A Systematic Review, Vaccines (Basel) .26;7(4):129-158

29- Subramaniam A, Britt WJ (2018) Herpesviridae infection: prevention, screening, and management. Clin Obstet Gynecol, 61:157–176. 59.

30- Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A et al. (2014) Prevention of Congenital Cytomegalovirus Complications by Maternal and Neonatal Treatments: A Systematic Review. Rev Med Virol, 24:420-33.

31- Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen W (2016) Update on Treatment of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy and of the Newborn With Congenital Cytomegalovirus. Curr Opin Infec Dis, 29:615-624.

32- Lehtinen M, Koskela P,Ogmundsdottir HM et al.(2003) Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. Am J Epidemiol, 158:207-13.

33- Sookoian S (2006) Liver disease during pregnancy:acute viral hepatitis.Ann Hepatol, 5:231-6.

34- Kemmer NM, Miskovsky EP(2000) Hepatitis A. Infect Dis Clin North Am, 14:605-15.

35- Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y et al (2006)Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology, 130:1129-34.

36- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2016) Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Am J Obstet Gynecol, 214:6-14.

37- Yeung LT (2001) Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology. 34:223-9.

38- Worda C, Huber A, Hudelist G et al. (2005) Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. J Soc Gynecol Investig, 12:440–444.

39- Zouridis A, Kalampokas T, Panoulis K et al.(2018) Intrauterine HPV transmission: a systematic review of the literature. Arch Gynecol Obstet, 298:35-44.

40- Faber MT, Duun-Henriksenb AK, Dehlendorff C et al. (2019) Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. Vaccine, 37:265–271.

41- Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL et al. (2019) Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. MMWR Recomm Rep, 68(1):1

42- Update (2017) Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States (Including U.S. Territories), July 2017.

43- ACOG COMMITTEE OPINION (2019) Management of Patients in the Context of Zika Virus. Obstet Gynecol, 134(3):e64.

44- Wu Z, McGoogan JM. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Centre for Disease Control and Prevention. J Am Med Assoc, doi:https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648 [Epub ahead of print].

45- Zhu H, Wang L, Fang C et al (2020) Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr, 9:51–60.

46- Allotey J, Stallings E, Bonet M et al. (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ, 370:m3320.

47- Yang H, Wang C, Poon LC (2020) Opinion. Novel coronavirus infection and pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol, 55:435–7.

48- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A et al. (2020) Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, DOI:https: //doi. org/10.1016/j.ajog.2020.07.049

49- Poon LC, Yang H, Lee JC, et al (2020) ISUOG interim guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol, 55:700–8

50- Chen H, Guo J, Wang C et al (2020) Clinical characteristics and interauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet, 395:809–15.

51- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res, 30:269–271.

52- Coronavirus (COVID-19) Update (2020) FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. fda.gov. [Internet]. Silver Spring, Maryland, USA: [cited:2020 May 01].

53- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al (2020) Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA, DOI:10. 1001/jama.2020.6019.

54- Thachil J, Tang N, Gando S, et al (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost, 18:1023.

55- RCOG guideline (2020) Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy [Internet]. London (UK): RCOG; 2020 [cited 2020 April 17]. Available from: https://www. rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy.

56- Zhou CG, Packer CH, Hersh AR, et al (2020) Corticosteroids for pregnant women with COVID-19 infection and preterm prelabor rupture of membranes: a decision analysis. J Matern Fetal Neonatal Med, 19:1–9.

57- National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine (2020) Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Chin Med J, 133: 1087–1095.

58- Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, et al. (2019) Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. Rheumatology, 58:1505–1507.

BÖLÜM 16

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

Prof Dr Rıza MADAZLI

Solunum sistemi hastalıkları gebelikte sık karşılaşılan medikal sorunlardan biridir.[1] Solunum sistemine ait hastalığı olan bir kişi gebe kalabileceği gibi, solunum sistemi hastalığı ilk defa gebelikte de ortaya çıkabilir. Gebelikteki solunum sistemi hastalıkları maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeye neden olabilirler.[1] Anne ve fetusa yeterli oksijenin sağlanabilmesi için kardiyorespiratuar sistemin fonksiyonunun yerinde olması gerekir. Gebelikte anne ve fetus dokularınının yeterli oksijenizasyonu için kalp-damar ve solunum sistemlerinde önemli fizyolojik değişiklikler olur. Üst solunum yolunda özellikle burun ve nazofarenkste östrojenin etkisiyle kapiller konjesyon ve mukoz bezlerdeki hiperplaziye bağlı olarak hiperemi ve ödem olur.[2] Bu değişiklikler gebelerin önemli bir kısmında burunda dolguluk, tıkanıklık ve rinit benzeri şikayetlere yol açar.[2] Gebelerde burun kanamaları da olabilir.[2] Göğüs kafesinin şekli değişir, hormonların etkisiyle ligamentlerdeki gevşemeye bağlı olarak subkostal açı artar (68 dereceden, 103 dereceye), transvers göğüs çapı 2 cm, göğüs çevresi de 5-7 cm genişler.[1,2] Gebelik haftası ilerledikçe büyüyen uterusun etkisiyle diyafram 4 cm kadar yukarı çıkar, ancak diyaframın esneme kapasitesi ve solunum kaslarının foksiyonlarında anlamlı değişiklikler olmaz. [1,2]

Göğüs kafesi ve diyaframda meydana gelen değişiklikler statik akciğer hacimlerini ve fonksiyonel kapasitelerini etkiler. Diyaframın yukarı doğru yükselmesi istirahat halindeki akciğer hacimlerini azaltır, total akciğer kapasitesi (TAK) ve fonksiyonel residuel kapasite (FRK) azalır.[2] FRK, ekspiratuar rezerv hacim (ERV) ve rezidüel hacim (RV)'den oluşur ve her ikisi de azalır. [2] Solunum yolu ve akciğer kompliyansında anlamlı değişiklikler olmaz.[2] Progesteron seviyelerindeki artışa bağlı olarak oluşan hiperventilasyon, tidal volum'da % 30-50 oranlarında artışa neden olarak, solunum sayısı değişmemesine karşın dakika ventilasyonunda artışa neden olur (dakika ventilasyon= tidal volüm x solunum hızı).[2] Dakika ventilasyonundaki artış ve FRK'deki azalış alveollerdeki ventilasyonu %50- 70 oranında artırır.[2] Alveoler parsiyel oksijen basıncı (PaO2) artar, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO2) ise düşer.[2] Annedeki düşük PaCO2 respiratuvar alkaloza neden olur, bunu karşılamak için böbreklerden bikarbonat atımı artarak kan pH'ı 7.4 - 7.45 seviyelerinde tutulur.[2] PaO2 gebeliğin başında artar (106 - 108 mm Hg), üçüncü trimesterde ise büyüyen uterusun etkisiyle hafifce düşer (101 - 104 mm Hg).[2] Gebelikte oksijen kullanımı artar, maternal oksijen rezervini gösteren FRK gebelikte azaldığından, gebeler oksijen azlığına daha duyarlıdır.[2] Gebelikte akciğer hacim ve kapasitesindeki ve kan gazı değerlerindeki değişiklikler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1 • Gebelikte akciğer hacim ve kapasitesindeki ve kan gazı değerlerindeki değişiklikler

Akciger hacim ve kapasitesi	Gebelik	
Solunum Sayısı	Değişmez	
Vital kapasite	Değişmez	
İnspiratuvar kapasite	%5-10 artar	
Tidal volüm	%30-40 artar	
İnspiratuvar rezerv volüm	Değişmez	
Fonksiyonel rezerv kapasite	%20 azalır	
Ekspiratuvar rezerv volüm	%15-20 azalır	
Rezidüel volüm	%20-25 azalır	
Total akciğer kapasitesi	%5 azalır	
Kan Gazları	**Gebe**	**Gebe değil**
PaO2 (mm Hg)	101.8 ± 1	93.4 ± 2.04
Arteryel Hb saturasyon (%)	98.5 ± 0.7	98 ± 0.8
PaCO2 (mm Hg)	30.4 ± 0.6	40 ± 2.5
pH	7.43 ± 0.006	7.43 ± 0.02
Serum bikarbonat (mmol/L)	21.7 ± 1.6	25.3 ± 1.2
Baz defisit (mmol/L)	3.1 ± 0.2	1.06 ± 0.6
Alveolar-arteriyel gradient (mm Hg)	16.1 ± 0.9	15.7 ± 0.6

İnfluenza (Grip) Enfeksiyonu

İnfluenza enfeksiyonu, sık görülen, damlacık yoluyla kolayca bulaşabilen solunum sisteminin akut viral enfeksiyonudur. Çoğunlukla kendini sınırlayan ve ciddi sorun yaratmayan enfeksiyonlara neden olmakla birlikte, hospitalizasyon, yoğun bakım gereksinimi ve ölüme neden olan viral pnomönilere de yol açabilmektedir.[3] Amerika Birleşik Devletlerinde influenza enfeksiyonu ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır.[3] İnfluenza virüsü ortomiksovirüs ailesine ait bir RNA virüsüdür.[4] İnfluenza A, B ve C olmak üzere üç grubu bulunmaktadır. İnfluenza A içerdiği hemaglutinin ve nörominidaz antijen çeşitlerine göre alt gruplara ayrılmaktadır.[4] İnfluenza A virüsü salgınlardan sorumlu tiptir, antijenik şift ile tamamen yeni bir formu ortaya çıkarak, morbidite ve mortalitesi hızla artan pandemilere neden olabilir.[4] 2009 pandemisinden H1N1 (hemaglutinin-1, nörominidaz-1) tipi sorumludur, Türkiye'de 272 kişi hayatını kaybetmiştir ve

bunların %6.1'ini gebe ve lohusalar oluşturmaktadır.[5] İki üç yıl da bir A ve B tipinde antijenik drift denen minör değişiklikler olur.[6] Bu değişiklikler de toplum da mevsimsel grip salgınlarına yol açmaktadır. İnfluenza C ise hafif solunum yolu enfeksiyonuna neden olur.[6]

İnfluenza enfeksiyonun inkübasyon periyodu 1–4 gündür.[3] Enfekte kişiler şikayetlerin başlamasından 1 gün önceden itibaren enfeksiyonu yaymaya başlarlarlar ve bu durum 5 ile 8 gün devam eder.[3] En sk gözlenen semptomlar; öksürük, ateş, miyalji, burun akıntısı, taşikardi, boğaz ve baş ağrısıdır.[7] Çoğu semptomlar bir haftada düzelir ancak öksürük ve kırgınlık iki haftaya kadar uzayabilir.[7] Pnömoni virüse veya sekonder enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir, solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.[3]

Gebelikte influenza enfeksiyonu %11 oranında rastlanılan sık bir enfeksiyondur.[8] Gebelikte enfeksiyon genel popülasyona kıyasla daha ağır seyretmektedir.[3] 2019 yılındaki H1N1 pandemisinde gebelerin genel popülasyona kıyasla hospitalizasyon, yoğun bakım gereksinimi ve ağır hastalık risklerinin sırasıyla 7, 5-7 ve 4 kat daha fazla olduğu, mortalitenin de daha yüksek olduğu bildirilmektedir.[3] Gebelikte influenza enfeksiyonlarının ağır seyretmesinin nedenleri olarak, oksijen tüketiminde artma, diyaframın yükselmesine bağlı akciğer kapasitesinde azalma, Th1'den Th2'ye doğru kayma sonucu hücresel immunitede azalma olduğu düşünülmektedir.[9] Gebelikte influenza enfeksiyonu geçiren gebelerde ölü doğum, düşük APGAR skoru ve düşük doğum ağırlığı risklerinin de genel popülasyona kıyasla sırasıyla 2.3, 1.3 ve 1.7 kat arttığı bildirilmektedir.[10]

Gebe ve postpartum dönemde influenza şüphesi olan hastalara gecikmeden uygun antiretroviral tedavi başlanmalıdır.[11] Oseltamivir (nöraminidaz inhibitörleri) tercih edilen ilaçtır, 5 gün boyunca günde 2 kez 75 mg olarak önerilmektedir.[3] Zanamivir 10 mg (2 oral inhalasyon) günde 2 kere, 5 gün süreyle de kullanılabilir.[3] Ciddi influenza enfeksiyonlarında daha yüksek dozda ve daha uzun süre kullanlabilmektedir. İlaçlar emzirme döneminde de kullanılabilir.[3] İnfluenza enfeksiyonu olan kişiyle temas sonrası 10 gün süreyle günde bir kez 75 mg proflaksi önerilmektedir.[3] Bakteriyel pnömoni komplike olursa uygun antibiyotik tedaviye başlanmalıdır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) kontrendikasyonu olmayan, 6 aydan büyük pediatrik yaş grubunun ve gebeler dahil tüm yetişkin popülasyonun yıllık olarak influenzaya karşı aşılanmasını önermektedir.[12] Gebelerin inaktif influenza aşısı ile gebeliğin herhangi bir haftasında aşılanabileceği bildirilmektedir.[13] Maternal aşılanma ile fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, ve erken doğum arasında ilişki olmadığı bildirilmektedir.[14] Gebelere influenza aşılanmasının yapılması ve uygulamanın yaygınlaştırılması önerilmektedir.[8]

Bakteriyel Pnömoni

Pnömoni akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve enfeksiyonudur. İnflamasyon büyük oranda bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Enfeksiyon dışın-

da, asit-alkali madde inhalasyonu, radyasyon gibi fiziksel nedenler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları da akciğer parankim inflamasyonu nedeni olabilirler ve pnömonitis olarak adlandırılır.[3] Gebelikte pnömoni sıklığı 1000 doğumda 1.5 oranında bildirilmektedir ve gebe olmayan popülasyondaki orana benzerdir.[3,15] Pnömoniler, toplum kökenli, hastane kökenli ve immunsuprese hastalardaki pnömoniler olarak sınıflandırılabilir. Bilinen bir immün yetmezligi olmayan kisinin toplumdan kazandığı pnömoni, toplum kökenli pnömoni olarak (TKP) tanımlanmaktadır.[16] TKP gebelikte en sık karşılaşılan pnömoni tipidir ve %80-90'ı bakteri, %10-20'si ise virüs enfeksiyonlarından kaynaklanır.[17] Bakteriyel pnömonilere en sıklıkla streptekokus pnömomia neden olmaktadır, bunun yanında Haemaphilus influenza, stafilakok, mycoplazma pneumonia, chlamydia pnömonia, legionella, psödomonas aeruginosa gibi diğer etkenler de pnömoni nedeni olabilir.[3]

Gebelikte pnömoni maternal mortalite ve morbiditeyi artırır.[3,18] Gebeliğin oluşturduğu fizyolojik değişikliklerin de etkisiyle gebelikte pnömoni ağır geçer.[3] Mekanik ventilasyon gereksinimi (%10-20), bakteriemi (%16), amfizem (%8), pnömotraks, perikardiyal effüzyon, perikardiyal tamponad ve sepsis gibi pnömoni komplikasyonlarının sıklığı artar. [3,19] Gebelikte pnömoni, olumsuz perinatal sonuçlar ile de ilişkilidir. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük APGAR skoru ve perinatal mortalite oranları genel popülasyona kıyasla yüksektir.[3,20] Enfeksiyona bağlı olarak açığa çıkan prostaglandin ve kişinin inflamatuar cevabı neticesinde doğum eyleminini tetiklemesi sonucu oluşan erken doğum, olumsuz perinatal sonuçların başlıca sorumlusudur.[3]

Pnömoni olgularında öksürük, ateş, üşüme, titreme, balgam, göğüs ağrısı (plöretik tipte) yakınmaları, daha az sıklıkta dispne ve hemoptizi olabilir.[21] Bunun yanı sıra nonspesifik semptomlar (baş ağrısı, bulantı, kusma, boğaz ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı ve diyare gibi) %10-30 oranında görülebilir. [21] Pnömoni şüphesi olan gebelere direk akciğer grafisi çekilmelidir.[3] Akciğer grafisi ile fetusun alacağı radyasyon dozu 0.01 mGy'den azdır ve fetusa olumsuz etkisi olmaz.[22] Kan ve balgam kültürleri yapılabilir, ancak çoğunlukla tedavi ve hastalığın yönetimini etkilemez.[3] Pnömoni şüphesi olan gebeler hastaneye yatırılarak vakit kaybetmeden uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.[3] Birinci seçenek ilaçlar azitromisin (500 mg ilk gün ve sonra 4 gün süreyle günde 250 mg) ve eritromisindir (makrolidler), ko-morbiditesi olan olgularda (diyabet, immunsupresyon vb) amoksilin (1 gr, günde 3 kere) veya amoksilin-klavulanik asit gibi beta-laktam antibiyotikler kullanılır.[3] Ağır olgularda azitromisin ve seftriakson (1 gr günde 3 kere) kombinasyonu tercih edilir.[3] Makrolid veya beta-laktamaz direnci varsa, florokinolonlar (levoflaksin 750 mg/günde) kullanılabilir.[3] Hafif olgularda 5, ağır olgularda ise 7 günlük tedavi önerilmektedir.[3] Gerektiğinde tedaviye kortikosteroidler de eklenebilir.[3]

Pnömokok enfeksiyon riski yüksek, immün yetmezlikli, alkolik, orak hücre anemisi, aspleni, kronik akciğer, kalp ve karaciğer hastalığı olan kişilere pnömokok aşısı önerilmektedir.[3] Gebelerde de pnömokok aşısı güvenle kullanılabilir ve yüksek riskli gebelere önerilmelidir.[23] Aşının koruyuculuğu %60-80 dolayındadır.[24]

Tüberküloz

Tüberküloz (TB) mycobacterium tuberculosis basili tarafından meydana gelen damlacık yoluyla solunum sisteminden bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bulaş enfekte bireylerin öksürük, gülme veya konuşmaları ile etrafa saçtıkları damlacıklardaki basillerin diğer bireylere geçmesiyle olur. Oldukça bulaşıcı bir enfeksiyondur ve dünya nüfusunun yaklaşık 4'de 1'nin TB ile enfekte olduğu bildirilmektedir.[25] Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS gibi bağışıklık sistemi zayıf bireylerde TB sıklığı yüksektir.[26] Damlacıkların içinde solunum sistemine alınan basil alveolerdeki makrofajlar tarafından fagosite edilir ve çoğu inaktive edilir. Ayrıca makrofajlar basili çevreleyerek granülomlar oluştururlar.[26] Makrofajların etkisinden kurtulan ve canlı olan basiller kan ve lenf yoluyla diğer organlara (beyin, larinks, lenf nodları, omurga, kemik, böbrekler) yayılabilir.[26] Çoğu kişide klinik bulguların olmadığı, makrofajlar ile kontrol altında tutulan latent TB enfeksiyonu olur ve hiçbir zaman aktif TB hastalığı gelişmez.[26] Ancak bazı kişilerde latent enfeksiyon bağışıklık sistemini aşarak aktif hastalığa dönebilir veya enfekte olur olmaz aktif hastalık tablosu (primer enfeksiyon) oluşabilir.[26] Primer enfeksiyon sonrası ilk 2 yıl içinde aktif hastalığın oluşma riski yüksektir.[26] Aktif TB hastalığının bulguları, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemeleri ve halsizliktir, pulmoner bulgular ise öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizidir.[26] Ekstapulmoner klinik bulgular ise etkilenen organlara bağlıdır.

TB doğurganlık yaşındaki kadınlarda sıktır, dünyada gebelikte aktif TB hastalığı ve latent TB enfeksiyonu sıklığı tam olarak bilinmemektedir. 2011 yılında dünyada 216,500 (%95 CI 192,000–247,000) gebede, çoğunluğu Afrika ve Güneydoğu Asya'da olmak üzere, aktif TB hastalığı bildirilmiştir.[27] Gebelik, TB enfeksiyonu olma ve latent TB'den aktif hastalığa ilerleme risklerini arttırmaz.[28] Ancak gebelikte TB hastalığı tanısının koyulması güçtür. Halsizlik, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi şikayetler, normal gebelik şikayetleri ile kolayca karışabilir. Olumsuz maternal veya neonatal sonuçlar, yetersiz tedavi, ileri evre hastalık ve geç tanı konulması ile ilişkilidir.[28] Sobhy ve ark'nın yaptıkları 13 çalışma ve 3384 aktif TB hastalığı ve gebelik olgusunu içeren meta-analizlerinde, aktif TB hastalığının maternal ölüm, anemi, düşük, perinatal ölüm, erken doğum, akut fetal distress ve düşük doğum ağırlığı risklerini sırasıyla 4.1, 4.9, 4.2, 1.6, 2.3 ve 1.7 kat arttırdığı belirlendi.[29] Yenidoğanda konjenital TB enfeksiyonu, aktif TB hastalığı olan gebede basilin transplasental geçişiyle veya doğum sırasında sekresyonların ağıza bulaşması ile oluşabilir.[26] Nadir olmasına karşın konjenital TB mortalitesi yüksek bir durumdur ve en kısa sürede yenidoğanda tedavisine başlanması gerekir.[26]

TB tanısındaki asıl engel TB hastalığının akla gelmesidir. Gebelerde şikayetler normal gebelik bulguları ile karıştığından daha da zordur. TB tanısı için, semptomlar, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (PPD), interferon-gamma release assay kan testi (IGRA) ve balgam, bronş lavajı, plevra sıvısı, kan, idrar, BOS gibi incelenmesi istenen klinik örneklerde mikobakteri kültürüdür.[30] Gebelikte de aynı tanısal metodlar kullanılır. Mantoux tuberkilin deri testinde (PPD),

5 tüberkülin ünite gücünde saflastırılmıs protein derivesi 0.1 ml intradermal yapılır, 48-72 saat sonra ciltte 10mm üzerinde endürasyon varsa test pozitiftir, ciddi riskli kişilerde 5mm üzeri de pozitif kabul edilir, 5 mm altında ise negatiftir.[3] Pozitif PPD'nin TB hastalığını belirlemedeki sensitivitesi %90-99 arasındadır.[3] PPD testi BCG aşısı olmuş kişlerde yanlış pozitif sonuç verebilir.[3] IGRA kan testi, tüberküloz basilinin ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı oluşan antikorları değerlendirir çok etkili bir testtir, ancak daha pahalıdır.[26] Latent TB enfeksiyonunun yaşam boyu %5-10 oranında aktif TB hastalığına dönüşme riski vardır.[31] Dünya Sağlık Örgütü TB prevelansı >100 / 100 000 üzerinde olan toplumlarda gebelikte TB taramasını önermektedir.[32] Tarama, klinik semptomlar, PPD veya IGRA testleriyle yapılabilir, bu konuda netleşmiş bir algoritma mevcut değldir.[3]

Gebelikte IGRA/PPD testi pozitif ise aktif TB hastalığı açısından değerlendirmek gerekir. Aktif TB hastalığı ve risk faktörü yoksa (latent enfeksiyon) tedaviye gerek yoktur.[3] Latent enfeksiyonu ve risk faktörleri (yeni konversiyon veya immünsüpresif) varsa 1. trimesterden sonra başlayarak izoniazid 300mg/gün + 50mg/gün B6 vitamini 6-9 ay süresince proflaktik olarak verilmesi önerilmektedir.[33] Aktif TB hastalığı olan gebelerde 3'lü ilaç tedavsine başlanır; isoniazid (10mg/kg/gün) + rifampin (10mg/kg/gün)+ etambutol (15mg/kg/gün) ve 2 ay süreyle devam edilir.[3] Daha sonra 7 ay süreyle de isoniazid (10mg/kg/gün) + rifampin (10mg/kg/gün tedavisine devam edilir.[3] Birinci seçenek antitüberküloz ilaçlar gebelikte güvenle kullanılabilir (FDA C grubu ilaçlardır).[26] Multidrug-resistant TB (MDR-TB) olgularında ise 2. seçenek - capreomycin, kanamycin, para-aminosalicylic asid ve cycloserine- ilaçlar denenir, ki bu ilaçların toksisitesi daha yüksektir.[3] Gebelikte BCG aşısı kullanımı önerilmemektedir.[3]

Astım

Astım, gebelikte en sık karşılaşılan solunum sistemi hastalığıdır ve gebelikte bildirilen sıklığı %3-12 arasındadır.[33] Astım, solunum yollarının kronik inflamasyon ve değişik uyaranlara karşı aşırı reaksiyonu sonucu, kısmen veya tamamen geri dönüşümlü olarak obstruksiyonu ile ortaya çıkan bir hastalıktır.[2] Solunum güçlüğü, hava açlığı, öksürük, hırıltılı solunum (wheezing) astımın klasik bulgularıdır.[34] Şikayetler geceleri artar ve bazı uyaranlarca ortaya çıkar (alerjenler, egzersiz vb), kişisel veya ailesel atopi öyküsü vardır, IgE yüksektir ve muayenede ekspirium zorlu ve uzamıştır.[34] Gebelikte zorlu vital kapasite (forced vital capacity-FVC), tepe akım hızı (maksimal inspirasyon sonrası hızlı yapılan ekspirasyon hızı (peaked expiratory flow rate –PEFR), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (forced expiratory volume in 1 second-FEV1) ve FEV1/FVC oranı değişmez.[3] Astım tanısında gebe olmayanlarda kullanılan spirometrik fonksiyon testleri değerleri gebelikte de kullanılabilir.[3] Bronkodilatatör uygulaması sonrası FEV1 değerinin %12 ve üzerinde artması astım tanısında kullanılan önemli bir spirometrik kriterdir.[3] Astım klinik olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir; FEV1 veya PEFR hafif, orta ve ağır astımda sırasıyla %80, %60-80 ve <%60'ın altındadır.[1]

Gebeliğin astım hastalığının seyri üzerine olan etkisine yönelik klasik bilgi; üçte birinde astım kontrolünde kötüleşme, üçte birinde düzelme ve üçte birinde değişmeme şeklindedir.[35] Sc-

hatz ve ark yaptıkları meta-analizde, astım ve gebelik olgularının %35'inde astım bulgularının kötüleştiğini, %28'inde iyileştiğini ve %33'ünde değişmediğini bildirdiler.[36] Astım hastalığının derecesi de gebelikteki seyri üzerine etkilidir, hastalık ne kadar ağırsa, gebelikte kötüleşme oranı da o kadar artmaktadır.[37] Hafif astım şikayetleri olanların %12.6'sında şikayetlerde artma ve %2.3'ünü hastaneye yatırma gereksinimi doğarken, ağır astım şikayetleri olanların %51.9'unda şikayetlerde artma ve %26.9'unun hastaneye yatırma gereksinimi doğduğu bildirilmektedir.[37]

Gebelikte astım hastalığı, olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlar ile ilişkilidir.[38] Abortus, preeklampsi, gestasyonel diyabet, dekolman, plasenta previa, postpartum kanama ve sezaryen oranları genel popülasyondan yüksektir.[38] Mendola ve ark'nın yaptıkları 17,404 astım ve gebelik olgusunun değerlendirildiği retrospektif çalışmalarında, preeklampsi, gestasyonel diyabet, dekolman, plasenta previa, erken doğum, erken membrane rüptürü ve pulmoner emboli risklerinin sırasıyla 1.14, 1.11, 1.22, 1.30, 1.17, 1.18 ve 1.71 kat arttığı belirlendi.[39] İyi kontrol altında olmayan maternal astım hastalığının düşük doğum ağırlığı, perinatal asfiksi, neonatal ölüm, yarık damak-dudak (RR,1.30) ve minor anomali (RR,1.11) risklerinde de artışa neden olduğu bildirilmektedir.[38,40]

Astım hastalığı olan gebelerin takibinde temel yaklaşım, astım ataklarının eğitim, uyarıcılardan uzak durma ve proflaktik ajanlarlar ile önlenmesi, akut bronkospazm ataklarının ise etkin ve hızlı tedavisidir. Astımın kontrol altında tutulması ve akut atakların önlenmesi olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçların engellenebilmesi için ön koşuldur.[1] Astımlı kadınlara mutlaka gebelik öncesi danışma verilmeli, multidispliner yaklaşımda bulunulmalı, pulmoner bazal fonksiyonları değerlendirilmeli, tedavileri düzenlenmeli, gebelikte tedavilerine devam etmelerinin önemi ve almaları gereken önlemler konusunda bilinçlendirilmelidir. Gebelik süresince uygun aralıklarla solunum fonksiyonları değerlendirilmeli, tedavileri düzenlenmelidir.[3] Fetus gelişim ve iyilik hali yakından takip edilmelidir.[3] Astımın medikal tedavisinde, atakları önlemeye yönelik uzun etkili ilaçlar (inhalasyonla alınan kortikosteroidler, uzun etkili B2 agonistler ve lökotrien reseptör antagonisleri) ve akut atakları tedavi edici ilaçlar (albuterol, salbutamol ve bromid ipratropium) kullanılmaktadır.[3] Tekrarlayan hafif astım bulguları olan gebelerin tedavisi, gerektiğinde kısa etkili B2 agonist (albuterol, salbutamol, terbutalin) inhalasyonu ile sağlanmaktadır.[3] Orta derecede süregen astım tedavisi, orta-doz kortikosteroid inhalasyonu, uzun etkili B2 agonist (formoterol, salmeterol) eklenmesi veya lökotriene-resöptör antagonist (montelukast, zafirlukast) eklenmesi ile yapılmaktadır.[3] Ağır süregen astım tedavisi ise yüksek-doz kortikosteroid inhalasyonu ve uzun etkili B2 agonistlerle yapılmaktadır, gerektiğinde oral kortikosteroid tedavisine de başlanabilir.[1] Gebe olan astım atağındaki bir hastada FEV1 beklenenin %25'inden düşükse veya tedaviyle FEV1'deki düzelme %10'un altında kalıyorsa yoğun bakım için olası endikasyon olarak düşünülmelidir.[35] Annedeki hipoksi hızla değerlendirilmeli ve olası fetal hipoksiyi önlemek için oksijen satürasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır.[35] Sistemik olarak verilen B2 agonistin (terbutalin) akciğer ödemine benzer tabloya yol açabileceğinden doğuma yakın dönemde kullanımından kaçınılmalı ve sadece zorunlu hallerde düşünülmelidir.[35] Terbutalin subkutanöz olarak, 15-20 dakikada bir 0,25 mg olarak 3 doz uygulanabilir.[35] Helyum-Oksijen karışımının

solutulması akut astım atağında ilaçların solunmasını kolaylaştırmak için ve distal hava yollarını açarak solunum işinin azaltılmasını sağlamak amacıyla denenebilir.[41] Fetal plasental kan akımını sağlamak için uygun volüm yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon gerekebilir.[35] Gebelikte astım basamak yükseltme tedavi şeması Tablo 2'de gösterildi.[1]

Tablo 2 • Gebelikte astım basamak yükseltme tedavi şeması

Basamak	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
1	Gerektikçe SABA	-
2	Düşük doz İKS	LTRA, Teofilin, Kromolin
3	Orta doz İKS veya düşük doz IKS+LABA	Düşük doz IKS+LABA veya LTRA
4	Orta doz İKS + LABA	Orta/Yüksek doz İKS Düşük doz İKS + LABA + LTRA Düşük doz İKS + LABA + Teofilin
5	Orta/Yüksek doz İKS+ LABA	-
6	Yüksek doz İKS+ LABA +Oral Steroid	-

İKS: inhale kortikosteroid; LABA: uzun-etkili β2 agonist; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti; SABA: kısa etkili β2 agonist

Kısıtlayıcı Akciğer Hastalıkları

Kısıtlayıcı akciğer hastalıkları (restriktif akciğer hastalıkları), akciğerin yeterince genişleyememesine neden olarak yetersiz havalanma ve oksijenizasyona yol açan, akciğer parankim, plevra, göğüs duvarı veya nöromusküler hastalıklardır.[1] Akciğer parankim hastalıkları, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, hipersensitivite pnomönitis, ilaç-aşırı reaksiyonuna bağlı akciğer hastalığı ve akciğerleri tutan bağ doku hastalıklarıdır.[1] Akciğer hacimlerinde ve zorlu vital kapasitede azalma mevcuttur.[42] Kısıtlayıcı akciğer hastalığı ve gebelik olgularına ait yeterince veri yoktur. Az sayıda olgu (9 olgu) içeren bir yayının sonuçlarına göre, gebelik sonuçları olumludur, ancak gebelerde efor intoleransı ve oksijen gereksinimi sıktır.[43] Kısıtlayıcı akciğer hastalığına pulmoner hipertansiyon eşlik ederse maternal mortalite %50'lere varan düzeylerde yükselir.[1]

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen multisistemik granülomatöz bir hastalıktır ve gebelikteki sıklığı 1500-2000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[3,44] Sarkoidozlu kadınların çoğunda 40 yaşından önce akciger sorunları ortaya çıkar, ayrıca göz, deri, eklem, nörolojik ve diğer sistemlere ait bulgular da mevcut olabilir.[1] Maternal mortalitenin oluştuğu nöro ve kardiak sarkoidoz olgu sunumları mevcuttur.[45,46] Genel anlamda az sayıda olguları içeren gebelik ve sarkoidoz yayınlarında, gebelik sonuçları olumlu olarak bildirilmektedir.[1,3,44] Hadid ve ark'nın 7 milyon doğumda 678 sarkoidoz ve gebelik olgusunu irdeledikleri popülasyon bazlı retrospektif çalışmalarında, sarkoidozlu gebelerde, preeklampsi (OR:1.62), eklampsi (OR 5.27), derin ven trombozu (OR 4.92), pulmoner emboli (OR:6.68) erken doğum (OR 1.73), fetal gelişm kıstlılığı (OR 1.62),sezaryen ve postpartum kanama risklerinin arttığı, maternal mortalitenin ise gözlenmediğini bildirdiler.[44]

Kısıtlayıcı akciğer hastalığı olan kadınlar, gebelikte solunum sıkıntılarının artabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Pulmoner hipertansiyon veya ağır hastalığı olanların gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir. Sarkoidozu olan kadınların gebelikleri genel anlamda olumlu sonuçlanmakta ve ciddi sorunlar oluşturmamaktadır. Ancak anne ve fetusun sağlık durumunun yakın takibi gerekmektedir.

Kistik Fibrosis

Kistik fibrosis (CF) 3000 doğumda 1 gözlenen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır.[3] Yedinci kromozomda bulunan kistik fibrozis transmembrane conductance regulator genindeki (CFTR) mutasyon sonucu oluşur ve hali hazırda 1900 farklı mutasyon tespit edilmiştir.[3] Epitel hücre yüzeylerindeki transmembrane conductance regulator proteinindeki fonksiyon bozukluğu solunum yollarında, pankreasın salgı fonksiyonunda, ter bezlerinde, barsak, karaciğer ve safra siteminde bozukluklara yol açarak farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur.[47] En sık bulgular ve morbidite solunum sistemine aittir.[3] Üst solunum yolundaki kalın muküsün temizlenememesi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, akciğer parankim hasarı ve obstrüktif akciğer hastalıklarına neden olur.[47] Pankreas salgı fonksiyon bozuklukları, intestinal malabsorbsiyon, yağda eriyen vitaminler ve çinko eksikliğine yol açar.[47] Uzun dönemde pankreasta fibrozis

ve diyabet gelişebilir.[47] Terde elektrolitler yüksektir. Yenidoğanların yaklaşık %20'sinde mekonyum ileusu olur.[48]

CF'li kişilerin son 50 yılda tedavi ve yönetimindeki gelişmeler, yaşam sürelerinin uzamasına neden olmuştur.[49] Günümüzde CF'de ortalama yaşam süreleri 40'lı-50'li yaşlara ulaşmaktadır.[50,51] Erkeklerin %95'e yakınında vas deferens yokluğu nedeniyle infertilite sorunu gözlenirken, kadınlar gebe kalabilmektedir.[49] Dolayısıyla yaşam süre ve kalitesinin artması ve CF'li kadınların gebe kalabilmeleri nedeniyle CF ve gebelik olgularının sayısı artmaktadır. CF ve gebelik olgularının yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir ve gebelik öncesi danışma son derece önemlidir. Gebelik öncesi danışmada, yaşam sürelerinin kısıtlı olduğu ve ciddi sağlık sorunlarıyla uğraşmak zorunda kalacakları bilgisi detaylı olarak aile ile tartışılmalı ve bu konuda psikolojik yardım almaları sağlanmalıdır. Ağır akciğer yetmezliği, kor pulmonere veya pulmoner hipertansiyonu olan kişilerin gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir.[49] Baba CF açısından genetik olarak değerlendirilmelidir. Babada CF mutasyon taşıyıcılığı mevcutsa fetusun CF olma olasılığı 1/2 dir.[3] Babada mutasyon tespit edilmese dahi, bilinmeyen mutasyonların olabileceği ve fetusun CF riskinin 1/492 olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir.[52]

Gebelik, CF bağlı pulmoner komplikasyonların ağırlaşmasına neden olabilir.[3] Hafif veya orta derecede pulmoner yetersizliği (FEV1 >%60) olan kişilerde maternal komplikasyonlar açısından ciddi sorunlar gözlenmezken, FRV1<%60 olanlarda gebelikte akciğer şikayetlerinde artma, pnömotoraks ve preeklampsi riskleri artmaktadır.[49] Hafif CF bulguları olan, beslenme durumları ve akciğer fonksiyonları iyi olan kişiler gebeliği iyi tolere ederken, ağır hastalığı, malnütrisyonu, karaciğer disfonksiyonu ve akciğer yetmezliği olan kadınlarda olumsuz gebelik sonuçlarının oranı artmaktadır.[3] Jelin ve ark'nın, 2 178 954 gebelikte 77 CF olgusunu irdeledikleri retrospektif popülasyon bazlı çalışmalarında, CF'li gebeliklerde konjenital anomali (aOR 2.6, CI 1.4–5.0), pregestasyonel diyabet (aOR 7.6, CI 2.2–2.5), 37 gebelik haftasından önce doğum (aOR 2.3, CI 1.2–4.4), ağır preeklampsi (aOR, 1.7, CI 0.2–12.0) ve sezaryen (aOR, 2.2, CI 1.1–4.1) oranlarının arttığı bildirildi.[53] Kent ve Farquharson 217 CF ve gebelik olgusunu içeren derlemelerinde, erken doğum oranını %24.3, perinatal mortalite oranının ise %7.9 olarak bildirdiler.[54] Ciavattini ve ark'nın 523 CF ve gebelik olgusunu değerlendirdikleri derlemelerinde, erken doğum oranı %24, spontan abortus oranı %6.2, terapotik abortus oranı %10 ve 7 gebede de indirek maternal mortalite olduğu bildirildi.[55] Olumsuz obstetrik sonuçların akciğer fonksiyonu, diyabet ve beslenme durumları ile ilişkili olduğu belirlendi.[55]

CF gebeliklerin takibinde, solunum fonksiyonlarının değerlendirilemesi, enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi, mukolitik ilaçlar ve pankreatik enzim suplementasyonu yer almaktadır.[49] Mukolitik ve pankreas enzim preperatlarının gebelikte kullanımında sakınca yoktur.[3] Son yıllarda kullanılan CFTR modulatörlerinin de gebelikte kullanılabileceği bildirilmektedir.[56] Gebelerde bazal akciger fonksiyon testleri yapılmalı ve uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Balgam kültürleri alınmalıdır. Multivitamin ve beslenme desteği yapılmalı ve gebelikte yeterli kilo alımı sağlanmalıdır.[3] K vitamin yetmezliği açısından protombin zamanı takibi yapılmalıdır.[3] Diyabet

ve gestatsyonel diyabet açısından değerlendirilmelidir. Fetus yapısal anomaliler, gelişim ve iyilik hali açısından yakın takip edilmelidir. Doğumun planlanması ve postpartum dönem takibi de multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır.

Kaynaklar

1-Whitty JE, Dombrowski MP (2019) Respiratory Diseases in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1043- 1066

2- Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy III GA (2021) Maternal Physiology. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 43- 67

3- Pacheco LD, Saad A, Los Rios MLR, Webb CM (2021) Respiratory Disease in Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 839- 856

4- Köşüş N, Köşüş A, Simavlı A et al (2009) H1N1 İnfluenza: Gebelik ve Laktasyon.Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 19:354-60

5-Atalay B, Atalay S, Saydam BK.(2010) Influenza (flu) A H1N1-2009: pregnancy and postpartum period. e-Journal of New World Sciences Academy Life Sciences, 5:7–12.

6-Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature, 459(7249):931-9.

7-Tarım E, Özdemir H.(2016) Parvovirüs and influenza infections in pregnancy. Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology & Obstetrics - Special Topics, 9:11–6.

8- Buchy P, Badur S, Kassianos G et al (2020)Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary. J Infect Diss 92: 1–12

9- Phadke VK, Omer SB.(2016) Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. Expert Rev Vaccines,15:1255–80.

10- He J, Liu Z, Lu Y et al (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight. Kidney Blood Press Res, 42:232-243

11-American College of Obstetrics and Gynecologist/Society of Maternal Fetal Medicine.(2018) Influenza Season Assessment and Treatment for Pregnant Women With Influenza-Like Illness. 2018; http:// immunizationforwomen.org/providers/resources/acog-resources/algorithim.php.

12-Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep, 62(RR-07):1–43.

13-Macias AE, Precioso AR, Falsey AR (2015) The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. Influenza Other Respir Viruses. 9(Suppl. S1): 31–37.

14- Omer SB, Clark DR, Madhi SA et al (2020) Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med, 8: 597–608

15-Shariatzadeh MR, Marrie TJ (2006)Pneumonia during pregnancy. Am J Med, 119:872–876.

16-Mandell LA (2007) Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 44(suppl 2):S27–S7

17-Sheffield JS, Cunningham FG (2009) Community-acquired pneumonia in pregnancy. Obstet Gynecol, 114:915–922.

18-Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, et al (1985) Causes of maternal mortality in the United States. Obstet Gynecol.65(5):605–612.

19-Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG (1989) Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? Am J Obstet Gynecol, 161:657–662

20-Chen YH, Keller J, Wang IT et al (2012) Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. Am J Obstet Gynecol, 207:288, e281–287

21-Fidan A, Kıral N, Erdem İ et al (2005)Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme. Toraks Dergisi, 6:115-121.

22-Committee Opinion No. 723 (2017) guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol, 130: e210–e216.

23- Omer SB (2017) Maternal immunization. N Engl J Med, 376(13):1256–1267

24- Moberley S, Holden J, Tatham DP et al (2013) Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev.2013;(1):CD000422.

25- World Health Organization (2020) Global tuberculosis report 2018. Available at: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565646-eng.pdf. Retrieved February 17

26- Miele K, Morris SB,Tepper NK (2020) Tuberculosis in Pregnancy. Obstet Gynecol, 135:1444–53

27-Sugarman J, Colvin C, Moran AC et al (2014) Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. Lancet Glob Health, 2:e710–6.

28-Gould JM, Aronoff SC (2016) Tuberculosis and pregnancy—maternal, fetal, and neonatal considerations. Microbiol Spectr, 4:1–6.

29-Sobhy S, Babiker Z, Zamora J et al. (2017) Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. Br J Obstet Gynaecol, 124:727–33.

30- Efferen LS (2007)Tüberküloz ve gebelik. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 13:205-211

31-Watt CJS, Lonnroth K,Williams BG et al. (2009). The global epidemiology of tuberculosis. In SZA Schaaf (Ed.), Tuberculosis: A comprehensive clinical reference (pp. 17–27). Philadelphia: Saunders.

32-World Health Organization (2016) WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization

33-Bain E, Pierides KL, Clifton VL et al (2014) Interventions for managing asthma in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 10. Art. No.: CD010660.

34-Kelly W, Massoumi A, Lazarus A (2015) Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. Postgrad Med, 127:349–358

35-Ediger D, (2015) Astım ve Gebelik. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 3: 223-232

36-Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al.(2003) Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol, 112(2):283–288.

37-Bonham CA, Patterson KC, Strek ME (2018) Asthma outcomes and management during pregnancy. Chest, 153:515–527.

38-Bonham CA, Patterson KC, Strek ME (2018) Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. Chest, 153:515-527

39-Mendola P, Laughon SK, Mannisto TI, et al (2013) Obstetric complications among US women with asthma. Am J Obstet Gynecol, 208:127, e121–128.

40-Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al.(2013) The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalization among pregnant women with asthma: a systematic review and metaanalysis. BJOG, 120:812-822.

41-McGarvey J, Pollack C.(2008) Heliox in airway management. Emerg Med Clin North Am, 26: 905-20.

42-King TE Jr.(1992) Restrictive lung disease in pregnancy. Clin Chest Med.13:607.

43-Boggess KA, Easterling TR, Raghu G.(1995) Management and outcome of pregnant women with

interstitial and restrictive lung disease. Am J Obstet Gynecol, 173:1007.

44-Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA (2015) Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. J Perinat Med, 43(2):201–207.

45-Maisel JA, Lynam T. (1996) Unexpected sudden death in a young pregnant woman: unusual presentation of neurosarcoidosis. Ann Emerg Med, 28:94–7.

46-Reuhl J, Schneider M, Sievert H, Lutz FU, Zieger G (1997) Myocardial sarcoidosis as a rare cause of sudden cardiac death. Forensic Sci Int, 89:145–53.

47- Chetty S, Norton ME (2017) Obstetric care in women with genetic disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 42: 86-99

48-Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, et al. (Updated [February 2008]).CFTR related disorders. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle.1997e2011. Available at http://www.genetests.org. Accessed [Sept 9 2016].

49- Geake J, Tay G, Callaway L (2014) Pregnancy and cystic fibrosis: Approach to contemporary management. Obstetric Medicine, 7: 147–155

50- Cystic Fibrosis Foundation (2016) Patient Registry 2015: Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation;

51- Kroon MAGM, Akkerman- Nijland AM, Roitter BL et al (2018) Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis - An update. Cyst Fibros, 17: 17–25

52-Lemna WK, Feldman GL, Kerem B, et al.(1990) Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med, 322:291–296.

53-Jelin AG, Sharshiner R, Caughey AB (2017) Maternal comorbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis, J Mat Fet Neonat Med, 30:1, 4-7,

54- Kent NE, Farquharson DF (1993) Cystic fibrosis inpregnancy. Can Med Assoc J, 149:809

55-Ciavattini A, Ciattaglia F, Cecchi S, et al.(2012) Twosuccessful pregnancies in a woman affectedby cystic fibrosis: case report and review ofthe literature. J Matern Fetal Neonatal Med, 25:113.

56-Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL (2020) Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators –an international survey J Cyst Fibros, 19 :521–526

BÖLÜM 17

CİLT HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Didem KAYMAK, Prof. Dr. Rıza MADAZLI

Endokrinolojik, immünolojik, metabolik ve vasküler değişiklikler nedeniyle kadınların %90'ından fazlasında gebelik döneminde cilt değişiklikleri görülür.[1] Gebelikteki cilt sorunları başlıca üç gruba ayrılır; gebelikte görülen fizyolojik cilt değişiklikleri, önceden var olan ve gebelikten etkilenen cilt hastalıkları ve gebeliğe özgü cilt hastalıklarıdır.[2] Gebelikteki cilt hastalıklarının çoğu iyi seyirli olup doğum sonrası dönemde düzelse de, az bir kısmı kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir.[2] Gebelikteki cilt hastalıklarına multidipliner yaklaşım gerekir. Tedavi edilmesi gereken hastalıkların belirlenmesi ve uygulanacak yöntemlerin fetusa olası zararlı etkilerinin değerlendirilmesi için kadın doğum ve cilt hastalıkları uzmanları ortaklaşa çalışmalıdır.

Gebelikte embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamı için maternal immünolojik sistemde önemli değişiklikler olur.[1] En belirgin değişiklik, hücresel immünitede T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücrelerinin baskınlığındaki değişikliklerdir.[1] Gebelik süresince fetusun maternal ortamda devamlılığını sağlamaya yönelik olarak Th2 hücrelerinin sitokin salınımında (interlökin (IL)-4, 5, 10, 13) artış, doğum sonrası ise Th1 hücrelerinin sitokin salınımında (IL-2, tümör nekrozis faktör-α (TNF-alfa), interferon c (IFN-c) artış söz konusudur.[3] Östrojen, interlökin 2 (IL-2) üretimini baskılarken, progesteron IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin üretimini uyarır.[3] Progesteronun ayrıca TNF-α, IL-1, IL-2 ve interferon c (IFN-c) üretimini inhibe eder.[1,3] Gebelikte ortaya çıkan Th2 dominansı atopik bünyeye sahip kadınlarda cilt hastalıklarının alevlenmesine veya ortaya çıkmasına zemin hazırlar.[3]

Gebelikte ciltte meydana gelen fizyolojik değişikliklerin en belirgin olanı pigmentasyondur.[3] Hiperpigmentasyon, serum melanin stimüle edici hormon (MSH), östrojen ve progesteron seviyelerinin artmasına bağlı olarak oluşur.[3] Östrojen ve progesteron melanosit hücrelerinden MSH salınımı arttırır, epidermal ve dermal makrofajlarda melanin depolanmasını uyarır.[3] Hiperpigmentasyon, gebeliğin ilk trimesterinde başlar ve özellikle meme uçları, areola ve genital bölgedeki pigmentli alanlarda görülür.[3] Boyun ve aksillada da hiperpigmentasyon olabilir ancak bu alanlar kadifemsi veya papillamatöz hale gelirse diyabet ve diğer endokrinopatiler ile ilişkili akantozis nigricans ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.[3] Çil, nevus ve son dönemde edinilen yara izlerinin rengi koyulaşır, boyutları genişleyebilir. Linea nigra ise kadınlarda gebelikte ge-

nelde ikinci trimesterde ortaya çıkan, karın üzerindeki hiperpigmente bir çizgidir.[3] Tipik olarak pubisten umblikusa kadar uzanır. Bazen bu uzanım göğüs bölgesinde de görülebilir ve genellikle doğumdan birkaç ay sonra kaybolur.[3,4] Gebelikte %45-75 oranında yüzde kloazma adı verilen ve gebelik maskesi olarak bilinen hiperpigmentasyon olur.[5] Kloazma, yüzün merkezinde ya da yanak kısımlarında, düzensiz keskin sınırlarla ayrılan kahverengimsi pigmentasyondur.[5] Yüzdeki pigmentasyon başlıca güneş ışığına (ultraviyole) maruz kalınması ile ortaya çıkar, ayrıca etkilenen deride α-MSH ekspresyonunun arttığı da bildirilmektedir.[6] Kloazma gelişimini önlemek için cildin erken gebelik döneminden başlayarak yüksek dereceli cilt koruma topikalleri (30-50 SPF (Sun Protection Factor)) ile UV ışınlarına karşı korunması önerilmektedir.[6] Genellikle doğumdan sonra yüzdeki pigmentasyon düzelir, ancak olguların yaklaşık %30'unda daha uzun süre de devam edebilir.[4,5,6] Postpartum devam eden hiperpigmentasyon için hidrokinon içeren kremler (FDA C) faydalı olabilir, ancak bazı ülkelerde kinon kullanımı hayvan deneylerinde kanserojen etki gösterdiğinden yasaklanmıştır.[8] Retinoik asit, salisilik asit ve azeleik asit gibi solusyonlar da kullanılabilir.[8] Bu tedavilerin hepsi pigmentasyon epidermal tabakadaysa (dermal yerine) daha faydalı olmaktadır.[8] Tedaviye dirençli olgularda lazer kullanılabilir. Gebelik sırasında lazer tedavisinden kaynaklanan olumsuz fetal etkiler bildirilmemiştir.[8] Ancak çoğu dermatolog ve plastik cerrah, gebelik sırasında lazer uygulamalarını yapmamayı tercih etmektedir.

Gebelikte bağ dokuda da değişiklikler olur. Stria gravidarum (SG), genellikle karın bölgesinde daha az oranda meme ve kalçada kırmızı ya da mavi renkte görülen çizgilerdir.[6] SG, gebeliğin 6-7. ayına gelen kadınların yaklaşık %90'ında gözlenir.[6] Risk faktörleri arasında genç anne yaşı, gebelikte aşırı kilo alımı, polihidramnios, iri bebek ve kortikosteroid kullanımı bulunmaktadır.[8,9] Chang ve ark.'nın yaptığı çalışmada SG'de genetik faktörlerin de rol oynadığı, anne ya da aile üyelerinde SG hikayesi olanların ve siyah ırkın SG için risk faktörü olduğu gösterildi.[9] SG tedavisi için kullanılan pek çok farklı topikal ilaç vardır, ancak hiçbirinin tedavide anlamlı bir etkinliği gösterilememiştir. [10] Gebelikte boyun, göğüs üst kısmında ve memenin altında yumuşak doku fibromları (skin tag) oluşabilir.[4] Bu fibromlar çoğunlukla gebelik sonrası dönemde kendiliğinden kaybolur ve tedavi gerektirmez.[4]

Saçın büyüme döngüsü 3 aşamada gerçekleşir; anagen (büyüme), katagen ve telogen (dinlenme) evreleri. Telogen aşamasında olan saç kılları yeni döngü başladığında dökülür. Gebelikte anagen evresindeki saç kıllarının sayısı artar, telogen evresindeki saç kıllarının sayısı ise azalır.[6,10] Saç foliküllerinde yer alan östrojen reseptörlerinin bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.[10] Postpartum dönemde, anagen evresinde bekleyen foliküller hızla katagen, ardından telogene girer. Bu değişiklikler sonucunda birçok kadın doğumdan sonraki 3 ay boyunca, telogenöz alopesi adı verilen saç dökülmesinde artış yaşar.[10] Daha sonra saç büyüme döngüsü normalleşir, (büyüme evresi ortalama 1.0-1.5 cm/ay olacak şekilde kısalır) ve saç miktarı birkaç ay içinde eski haline döner.[4,6,10] Gebelikte anagen evre süresinin uzamasına bağlı olarak bazı kadınlarda yüzde, bacakta ve gövdede kıllanmada artış görülebilir ve doğum sonrası da kaybolur.[4,6]

Tırnaklar gebelikte daha frajil hale gelir, kırılması kolaylaşır. Onikolizis (tırnakta ayrılma), subungual keratoz ve enine büyüme görülebilir.[5] Özel bir tedavisi yoktur. Gebelik sonrası düzelmesi beklenir. Tırnaklara uygulanan ojelerden uzak durulması önerilmektedir.[3]

Gebelikte artan östrojen, hipofiz, adrenal hormonları ve vasküler büyüme faktörlerinin etkisiyle vasküler değişiklikler izlenir.[11] Spider anjiyomlar (nevüs, anjiyom veya telenjiektazi), özellikle yüz, boyun, üst göğüs ve kolda görülen, ciltten yüksek kırmızımsı vasküler damarlanmalardır.[4] Basınçla solarlar. Çoğu anjiyom doğumdan sonra kaybolur, ancak olguların %20-50'sinde kalıcı olabilir.[4,6] Palmar eritem, kılcal damarların tıkanıklığına bağlı olarak gelişir ve beyaz ırkın %70'inde görülmektedir.[4] Kapiller hemanjiyom, özellikle baş ve boyun bölgesinde görülür, gebe kadınlarda sıklığı %5'tir.[6] Gebelik epulisleri (granuloma gravidarum), ağız boşluğunda bulunur sıklıkla diş eti hipertrofisinden kaynaklanır.[4,6] Gebelikte görülen vasküler değişikliklerde, eksizyonel cerrahi veya elektrocerrahi yapılabilir fakat doğum sonrası çok yüksek oranda regresyon olacağı akılda tutulmalıdır.[12] Bu regresyondan endotelyal hücrelerin apoptozu, vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonundaki azalma ve östrojen ile progesteron seviyelerindeki düşüş sorumludur.[12] Distal bacak ve hemoroidal damarlarda varis gebe kadınların %40'ından fazlasında görülmektedir.[13] Genellikle yüzeyel olan bu varislerde tromboz nadirdir (<%10)..[13] Varisler postpartum geriler fakat bir sonraki gebelikte tekrarlama riski yüksektir.[13]

Gebelikte ekrin bez fonksiyonu artarak miliaria (isilik), hiperhidrozis ve dishidrotik egzamaya neden olabilir.[4] Apokrin bez fonksiyonu ise azalır ve gebelikte Fox-Fordyce ve hidradenitis süppürativa hastalığında iyileşme görülür.[6] Üçüncü trimesterde artan yağ bez fonksiyonu ile akne oluşumu artar ve areoladaki yağ bezleri genişler (Montgomery's gland).[4,6] Gebelikte gözlenen fizyolik cilt değişiklikleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1 • Gebelikte görülen fizyolojik cilt değişiklikleri
Pigment değişiklikleri
Hiperpigmentasyon
Melazma
Psödoakantotik değişiklikler
Dermal melanositozis
Verrüköz areolar pigmentasyon
Vulvar melanozis
Saç değişiklikleri
Hirsutizm
Postpartum telojenöz alopesi
Tırnak değişiklikleri
Subungual hiperkeratozis
Distal onikolizis
Horizontal çizgiler
Frajilite
Bağ dokusu değişiklikleri
Stria gravidarum
Skin tag
Glanduler değişiklikler
Ekrin bez fonksiyonunda artış
Yağ bezi fonksiyonunda artış
Apokrin bez fonksiyonunda azalma
Vasküler değişiklikler
Spider telenjiektazi
Piyojenik granülom (granuloma gravidarum)
Palmar eritem
Ödem
Varis
Hemoroid

Gebelik Öncesi Var Olan Cilt Hastalıkları

Gebelikte Potansiyel Olarak İyileşen Hastalıklar

Gebelikte apokrin bez fonksiyonunda azalma olduğundan alerjik kontakt dermatit, hidradenitis süppürativa ve Fox-Fordyce hastalığında iyileşme gözlenir.[4]

Fox-Fordyce Hastalığı

Genellikle kadınlarda görülür ve adolesan dönemden sonra başlar.[4] Aksilla ve anogenital bölgede, çok sayıda kubbe şeklinde kaşıntılı foliküler papül gelişmesiyle karakterizedir.[4] Hastalık genellikle gebelik sırasında veya oral kontraseptif kullanımı (muhtemel östrojen etkisi) ile düzelir.[10]

Hidradenitis süppürativa

Apokrin karakterde olan ter bezlerinin kronik enfeksiyonudur ve tekrarlayan apseler, sinus oluşumu ve skarlaşma ile kendini gösterir.[14] En sık koltuk altı, kasık ve anal bölgede ortaya çıkar.[14] Gebelikte semptomlarda azalma gözlenir. [14]

Psöriazis (Sedef hastalığı)

Psöriazis çeşitli klinik biçimlerde ortaya çıkabilen, tekrarlayıcı, kronik bir deri hastalığıdır.[4] Lezyonlar klasik olarak eritroskuamozdur; bu durum vasküler yapıların ve epidermisin etkilendiğini gösterir.[4] Morfolojik olarak değişik biçimlerde görülür. Psöriazis vulgaris en sık rastlanan tipidir.[4] Toplumda sıklığı %1-2'dir.[15] Psöriazis olan kadınların %40 ila %63'ü gebelik sırasında iyileşirken, %14'ü kötüleşmektedir.[15] Psöriatik artrit ise gebelik sırasında ortaya çıkabilir veya alevlenebilir.[4] Gebelikte sedef hastalığı tedavisinde genellikle topikal kortikosteroidler kullanılır.[15] Yüz ve avuç içi gibi hassas cilt bölgelerinde düşük etkili hidrokortizon kullanılırken diğer alanlarda orta etkili triamsinolon kullanılır.[15] Topikal D vitamini türevi olan kalsipotrien'in gebelik ve emzirme döneminde kullanımına ait yeterli veri yoktur.[10] Topikal retinoid olan tazaroten, oral retinoik asit ve metotreksat FDA X kategorisi ilaçlardır ve gebelikte kullanılmaz.[4,10] Ultraviyole B'nin (UVB) gebelikte kullanımı güvenlidir.[4,10] Ultraviyole A ışığı (UVA) ile kombine edilen oral psoralenin ise FDA C kategorisi kategorisi ilaçtır. Ağır hastalık durumunda kullanılabilen birçok biyolojik ajan bulunmaktadır. Etanercept, adalimumab, secukinumab, infliximab ve ustekinumab FDA B kategorisi olan ilaçlardır.[4,10,16]

Gebelikte Seyri Öngörülemeyen veya Şiddeti Artan Hastalıklar

Akne

Akne pilosebase bez biriminin hastalığıdır ve genç yetişkinlerin %80'inden fazlasını etkiler.[17] Sebase bez aktivitesi gebelik sırasında artar.[17] Montgomery tüberküllerinin büyümesi gebelikte-

ki ilk belirtilerden birisidir.[17] Dréno ve ark.'nın yaptığı çalışmada gebelik döneminde kadınların %40'ından fazlasının akne şikayeti ile başvurduğu bildirildi.[18] Gebeliğin akne seyri üzerindeki etkisi değişkendir. Bazı hastalarda değişiklik görülmez veya iyileşme yaşanır ancak bir grup hastada da alevlenmeler gözlenir.[13] Akne kozmetik bir şikayetmiş gibi görünse de, yapılan çalışmalarda yaşam kalitesini ve sosyal işleyişi önemli ölçüde etkilediği ve depresyon riskini arttırdığı gösterilmiştir.[19,20] Komedonal akne benzoil peroksit gibi topikal keratolitik ajanlarla tedavi edilir, inflamatuar akne tedavisinde ise azelaik asit, topikal eritromisin, topikal klindamisin veya oral eritromisin kullanılır.[13] Gebelik sırasında tretinoin kullanımı önerilmemektedir.[13]

Dermatomiyozit, polimiyozit

Dermatomiyozit ve polimiyozit, proksimal simetrik kas zayıflığı ve çeşitli deri bulguları ile seyreden otoimmün inflamatuar miyopatilerdir.[6] Gebelik bu hastalığın seyrini olumsuz etkiler.[6] Dermatomiyoziti olan kadınların yaklaşık %50'sinde gebelik döneminde alevlenme görülür.[6] Ayrıca gebelik dermatomiyozit için tetikleyici bir faktör olarak kabul edilir.[6] Hastalık gebelik sırasında veya doğumdan hemen sonra da başlayabilmektedir.[6] Dermatomiyozit olumsuz gebelik sonuçlarını arttırmaktadır.[6]

Atopik Dermatit (Egzema)

Atopik dermatit (AD), gebelikte en sık görülen cilt hastalığıdır.[21] Tüm gebelik dermatozlarının %36-49'unu oluşturur.[21] En çok ekstremitelerin fleksör yüzlerinde görülür.[21] Daha az oranda foliküler, yüz, el-ayak egzaması, meme başı veya areola egzaması olarak seyreder.[21] AD Th2 baskın bir hastalıktır ve gebelik sırasında Th1 / Th2 dengesindeki değişiklik AD'nin şiddetini arttırır.[22] Risk faktörleri arasında atopi öyküsü (%27), ailede atopi öyküsü (%50) ve çocuğunda infantil AD olması (%19) bulunmaktadır.[23] AD'nin olumsuz gebelik sonuçlarına yol açtığı ile ilgili kanıt yoktur.[23] Gebelikte AD alevlenmelerinin tedavisi öncelikle semptomatiktir, nemlendiriciler ile birlikte düşük veya orta kuvvette topikal steroid kombinasyonu kullanılır.[23] Kaşıntıyı gidermek için klorfeniramin veya difenhidramin gibi sistemik antihistaminikler de kullanılabilir.[13] Ağır AD tedavisinde oral steroid tedavisi gerekebilir.[23] UVB tedavisi gebelikte ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Gebelikte topikal immünomodülatör (pimekrolimus, takrolimus) ilaç kullanımı ile ilgili deneyim azdır. İmmünomodülatörler, UVB'ye cevap vermeyen dirençli AD'de üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmalıdır.[13] Dirençli AD tedavisinde sistemik ajanlara ihtiyaç duyulursa, en güvenli olanı siklosporindir.[13] AD, gebelik sırasında bakteriyel enfeksiyon (en sık Staphylococcus aureus) veya herpetik süperenfeksiyon (egzama herpetikum) ile komplike olabilir.[23] Bakteriyel enfeksiyon geliştiğinde dikloksasilin veya birinci kuşak sefalosporin ile tedavi edilmelidir.[13] Egzema herpetikum intrauterin enfeksiyona yol açtığı bildirilmemesine rağmen herpes simpleks virüsünün erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı ve düşükle ilişkili olduğu bildirilmektedir.[23] Bu durumda maternal ve fetal riskleri en aza indirmek için intravenöz asiklovir tedavisi önerilir.[13,23] Postpartum dönemde el dermatiti ve meme ucu egzaması görülebilir.[13] El dermatiti nemlendiriciler ile tedavi edilir.[13] Meme egzaması ağrılı çatlaklara dönüşebilir ve staphylococ-

cus aureus ile sekonder enfeksiyon oluşabilir. Enfekte meme egzaması, topikal veya sistemik bir antibiyotikle birlikte topikal steroid uygulaması ile tedavi edilmelidir.[13,23]

Cilt Tümörleri

Gebelik sırasında ortaya çıkan veya büyüyen çoğu deri neoplazmı iyi huyludur ve bunlar: piyojenik granülom, hemanjiyom, hemanjiyoendotelyoma, glomus tümörü, glomanjiyoma, dermatofibroma, dermatofibrosarkom protuberans, leiomyom, keloid, desmoid tümör ve nörofibrom'dur.[24]

Nevüs

Renkli nevüslerde (melanositik nevüs) gebelikte genel anlamda değişiklik olmamakta, olursa da doğum sonrası 12 ay içinde eski haline dönmektedir. [25,26] Fizyolojik olarak cildin gerilmesi, hormon seviyeleri ve vaskülaritenin artması ve güneş ışığına maruziyetin azalması gebelik ile ilişkili nevüs değişikliklerine neden olmaktadır.[25,26] Nevüslerde gebelik ile ilgili dermatolojik değişiklikler; renkte açılma ya da koyulaşma, pigment ağının belirginliği, periferik pigment globülleri ve vaskülaritede (nokta veya virgül şeklinde vasküler yapılar) artıştır.[24,25,26] Premalign lezyonlar olan displastik nevüslerin gebelikte malignleşme potansiyeli bilinmemektedir, klinik olarak iyi huylu melanositik nevusların ise gebelikte melanoma dönüşme riskinde artış yoktur.[24] Ailesel displastik nevüs sendromu olan kadınlarda displastik nevüsler, gebelik sırasında boyut olarak artma ve renk değişikliğine uğrama eğilimindedir.[13] Şüpheli pigmente cilt lezyonlarında dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. Pigmentli lezyonlar için ABCDE klinik kriterleri- asimetri, sınır düzensizliği, renk değişimi, 6 mm'den büyük çap ve gelişim (genişleyen veya başka şekilde değişen bir lezyon)- lezyonların malignleşme potansiyelini belirlemede yardımcı olur.[13,25,26]

Malign Melanom

Malign melanom (MM), gebelik sırasında teşhis edilen tüm malignitelerin %24-31'inden sorumlu olan, gebelikle ilişkili en sık rastlanan malign neoplazmdır.[27] Gebelikte melanomun tahmini sıklığı 2.8-9.6/100'dir. [27] Gebelikle ilişkili melanomlar gebelik sırasında ya da doğumdan 1 yıl sonrasına kadar teşhis edilen melanomlar olarak tanımlanmaktadır.[28,29] Eski yıllara ait çalışmalarda gebeliğin MM üzerine olumsuz etkileri olduğu, tümör kalınlığının arttığı, hastalıksız geçirilen sürenin daha kısa ve sağ kalımın daha az olduğu bildirilmektedir.[28,30] Gebelikte artan lenfanjiogenezden dolayı melanom metastaz riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir.[30] Ancak son yıllarda gebeliğin MM üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, 5 yıllık sağ kalımda fark olmadığı ve gebeliğin MM seyri üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir.[31,32] Melonomu lokalize olan hastalarda sağ kalımın prognostik belirleyicileri, tümör (Breslow) kalınlığı ve ülserasyondur.[30] Melanom gelişimi, progresyonu ve hasta sağ kalımında hormonların rolü tartışmalıdır. Gebelik hormonlarının melanom için olumsuz bir rol oynadığı gösterilse de, yakın

zamanda yapılan çalışmalar gebelik sırasında teşhis edilen malign melanomun gebeliğe bağlı hormon düzeylerinden olumsuz etkilenmediğini göstermektedir.[33,34,35]

Fetal-Maternal Riskler: MM plasenta ve fetusa en sık metastaz yapan malignitedir.[36] Fetus ya da plasentada metastaz olan 87 vakanın değerlendirildiği meta-analizde, 27 vakada (%31) metastazın MM nedeniyle olduğu, bu vakaların 6'sında fetusun etkilendiği ve 5'inde fetal ölüm gerçekleştiği gösterildi.[36] Fetus ya da plasenta metastazı sonrası maternal mortalitede artış olduğu bildirildi.[36] Fetusta metastatik MM nadir görüldüğünden, gebelik takip açısından kanıta dayalı bir kılavuz bulunmamaktadır. Bilinen metastatik MM olan veya şüphelenilen kadınlarda, plasentanın histolojik incelemesi, sık aralıklarla cilt muayenesi, abdominal ultrason ve fetal idrarda melanojen taramasını öneren çalışmalar mevcuttur. [37]

Tedavi: 1-3. evrede primer melanomun geniş lokal eksizyonu, 4. evrede ise konservatif eksizyon önerilmektedir.[24] Kalınlık 0,75 mm'den daha büyük veya tümör evresi T1b olanlarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) endikasyonu vardır.[24] SLNB lokalize melanomlarda en önemli prognostik faktördür.[38] Prosedürde kullanılan izosülfan mavi boyasına alerjik reaksiyonlar bildirildiğinden, ilk trimesterde SLNB için tek başına radyokolloid kullanımı önerilmektedir.[38] SLNB'nin gebelikteki rolü ile ilgili kanıta dayalı bir kılavuz yoktur. Gebelikte SLNB'nin sağ kalım için yararlı olduğu kanıtlanmamıştır, bu nedenle SLNB yapılacak olan gebeler multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.[24,38] Evre 2B/3A' abdomen ve karaciğerin ultrasonografisi ile değerlendirilmesi ve akciğer grafisi çekilmelidir. 3A'dan büyük evrelerde, beyin için manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi taramaları yapılmalıdır.[38] Bölgesel metastatik MM'de (evre 3) lenf nodu diseksiyonu için endikasyonlar, gebe olmayanlar ile aynıdır.[13] Birinci trimesterde geç evre bir hasta teşhis edilirse, gebeliğin sonlandırılması önerilebilir. Bununla birlikte gebelik annede MM'nin sonucunu etkilemediği ve fetal metastaz riski düşük olduğu için spesifik bir kılavuz yoktur.[13,24,38]

Gebeliğe Özgü Cilt Hastalıkları

Gebeliğe özgü cilt hastalıkları, yalnızca gebelik ve postpartum dönemde görülen heterojen bir grup hastalıktır.[39] Gebeliğe özgü cilt hastalıkları terminolojisi oldukça karmaşıktır ve aynı klinik tablo için birçok farklı isim kullanılmaktadır ve karışıklığı gidermek amacıyla birçok kez sınıflandırmalar yapılmıştır. Ambros-Rudolph ve ark. 2006 yılında İngiltere ve Avusturya'da iki üniversite hastanesine başvuran 505 kaşıntılı gebe hastayı değerlendirerek, gebeliğe özgü cilt hastalıklarını yeniden sınıflandırdı. (Tablo 2).[39]

Tablo 2 • Gebelik dermatozlarının sınıflandırılması

Sınıflandırma	Sinonim
Gestasyonel pemfigoid	Herpes gestationis
Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu	Gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları Gebeliğin toksik eritemi Gebeliğin toksik döküntüsü Gebeliğin geç başlangıçlı kaşıntısı
Gebeliğin intrahepatik kolestazı	Obstetrik kolestaz Gebeliğin kolestazı Obstetrik sarılık Prurigo gravidarum
Gebeliğin atopik döküntüsü	Gebeliğin erken başlangıçlı kaşıntısı Gebeliğin kaşıntılı foliküliti Gestasyonel egzema Gebeliğin papüller dermatiti

Gestasyonel Pemfigoid (Gestasyonel Herpes)

Gestasyonel pemfigoid (PG) (gestasyonel herpes), genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan nadir bir hastalıktır.[4] Hastalığın ana belirtisi, eritemle çevrili ve dışa doğru herpetik erüpsiyona benzeyen polimorfik vezikülobüllöz döküntülerdir.[4] Gebelikte sıklığı 1/7,000-50,000 olarak bildirilmektedir.[4] Hastalık döküntüler herpes enfeksiyonlarındakine benzer olduğundan gestasyonel herpes olarak da isimlendirilmektedir, herpes enfeksiyonu ile ilişkisi yoktur. Patogenezi, epidermis bazal membran antijenlerine karşı oluşan antikorlara bağlı olarak gelişen büllöz pemfigoid ile benzerdir.[4] Antikorlar ağırlıklı olarak IgG sınıfındandır.[4,6] PG, gebelik sırasında veya doğum sonrası erken dönemde ortaya çıkabilir. Halsizlik, titreme, ateş, bulantı ve baş ağrısı gibi nonspesifik semptomları içeren prodromal dönemi takiben ekstremitelerde, karın ve kalçalarda görülen eritematöz papüller ve veziküller şeklinde döküntüler ortaya çıkar.[6] Bu döküntüler klinik olarak gebeliğin polimorfik erüpsiyonuna (GPE) benzer.[4] GPE'de lezyonlar genelde strialardan başlar ve umblikusta lezyon yoktur, oral mukoza da nadiren tutulur.[6] PG'de ise umblikusta mutlaka lezyonlar bulunur.[4,6]

PG'de tam kan sayımında eozinofili ve sedimantasyon hızında artış görülür.[40] Etkilenen bölgenin biyopsi bulgusu, cildin hem yüzeysel hem de derin tabakalarının perivasküler eozinofilik, lenfositik ve histiyositik infiltrasyonudur.[40] İmmunofloresan yöntemle gösterilen bazal membrandaki C3 ve IgG birikmesi PG için patognomiktir ve GPE'den kesin olarak ayrımını sağlar.[41] Hastaların %30-100'ünde kanda IgG otoantikorları vardır.[40,41]

Gebelikte PG erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırmaktadır.[40] Abortus ve ölü doğum riskinde artış gösterilmemiştir.[38] PG olan ve olmayan gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PG olan gebeliklerde 32 hafta öncesi doğum oranı %16, olmayanlarda ise %2 olarak saptandı.[42] Bu duruma hafif plasental yetmezliğin neden olduğu düşünülmektedir.[42]PG'li gebeliklerde fetusların 3. trimesterde yakın takibi önerilmektedir.[42] Yenidoğanların yaklaşık %5 ile 10'unda maternal PG antikorunun plasentadan geçişine bağlı olarak büllöz cilt lezyonları (yenidoğan PG) görülür.[42] Yenidoğan lezyonları birkaç ay içinde skarlaşmadan spontan olarak kaybolur.[42]

Antihistaminikler ve topikal glukokortikoidler, hastalığın hafif formlarının tedavisinde kullanılır.[6] Hastalar düşük doz prednizon (günde 0.3 ila 0.5 mg / kg veya 20 ila 40 mg / gün) tedavisinden fayda görürler.[6,13] Steroide yanıt vermeyen kronik PG vakalarında plazmaferez, immünoferez, immünsüpresan ajanlar denenebilir.[6,13] PG'nin doğumla birlikte alevlenebileceği bir sonraki gebelikte daha erken ve şiddetli seyredebileceği akılda tutulmalıdır.[6] PG olan kadınlarda toksik guatr gelişme riski artar.[4] Oral kontraseptif kullanımı durumunda da nüks görülebilir.[4]

Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu

Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu (GPE), gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları "pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)", gebeliğin toksik eritemi, geç başlangıçlı gebelik prurigosu olarak da adlandırılır.[4] Gebelikte görülme sıklığı 1/130-1/300 arasında bildirilmektedir.[4,6] GPE, strialarda yoğunlaşan, şiddetli kaşıntılı eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterize selim bir cilt hastalığıdır.[41] Sıklıkla primiparlarda ve üçüncü trimesterde nadiren erken postpartum dönemde görülür ve sonraki gebeliklerde genellikle tekrarlamaz. Cilt lezyonları tipik olarak strialardan başlar, uyluk, kalça ve kolların proksimal kısımlarında da lezyonlar vardır, umblikus ve yüzde lezyonlar yoktur.[4,6,47] Gebelikte artan abdominal distansiyon ile birlikte strialardaki elastik ve kollajen liflerin hasarı sonucu antijenik moleküllerin ortaya çıkması ve bu durumun deride inflamatuar değişikliklere yol açarak GPE oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir.[43] Çoğul gebelik, maternal kilo alımında artış ve fetal makrozomi GPE ile ilişkili risk faktörleridir.[44] GPE lezyonunda progesteron reseptör düzeylerinde artış bildirilmektedir.[45]Abdominal distansiyon dışında, çoğul gebelikteki artmış maternal progesteronun da inflamatuar süreci hızlandırdığı düşünülmektedir.[45] GPE lezyonlarında fetal DNA gösterilmiştir, ancak patogenezde mikrokimerizmin önemi tam olarak bilinmemektedir.[45,46] Cilt biyopsisinde parakeratoz, akantoz, dermal ödem, perivasküler lenfositoz ve eozinofili görülebilir.[4,6] Maternal ve fetal olumsuz sonuçlara neden olmamaktadır.[4] Genellikle doğumdan 7-10 gün sonra kendi-

liğinden kaybolur.[4] Tedavisi hastalığın şiddeti ve yayılımına göre belirlenir.[4,6,10] Hafif formlar, topikal antipruritik ajanlar, topikal steroid ve oral antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Şiddetli kaşıntıda ise kısa süreli oral prednizon kullanılabilir.[4,6,10]

Gebelik Kaşıntısı

Gebelik kaşınıtısı, (Prurigo of Pregnacy (PP) genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde daha nadiren gövdede görülen eksfoliye, kabuklu ve kaşıntılı papüllerle karakterize cilt hastalığıdır.[10,44] Sıklığı 1/300-1/450 arasındadır.[4,6,47] Kendine özgü histopatolojik bulgusu yoktur ve immunfloresan sonuçları negatiftir.[13] Serum IgE düzeyleri artış gösterebilir.[13] Gebelikle ilişkili diğer cilt hastalıkları, ilaç allerjisi ve uyuz enfeksiyonu ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.[13,48] Çoğul gebelik, yardımcı üreme teknikleri, diyabet ve nulliparite risk faktörleridir.[10,50] Gebeliğin intrahepatik kolestazı eşlik etmiyorsa olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili değildir.[10,13] Kolestatik kaşıntıda, serum safra asidi seviyeleri, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve bilirubin gibi karaciğer fonksiyon testlerinde ve glutatyon S-transferaz seviyelerinde yükseklik vardır.[49] Kolestatik kaşıntıda, PP'de olan primer cilt lezyonları bulunmaz. Tedavide, oral antihistaminik, yüzeyel veya intralezyoner kortikosteroidler kullanılmaktadır.[50]

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu

Gebeliğin atopik erüpsiyonu (GAE), kendisinde veya ailesinde atopi hikayesi bulunan gebelerde egzema benzeri veya papüler lezyonlar ile seyreden bir cilt hastalığıdır.[2] Diğer gebelik dermatozlarından çok daha sık görülür ve daha erken (ikinci trimesterde) başlar.[51] Gebelerde atopik dermatitin kötüleşmesi veya ilk kez ortaya çıkması, gebelikte Th2 immün cevabın baskın hale gelmesi ile ilişkilidir.[51] Hastaların %67'sinde yüz, boyun, göğüs ve ekstremitelerin iç yüzlerinde yaygın ekzematöz (E-tipi GAE) lezyonlar gözlenir, %33'ünde ise papüler (P-tipi GAE) lezyonlar ile seyreder.[51] Papüler lezyonlar kaşıntılı nodüller şeklinde ortaya çıkar veya dissemine küçük eritematöz papüller şeklinde olabilirler.[51,52] Gebeliğin intrahepatik kolestazı, kontakt dermatit, ilaç allerjisi ve uyuz enfeksiyonu ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.[53] Histopatolojisi nonspesifiktir ve klinik tipe göre değişir.[55] Serumda total IgE seviyesi yüksek bulunur.[53] Erken başlangıçlı olmasıyla diğer gebelik dermatozlarından ayrımı yapılabilir.[13,53] Tedavide nemlendiriciler ve topikal orta derecede etkili steroidler kullanılır.[53] Ağır olgularda sistemik steroidler, antihistaminikler ve UVB fototerapi kullanılabilir.[53] GAE grubu içinde değerlendirilen gebeliğin pruritik foliküliti, gövdede başlayarak vücudun diğer bölümlerine yayılan eritematöz, kaşıntılı, folliküler yerleşimli papül ve püstüller şeklinde seyreden çok nadir bir hastalıktır.[54] Gebelikte ortaya çıkarak doğum sonrası kendiliğinden geriler.[54] Histopatolojik incelemede akut follikülit tablosu izlenir. Fetal mortalite ve morbidite üzerine etkisi yoktur.[53] Kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin etkisi sınırlıdır, tedavisinde %10 benzoil peroksit ve %1 hidrokortizon karışımı kullanılmaktadır.[54] Gebeliğe özgü cilt hastalıklarından GAE, GPE, PG ve PP'nin özellikleri Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3 • Gebeliğe özgü cilt hastalıkları			
Erken başlangıç < 3. trimester Genellikle gövde ve ekstremitede	**Geç başlangıç 3.trimester ve postpartum Genellikle abdominal tutulum**		
Gebeliğin atopik erüpsiyonu %20 atopik dermatit alevlenmesi %80 gebelikte ilk kez ortaya çıkar. (E-P tip döküntü) IMF: özellik yok Histoloji: nonspesifik Lab: Total IgE'de artış Fetal risk yok Steroid, antihistaminik	**Gebelik Kaşıntısı (Prurigo of Pregnancy)** Papüller lezyon Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri IMF: özellk yok Histoloji:nonspesifik Fetal risk yok **İntrahepatik kolestaz** Sekonder cilt lezyonları (kaşıntıya bağlı) IMF: özellik yok Histoloji: nonspesifik Lab:safra asit seviyelerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış Fetal risk: erken doğum, ölü doğum Ursodeoksikolik asit	**GPE** Papüloürtikeryal lezyon Strialardan başlar umblikus korunmuştur. IMF: özellik yok Histoloji: nonspesifik Lab: IgE'de artış olabilir. Fetal risk yok Steroid, antihistaminik	**PG** Vezikülobülloz lezyon veya ürtikeryal ödem Umblikus tutulumu mevcut IMF: lineer C3 birikimi Histoloji: subepidermal ödem, histiositik infiltrasyon Fetal risk: erken doğum, düşük doğum ağırlığı

IMF: immünfloresan
GPE: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu
PG: Pemfigoid Gestasyones

İmpetigo Herpetiformis

İmpetigo herpetiformis (gebeliğin püstüler psöriazisi), küçük ve çok sayıda püstül ile seyreden, genellikle 3. trimesterde ortaya çıkan gebeliğe özgü nadir bir cilt hastalığıdır.[4] Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hipokalsemi, hipoparatiroidi, enfeksiyon ve oral kontraseptif kullanımının impetigo herpetiformisin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı bildirilmektedir.[55] Gebelik sırasında geçirilen çeşitli enfeksiyonlar da genetik yatkınlığı olan kadınlarda impetigo herpetiformise neden olabilmektedir.[55] Lezyonlar tipik olarak kıvrım yerlerinde eritamatöz plaklar şeklinde başlar.[4] Plakların periferinde şeffaf, beyaz ve steril püstüller olarak ortaya çıkar, simetriktir ve birleşme eğilimindedir.[4,6] Genellikle yüz, el ve ayaklar korunur.[6] Histopatolojisinde, epidermisin spongioz odaklarında polimorf nüveli lökosit birikimi, papillalarda uzanan ve parakeratoz görülür.[56] Hastalarda ateş, bulantı, kusma, ishal ve bunlara bağlı dehidratasyon bulguları sık görülmektedir.[4] Nadiren hipokalsemiye bağlı tetani ve konvülsiyon görülebilir.[6] Maternal ve fetal mortalite ve morbiditede artış görülebilir.[6,10] Maternal cilt lezyonları sepsis riskini arttırır, plasental yetersizlik ve intervillöz kan akımının azalması ise fetal morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir.[56] Bu nedenle impetigo herpetiformis olan gebelerde fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir.[13,56]Tedavide hafif olgularda topikal steroid uygulaması yapılırken şiddetli olgularda sistemik steroid kullanılmaktadır.[55] Sekonder enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisine başlanır, sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenmelidir. Hipoparatiroidisi olan olgularda fosfor kısıtlaması, kalsiferol ve dihidrokolekalsiferol uygulaması önerilmektedir.[55] Steroid tedavisine dirençli olgularda siklosporin ve fototerapi yapılabilir.[56] Postpartum dönemde kemoterapötik ilaçlar kullanılabilir, tedaviye fotokemoterapi (psoralen-UVA), metotreksat veya klofazimin eklenebilir.[13]

Otoimmün Progesteron Dermatiti

Otoimmün progesteron dermatiti, otoimmün ya da nonimmün mekanizmalarla progesterona duyarlılık sonucunda oluşur.[2] Ürtiker, papüler, veziküler veya püstüler döküntüler görülebilir. Ayırt edici özelliği genellikle menstrüel döngünün luteal fazında ortaya çıkması ve siklik olmasıdır.[57] Gebelikte de nadiren progesteron yükselmesine bağlı olarak görülebilir.[10] Döküntüler genellikle ekstremite ve kalçalarda görülür.[58] Tanısı, intradermal uygulan progesteron sonrasında lokal ürtikeryal veya gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu meydana gelmesi ile koyulmaktadır. Anjiyoödem riskinden dolayı bu hastalara intramüsküler progesteron uygulanmamalıdır.[58] Döküntü şiddetli ise steroidler faydalı olabilir. Gebe olmayan hastalarda östrojen, oral kontraseptifler, tamoksifen ve danazol kullanılabilir.

Cilt hastalıklarında kullanılan ilaçların gebelik ve emzirme dönemindeki güvenilirlikleri Tablo 4'te belirtildi.

Tablo 4 • Cilt hastalıklarında kullanılan ilaçların gebelik ve emzirmede güvenilirlikleri

İlaç	Fetal neonatal etki	Gebelik	Emzirme	FDA
Prednizon	yarık dudak-damak risk artışı	güvenli	güvenli	C
Topikal steroid	yarık dudak-damak risk artışı	güvenli	güvenli*	C
Takrolimus/ Siklosporin	-	güvenli	güvenli**	C
Metotreksat	nazal kemik hipoplazisi, mikrognati, FGK	güvenli değil	güvenli değil	X
UVA	-	?	?	B
UVB	+	güvenli	güvenli	B
UVA-psorolen	?	?	?	C***

UVA:Ultraviyole A
UVB: Ultraviyole B
FGK:Fetal gelişim kısıtlılığı

*Meme ucu ve areola egzeması için verilen tedavide emzirme önerilmemektedir.
** Süte geçiş oranı düşüktür, kullanılan doza ve anne kilosuna bağlıdır.
*** Gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1-Kumari R, Jaisankar TJ, Thappa DM et al. (2007) A clinical study of skin changes in pregnancy. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 73:141

2-Ambros-Rudolph CM, Shornick JK (2012) Pregnancy dermatoses In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L(eds) Bolognia Dermatology. 3rd ed. London: Elsevier; p. 439–49"

3-Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV et al. (2012) Pregnancy and skin. J Obstet Gynecol India,. 62:268–75

4- Vora RV, Gupta R, Mehta MJ et al. (2014)Pregnancy and skin. J Family Med Prim Care. 3:318–324

5- Barankin B, Silver SG, Carruthers A et al. (2002)The skin in pregnancy. J Cutan Med Surg, 6:236–40.

6-Snarskaya E, Olisova O, Makatsariya A, et al. (2019). Skin pathologies in pregnancy, Journal of Perinatal Medicine, 47: 371-380

7- Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, et al. (2007) The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. Arch Dermatol 143:757–62

8- Spierings, NMK (2019). Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. J Cosmet Dermatol, 19:1284-1289

9-Chang ALS, Agredano YZ, Kimball AB (2004) Risk factors associated with striae gravidarum. J Am Acad Dermatol 51: 881–885

10- Rapini RP (2019) The Skin and Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1258- 1268

11- García-González E, Ahued-Ahued R, Arroyo E, et al (1999) Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. Int J Dermatol, 38:721–9

12- Yuan K, Lin MT (2004) The roles of vascular endo- thelial growth factor and angiopoietin-2 in the regression of pregnancy pyogenic granuloma. Oral Dis, 10:179

13- Wang AR , Goldust M, Kroumpouzos G (2021) Skin Disease and Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1078-1091

14- Perng P, Zampella JG, Okoye GA (2017) Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. J Am Acad Dermatol, 76: 979–989

15- Ceović R, Lipozencić J, Pasić A et al. (2009) Psoriasis in pregnancy: A review of most important literature data. Acta Dermatovenerol Croat, 17:193–7

16- Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB (2017) Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. Int J Women's Dermatol, 3:21

17-Awan SZ, Lu J (2017) Management of severe acne during pregnancy: A case report and review of the literature. Int J Womens Dermatol, 3:145–150

18- Dréno B, Blouin E, Moyse D et al. (2014) Acne in pregnant women: A French survey. Acta Derm Venereol, 94:82–83

19- Pagliarello C, Di Pietro C, Tabolli SA (2015) Comprehensive health impact assessment and determinants of quality of life, health and psychological status in acne patients. G Ital Dermatol Venereol, 150:303–308

20- Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ et al. (2016) Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. Br J Dermatol, 175:1079–1081

21- Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzos G (2011) Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. Obstet Gynecol Surv, 66 : 654–663

22- Akdis M, Trautmann A, Klunker S, et al. (2002) T cells and effector functions in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep, 2: 1–3.

23- Babalola O, Strober BE (2013) Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. Dermatologic Therapy, 26: 293–301

24- Walker JL, Wang AR, Kroumpouzos G et al. (2016) Cutaneous tumors in pregnancy. Clin Dermatol, 34: 359–367

25- Wyon Y, Synnerstad I, Fredrikson M et al. (2007) Spectrophotometric analysis of melanocytic naevi during pregnancy. Acta Derm Venereol, 87:231-237

26- Rubegni P, Sbano P, Burroni M et al. (2007) Melanocytic skin lesions and pregnancy: digital dermoscopy analysis. Skin Res Technol, 13:143-147

27-Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I et al. (2015) Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. Cancer, 121:2072-2077

28- Stensheim H, Moller B, van Dijk T et al. (2009) Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol, 27:45-51

29- Lens M, Bataille V (2008) Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. Cancer Causes Control, 19:437-442

30- Byrom L, Olsen C, Knight L et al. (2015) Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29:1457-1466

31- Johansson AL, Andersson TM, Plym A, et al. (2014) Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. J Am Acad Dermatol, 71:1093

32- Todd SP, Driscoll MS. (2017) Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: Weighing the evidence. Int J Womens Dermatol, 3:26-29

33- de Giorgi V, Gori A, Grazzini M et al (2011) Estrogens, estrogen receptors and melanoma. Expert Rev Anticancer Ther, 11:739-747

34- O'Meara AT, Cress R, Xing G et al (2005) Malignant melanoma in pregnancy. A population- based evaluation. Cancer, 103:1217-1226

35- Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. (2004) Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol, 22:4369-4375

36-AltmanJF,LoweL,RedmanBetal.(2003)Placentalmetastasisofmaternalmelanoma.JAmAcadDermatol,49:1150-1154

37- Nikolin BL, Sveljo, Olivera (2005) Metastatic melanoma and pregnancy. Arch Oncol,13:31-34

38- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM (2003) Current Management of Patients With Melanoma Who Are Pregnant, Want to Get Pregnant, or Do Not Want to Get Pregnant. Cancer, 97:2130-3

39- Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. (2006) The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two- center study on 505 pregnant patients. J Am Acad Dermatol, 54:395-404

40-Black MM.(2002) Pemphigoid gestationis. In: Black M, Ambros-Rudolph C, Edwards L, Lynch P, editors. Obstetric and Gynecologic Dermatology, 2nd ed. London: Mosby; 32–8

41- Cobo MF, Santi CG, Maruta CW, et al (2009) Pemphigoid gestationis: Clinical and laboratory evaluation. Clinics (Sao Paulo), 64:1043–7

42- Shornick JK, Black MM (1992) Fetal risks in herpes gestationis. J Am Acad Dermatol, 26:63.

43- Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA et al. (2006) Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and

potential risk factors in 181 patients. Br J Dermatol, 154:54

44- Elling SV, McKenna P, Powell FC (2000) Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies. J Eur Acad Dermatol Venereol, 14:378

45- Im S, Lee ES, Kim W et al. (2000) Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. J Korean Med Sci, 15:647

46- Aractingi S, Bertheau P, Le Goue C et al. (1998) Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. Lancet, 352:1898

47-Roger D, Vaillant L, Fignon A et al. (1994) Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. Arch Dermatol,130:734–9

48- Kroumpouzos G, Cohen LM (2003)Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. Am J Obstet Gynecol, 188:1083

49- Dann AT, Kenyon AP, Seed PT et al. (2004) Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. Hepatology, 40:1406

50- Sheiner E, Ohel I, Levy A, et al.(2006) Pregnancy outcome in women with pruritus gravidarum. J Reprod Med, 51:394

51- Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzos G. (2011) Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. Obstet Gynecol Survey, 6:654.

52- Kroumpouzos G, Cohen LM (2014) Prurigo, pruritic folliculitis, and atopic eruption of pregnancy. In: Kroumpouzos G, ed. Text Atlas of Obstetric Dermatology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;:205–216

53- Pãunescu MM, Feier V, Pãunescu M et al. (2008) Dermatoses of pregnancy. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat, 17:4-11

54- Kroumpouzos G, Cohen LM.(2000) Pruritic folliculitis of pregnancy. J Am Acad Dermatol, 43:132-4

55- Braun-Falco O, Plewig G (2000) Pustular Diseased In: Wolff HH, Burgdorf WHC. (Eds) Dermatology. Second edition. New York, Springer-Verlag, pp 697-708

56- Breier-Maly J, Ortel B, Breier F, et al (1999) Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis). Dermatology,198: 61-4

57- Cocuroccia B, Gisondi P, Gubinelli E et al. (2006) Autoimmune progesterone dermatitis. Gynecol Endocrinol, 22:54

58- Steuer AB, Scherl S, Ashinoff R. (2017) Autoimmune progesterone dermatitis: a diagnosis to consider in a patient with cyclical cutaneous eruptions. J Drugs Dermatol, 16:1040–1042

BÖLÜM 18

JİNEKOLOJİK HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Elif Göknur TOPÇU, Prof. Dr. Engin ORAL

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) terimi, cinsel ilişki yoluyla edinilebilen ve bulaşabilen patojenlerin neden olduğu çeşitli klinik sendromları ve enfeksiyonları ifade eder. Hem gebelik öncesi hem de gebelik sırasında anne ve fetusun sağlığını olumsuz açıdan etkileyebilmektedir. Hekimler cinsel yolla bulaşan hastalıkları önleme ve tedavi etmede kritik bir rol oynamaktadır. Doğru bir risk değerlendirmesi, aşı ile önlenebilir cinsel yolla bulaşan hastalıklar için risk altında olan kişilerin maruziyet öncesi aşılanması, asemptomatik ve semptomatik enfekte kişilerin belirlenmesi, etkili tanı, tedavi, danışmanlık ve takibi açısından sağlık çalışanları oldukça önemli bir yere sahiptir.

İntrauterin veya perinatal yolla bulaşan CYBH gebeleri, eşlerini ve fetüsleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tüm gebeler ve seks partnerleri CYBH açısından sorgulanmalı, perinatal enfeksiyon olasılığı konusunda danışmanlık verilmeli ve gerekirse tarama ve tedaviye erişim sağlanmalıdır. Ülkemizde sağlık bakanlığımız ilk vizitte cinsel yolla bulaşan hastalıkların sorgulamasını, semptomatik hastaların değerlendirilmesini ve rutin sifiliz taraması yapılmasını önermektedir.[1]

İnfertilitenin en sık sebebi olarak %30 oranında tubal faktör infertilitesi (TFİ) görülmektedir.[2] TFİ'nin en sık sebebi önceki veya persiste enfeksiyonlara bağlı fallop tüplerinin yüzeyel epitel inflamasyonu ve çevre pelvik-peritoneal adezyona neden olan salpenjittir.[3] Bakteriler serviksten endometriyuma daha sonrasında fallop tüplerine asendan yolla yayılır. Klinik olarak bu durum karşımıza TFİ ile oldukça ilişkili olan pelvik inflamatuar hastalık (PİH) olarak çıkar.[4] PİH geçiren hastaların yaklaşık %15'inde TFİ gelişmektedir ve geçirilen PİH sayısı ile infertilite riski direkt olarak koreledir.[5] Ancak TFİ olan hastaların çoğunluğunda tanı almış bir PİH öyküsü bulunmamaktadır ve genellikle üst genital yol enfeksiyonu sonrası asemptomatik veya minimal semptomatik salpenjit geçirirler.[3] Salpinjit ve infertilite üzerindeki etkileri için birçok patojen araştırılmıştır. Pelvik enfeksiyona neden olan enfeksiyon etkenlerinin başlıcaları Chlamydia trachomatis (CT) ve Neisseria gonorrhoeae (NG) olmakla beraber Mycoplasma genitalium ve Trichomonas vaginalis gibi diğer mikroorganizmalar da tubal hasara neden olabilmektedir.[4] Pa-

tojenlerin karakteristiği, koenfeksiyon varlığı, hastada oluşturdukları etkiler, hastanın vajinal mikrobiyomu gibi birçok farklı etken hastanın fertilitesini etkileyebilir. CYBH ektopik gebelik (dış gebelik) riskini de arttırmaktadır. 850,000'den fazla hasta içeren toplum bazlı bir kohort çalışmasında Chlamydia trachomatis (CT) pozitif olan hastaların CT negatif kadınlara oranla daha yüksek PİH (yaklaşık %135), ektopik gebelik (%90) veya kadın infertilitesi (%70) riskine sahip olduğu bildirilmiştir.[6]

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Genital herpes kronik ve ömür boyu süren viral bir enfeksiyondur.[7] Genital herpese iki HSV tipi neden olmaktadır: HSV-1 ve HSV-2. Rekürren genital herpes enfeksiyonların çoğunluğu HSV-2 nedenlidir. HSV-2 enfeksiyonu olan hastaların çoğunda hafif veya tanınmayacak düzeyde enfeksiyondan ötürü tanı almamalarına rağmen hastalar bu virüsü bulaştırabilirler. Sonuç olarak genital herpes enfeksiyonları genellikle enfekte olduğunu bilmeyen yada asemptomatik kişiler tarafından bulaştırılır.[7] Genital herpeste HSV ile tipik olarak ilişkili ağrılı, çoklu veziküler veya ülseratif lezyonlar genellikle olmadığından ötürü tanı koyulması zordur. Nüks ve subklinik dökülme genital HSV-2 enfeksiyonu için genital HSV-1 enfeksiyonundan çok daha sıktır. Prognozu ve verilecek danışmanlık genital herpes tipine (HSV-1 veya HSV-2) bağlı olduğundan ötürü genital herpes klinik tanısı, tipe özgü laboratuvar testi ile doğrulanmalıdır. Genital ülseri veya lezyonları olan kişilerden hücre kültürü veya HSV DNA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR assay) gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılabilir. Sistemik ya da santral sinir sistemini etkileyen HSV enfeksiyonlarının tanısı için PCR testi tercih edilmelidir.[7] Genital herpes enfeksiyonu olan kişiler İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu açısından test edilmelidir.

Gebelikte HSV enfeksiyonu önemli bir durumdur. Yenidoğanlarda herpes enfeksiyonu ciddi ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Yenidoğana HSV bulaşı en sık enfekte doğum kanalından geçiş ile olmaktadır (%85).[8] Kalanların yaklaşık %10-15'i postnatal dönemde enfekte kişi ile yakın kontakt ile olmaktadır, yaklaşık %5'i de gerçek intrauterin enfeksiyonlardır.[9] HSV tipik olarak neonatın nazofarenks ya da oküler mukoza epitelinden girmektedir. Ancak enfekte maternal sekresyonların inhalasyonu veya yutulması ile ya da invaziv obstetrik cihazların kullanımına bağlı skalp cilt travmasına bağlı da olabilmektedir.[9] İntrauterin enfeksiyon ise maternal viremi yada serviksten asendan enfeksiyon sonrası transplasental bulaş ile gerçekleşebilir. Neonatal herpes ile doğan yenidoğanların annelerinin çoğunda genital herpes öyküsü bulunmamaktadır. Doğuma yakın zamanda genital herpes ile enfekte olan gebelerden neonata bulaş riski yüksek iken (%30-50), prenatal rekürren herpes enfeksiyonu veya gebeliğin ilk yarısında genital HSV ile enfekte olan gebelerden ise neonata bulaş riski düşüktür (<%1).[10] Neonatal herpesin engellenmesi için hem geç gebelikte genital HSV enfeksiyonu bulaşını engellemek hem de doğumda bebeğin herpetik lezyonlara maruziyetini engellemek gerekmektedir. Kendilerinde ya da partnerlerinde bilinen genital herpesi olan hastalara son trimesterda cinsel ilişkiden uzak durmaları önerilmelidir. Partnerlerinde bilinen ya da şüphelenilen orolabial herpes olan gebelere son trimesterda oral

seksten uzak durmaları önerilmelidir. Gebelerde rutin HSV seroloji taraması önerilmemektedir.[7] Bütün gebeler genital herpes öyküsü açısından sorgulanmalı ve herpetik lezyonlar açısından muayene edilmelidir. Genital herpes belirti ve bulgusu olmayan kadınlar vajinal yoldan doğum yapabilir. Sezaryen doğum ile neonata HSV bulaş riski tam olarak ortadan kalkmasa da doğum eyleminin başlangıcında genital herpetik lezyonları olan gebeler neonatal HSV enfeksiyonu riskini azaltmak için sezaryen ile doğum yapmalıdır.[7] Neonatal HSV enfeksiyonu 3200 doğumda 1 görülmektedir ve ciddi morbidite, mortalite riski taşımaktadır ve hayatta kalanlarda kalıcı sekel bırakan bir hastalıktır.[11] Terapötik ve prognostik açıdan neonatal HSV üç gruba ayrılabilir: cilt, göz ve ağıza lokalize, santral sinir sistemine lokalize ve dissemine hastalık.[11] Doğumda HSV'ye maruz kalmış yeni doğanlar mutlaka pediyatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından takip edilmelidir. Neonatal herpesi olan tüm yenidoğanlar dikkatlice değerlendirilmeli ve sistemik asiklovir ile tedavi edilmelidir.

Klamidya

Klamidya enfeksiyonu "chlamydia trachomatis" adı verilen bakterinin sorumlu olduğu cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyondur. Bu bakteri serviks, üretra ve rektumda bulunur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur.[12] Klamidya ile enfekte kadınların %70-75'i asemptomatiktir, bu nedenle tanı ve tedavide yetersiz kalınmaktadır.[12] Komplike olmayan servikal klamidya enfeksiyon tanısı alan birçok hastada klinik bulgu vermeyen üst reprodüktif organların enfeksiyonu da mevcut olabilir.[7] Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel aktif 25 yaş altı tüm kadınların ve 25 yaş üstü enfeksiyon riski olan kadınların (yeni partner, multipl partner, CYBH olan partner gibi) yıllık taranması önerilmektedir.[13] Klamidya tanısı ilk akım idrar ya da endoserviks veya vajinal swab örnekleri ile koyulabilir. Belirtiler genellikle maruziyetten 1 ile 3 hafta sonra görülmektedir. Bazı hastalarda hafif sarımsı vajinal akıntı, dizüri, pollaküri, kaşıntı, kızarıklık, disparoni, anormal uterin kanama gibi nospesifik bulgular izlenebilmektedir.[12] Klamidya enfeksiyonu hastalarda pelvik inflamatuar hastalık (PİH), ektopik gebelik ve infertilite gibi sekellere neden olabilmektedir.[7] Eğer servisite neden olursa pelvik ağrı, disparoni gibi şikayetler ve kronik servisit durumunda servikal kist gelişimine neden olabilir.[12] Tedavi edilmemiş klamidya enfeksiyonunun proksimal ve distal tüp oklüzyonları dahil olmak üzere geri dönüşümsüz fallop tüp hasarı yarattığı ve infertiliteye neden olduğu bilinmektedir.

Gebelikte klamidya enfeksiyonu mevcut ise doğum sırasında yenidoğana bulaş görülebilmektedir. Neonatal enfeksiyon riskini azaltmanın en iyi yöntemi prenatal tarama ve tedavidir. Neonatal enfeksiyonun nedeni annenin enfekte serviksine perinatal maruziyettir.[7] Neonatal klamidya enfeksiyonu göz, orofarinks, ürogenital sistem ve rektumun müköz membranlarının enfeksiyonunu içermektedir ve bazen asemptomatik olabilmektedir. Yenidoğanlarda klamidya enfeksiyonu sıklıkla doğumdan 5-12 gün sonra konjonktivit ile tanı almaktadır. ≤30 günden önce konjonktivit görüldüğü takdirde yenidoğanlarda akla klamidyal etyoloji mutlaka getirilmelidir. İnklüzyon konjonktivitine neden olan bu tablo seröz akıntı ile başlayıp daha sonrasında pürülan bir hal alır. Klamidya enfeksiyonu doğumdan 1-3 ay sonra subakut, afebril pnömoniye de neden

olabilmektedir. Oftalmia neonatarumun en sık sebebi klamidya enfeksiyonu olmasına rağmen prenatal tarama ve tedavinin yaygınlaşması ile neonatal klamidya enfeksiyonları azalmıştır.[7]

Gonore

Gonore cinsel yolla bulaşan yaygın hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel yolla bulaşan 2. en sık hastalıktır.[14] Etkeni Neisseria gonorrhoeae olup özellikle üreme sisteminin serviks, uterus, fallop tüpleri ve üretra gibi sıcak ve nemli bölgelerinde kolayca çoğalabilmektedir. Ayrıca orofarinks, göz ve anüs bölgelerinde de saptanabilmektedir. Penis, vajina, ağız ve anüs temasıyla bulaşabilmektedir. Hastalığın anal veya oral yolla bulaşması nedeniyle homoseksüel ilişkilerde de taşınması söz konusudur. Gonore hastaları partnerleri ile birlikte tedavi edilmelidir.[12] N. gonorrhoeae enfeksiyonları kadınlarda sıklıkla asemptomatiktir. Bazı hastalarda vajinal akıntıda artış, dizüri, dismenore, metroraji, anal bölge enfeksiyonlarında anal kaşıntı, ağrı ve kanama gibi özgün olmayan bulgular ortaya çıkabilmektedir.[12] Bakteri üst genital sisteme asendan yoldan çıkabilir.[7] Özellikle hem siliyer olmayan mukozal hücrelere bağlanarak hem de siliyer mukozal hücreleri yok ederek fallop tüpünün epitel hücrelerine saldırır.[3] Ortaya çıkan hasar sonucu fallop tüplerinin içinde fertilizasyon ve oositlerin uterusa implantasyonu için taşıma yeteneği engellenir. Sonuç olarak infertilite ve ektopik gebelik riskini artırır.[4] Yapılan çalışmalarda klamidyal PİH gibi, gonokokal PİH'nin de fallop tüp hasarının önemli bir nedeni olduğu ve bir kadının tubal faktör infertilite riskini büyük ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.[15,16] Servikal N. gonorrhoeae enfeksiyonu olan kadınların %10 ile 19'unda klinik akut PİH belirtilerinin olduğu bildirilmiştir.[16] Hem klamidya hem de gonokok enfeksiyonları, infertilitenin bilinen en önemli önlenebilir nedenlerindendir. Tanı amaçlı çeşitli testler mevcuttur. İnfekte olmuş bölgelerden süründü ya da idrar yollarındaki enfeksiyonlarda ilk akım idrar örneği alınabilir. Alınan süründülerden hazırlanan yaymalar gram boyasıyla boyanarak mikroskop altında incelenir ve bakteriler tespit edilmeye çalışılır.[12] Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel aktif 25 yaş altı tüm kadınların ve 25 yaş üstü enfeksiyon riski olan kadınların (yeni partner, multipl partner, CYBH olan partner gibi) yıllık taranması önerilmektedir.[13]

Gonokok enfeksiyonu olan bir annenin bebeğine de enfeksiyon bulaşabilmektedir. Yenidoğanlarda tipik olarak gonokok enfeksiyonu bulaşı doğum sırasında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal servikal enfeksiyon vakalarının yüzde 30 ila 40'ında perinatal bulaş görülmektedir.[17] İntrauterin enfeksiyon amnioreksis (membran rüptürü) sonrasında da görülebilmektedir. Tedavi edilmeyen maternal gonokokal enfeksiyon varlığında preterm doğum riski artmaktadır.[18] Literatürde bildirilen prematürite oranları %13 ile %67 arasında değişmekle birlikte 166 vaka ve 175 kontrolden oluşan bir vaka kontrol çalışmasında gonokok enfeksiyonu ile ilişkili erken doğum riskinin %14 olduğu saptanmıştır.[18] Prematürite ile ilişkinin gonokokal enfeksiyonuna özgü olduğu ve diğer CYBH ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Yenidoğanlarda gonokok enfeksiyonu en sık göze lokalize olur ve nadir görülen ancak ciddi bir durumdur. Yenidoğanda bakteriyel konjonktivitin en sık etkenidir. Birçok ülkede rutin pro-

filaksi uygulanmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın önerisiyle yenidoğanlara profilaksi uygulanmaktadır. Gonokok enfeksiyonu tipik olarak eksüdasyon ve göz kapaklarının şişmesi ile birlikte görülen pürülan bir konjonktivittir. Genellikle doğumdan 2-5 gün sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmezse enfeksiyon subkonjuktival konnektif doku ve korneaya yayılarak ülserasyon, skar dokusu ve görme bozukluğuna neden olabilir. Sistemik yayılım açısından dikkatli olunmalıdır (rinit, stomatit, artrit, menenjit, septisemi). Gonokokal oftalmia neonatorum insidansı rutin antibiyotik profilaksi kullanımı ve gebelerin cinsel yolla bulaşıcı hastalıklar açısından taranmasının artması ile azalmıştır.

Vulvovajinal Kandidiyazis

Genellikle mantar enfeksiyonu olarak da adlandırılan vulvovajinal kandidiyazis (VVK), yaygın görülen bir jinekolojik hastalıktır ve 4 kadından 3'ünü etkilemektedir.[19] Etkilenen kadınların %40'ından fazlasında 2 veya daha fazla VVK epizodu ortaya çıkmakta ve enfeksiyon gebe kadınlarda daha sık görülmektedir.[20] Gebelikte vajinal sekresyonlardaki artmış östrojen seviyelerinin ve glikojen içeriğinin VVK riskini arttırdığı düşünülmektedir. VVK, reprodüktif dönemde çok yaygın olduğundan, bu hastalığın patolojisini anlamak oldukça önemlidir.

Vulvovajinal kandidiyazis, vajinal mukozada Candida türlerine ait maya hücrelerinin aşırı çoğalmasından kaynaklanır. Candida albicans enfeksiyonu, teşhis edilen VVK vakalarının büyük çoğunluğunda (%80-90) görülürken, Candida glabrata veya Candida tropicalis gibi diğer türlerin enfeksiyonu daha nadir izlenmektedir. Tipik VVK bulguları pruritus, vajinal hassasiyet, disparoni, eksternal dizüri ve anormal vajinal akıntıdır. VVK komplike ve komplike olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaların %10-20'sinde komplike VVK görülmesi nedeniyle özel tanı ve tedavi gereksinimleri doğmaktadır.[21] VVK tanısı vajinal sürüntü örneğinin salin, %10 potasyum hidroksit (KOH) ya da gram boyama sonrasında direkt mikroskop incelemesinde mantar sporlarının, septalı hiflerin ya da septasız psödohiflerin izlenmesiyle ya da kültür gibi diğer testlerin doğrulaması ile konulur. Candida vajinitinde normal vajinal pH (<4.5) izlenir.[21] Gebelerde VVK enfeksiyonu tedavisinde topikal azol kullanılması önerilmektedir.

Maternal vajinal Candida kolonizasyonu ve doğum asfiksisi, orofaringeal kandidiyazis ile ilişkili olduğu bildirilmiş risk faktörleridir.[22] VVK enfeksiyonu özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Mukokütanöz ve invaziv enfeksiyon olarak neonatlarda iki geniş kategoriye ayrılmaktadır. Yapılan Cochrane derlemesinde ise gebelikte maternal VVK enfeksiyonunun yenidoğan için olası bir zararı gösteren kanıt olmadığı bildirilmiştir .[23]

Bakteriyel Vajinoz

Bakteriyel vajinoz (BV), anaerobik bakterilerin (örn., Prevotellasp. ve Mobiluncus sp.), G. vaginalis, Ureaplasma, Mycoplasma ve diğer patojenlerin yüksek konsantrasyonlarda hidrojen peroksit üreten Lactobacillus sp. yerine geçmesiyle ortaya çıkmaktadır.[7] Bazı kadınlar geçici

vajinal mikrobiyal değişiklikler yaşarken, bazı kadınlarda daha uzun sürebilmektedir. BV genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen tedavi için başvuran kadınlarda vajinal akıntı veya kötü kokunun en yaygın nedenidir. BV'ye neden olan mikrobiyal değişiklik tam olarak anlaşılamamıştır ve cinsel yolla bulaşan tek bir patojenden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz bilinmemektedir.[7] Ancak BV'li kadınlar cinsel yolla bulaşan hastalıklar (ör. HIV, N. gonorrhoeae, C. trachomatis ve HSV-2), jinekolojik cerrahi sonrası komplikasyonlar ve gebelik komplikasyonları için artmış riske sahiptir.[24,25] BV tanısı klinik olarak ya da gram boyama ile koyulmaktadır. Tanı kriterleri arasında mikroskop incelemesinde ipucu (clue) hücrelerinin görülmesi, vajinal pH'ın >4.5 olması ve vajinal akıntıya %10'luk KOH eklenince koku testi pozitifliği (balık kokusu) bulunmaktadır.

Tüm semptomatik gebe kadınların tedavi edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda BV'li hastaların erken doğum için artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir.[26,27] BV hangi mekanizma ile erken doğum veya düşük doğum ağırlığına neden olduğu bilinmemektedir. Ancak eldeki verilere bakıldığında gebelikte koryoamniyonit ve amniotik sıvı enfeksiyonları dahil olmak üzere BV ve üst genital yol enfeksiyonları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.[28] Bu enfeksiyonlar erken doğumun sık görülen komplikasyonları ve yüksek neonatal morbiditenin öngörücüleridir. Ayrıca BV endometriyal bakteriyel kolonizasyon, plazme hücre endometriti, postpartum ateş ve düşük sonrası enfeksiyon için bir risk faktörüdür.[29] Yapılan farklı çalışmalarda ve meta-analizlerde gebelikte metronidazol kullanımı ile yenidoğanlarda teratojenik ya da mutajenik etkiler açısından bir ilişki saptanmamıştır.[30] Semptomatik gebelerde, gebe olmayan kadınlarda önerildiği gibi oral ya da vajinal tedavi rejimleri kullanılabilir. Her ne kadar bazı gözlemsel çalışmalarda erken membran rüptürü, erken doğum, amniyotik enfeksiyon ve postpartum endometrit gibi olumsuz gebelik sonuçları ile semptomatik BV arasında ilişki olduğu saptanmışsa da, tedavi ile vajinal enfeksiyon belirti ve bulguları azaltılabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde herhangi bir antibiyotik rejiminin BV'li kadınlarda (semptomatik ya da asemptomatik) erken doğum riskini azaltmadığını bildirmiştir. Ancak başka bir çalışmada ise oral BV tedavisinin geç dönemde düşük yapma riskini, iki farklı çalışmada ise yenidoğanlarda olumsuz sonuçları azalttığı bildirilmiştir.[31] Gebelikte asemptomatik BV tedavisinin gerekliliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Trikomonas

Trikomoniazis, paraziter etkenli (Trikomonas vajinalis) en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan birisidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, protozoon T. vaginalis, tüm dünyadaki tedavi edilebilir cinsel yolla bulaşan hastalıkların yarısından fazlasını oluşturmaktadır ve Amerika'daki üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3.1'inin enfekte olduğu belirtilmiştir.[32] T. vaginalis'in popülasyondaki yüksek prevalansı göz önüne alındığında, organizmanın üst üreme yolu üzerindeki herhangi bir potansiyel etkisi ciddi bir halk sağlığı endişesi oluşturabilir. Trichomonas vaginalis enfeksiyonunun üreme yolu patolojisindeki rolü incelendiğinde kadınlarda infertilite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[4] Literatürdeki tubal faktör infertilitesi ve pelvik inflamasyon ile ilişkilendiren veriler nispeten zayıftır. Enfeksiyonların neden olduğu endomet-

riyal inflamatuar değişiklikler incelendiğinde T.vajinalisin üst genital bölge inflamasyonlarında rol oynayabileceği immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.[33] Patolojik olarak T. vaginalis'in üst genital bölgeye çıkabildiği, klinik olarak salpenjit, endometrit ve atipik PİH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[33]

Gebe kadınlarda T.vajinalis enfeksiyonu erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.[34] Semptomatik hamile kadınlar, gebelik haftasından bağımsız olarak test edilmelidir. Belirtileri arasında sıklıkla kaşıntı, yanma, kızarıklık, gerginlik hissi ve vajinal akıntı mevcuttur. T. vaginalis enfeksiyonunun tedavisi ile gebe kadınlarda klinik semptomlar hafifleyebilir ve cinsel bulaş riski azalabilir.[3] T. vaginalis enfeksiyonunun perinatal geçişi nadir olmakla birlikte, tedavi ile yenidoğanda respiratuar veya genital enfeksiyonlar önlenebilir.[35] Klinisyenler tarafından trikomoniazisli semptomatik gebe kadınlara hastalığın ve tedavinin potansiyel riskleri ve yararları ile partner tedavisi ve prezervatif kullanımının önemi hakkında danışmanlık yapmalıdır. Asemptomatik gebe kadınlarda T. vaginalis için rutin taramanın yararı belirlenmemiştir.[3] Bununla birlikte, T. vaginalis enfeksiyonu HIV'in dikey geçişi için bir risk faktörü olması nedeniyle HIV enfeksiyonu olan gebeler ilk prenatal vizitte taranmalıdır. [36]

Üreoplazma

Üreoplazmalar yakın zamanda iki yeni alt gruba ayrılmıştır: U.parvum ve U.urealyticum. Üreoplazmalar birçok kadında normal flora elemanı olarak bulunmaktadır. Gebelerde de olumsuz bir durum yaratmaksızın alt genital bölgede kolonizasyonları sıklıkla görülmektedir.[37] Ancak bazı hastalarda vajendeki üroplazma sayısının artması ya da mikroorganizmaların asendan olarak yayılıp üst genital bölgeye kolonizasyonu ile gebelik komplikasyonlarında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Amniyotik sıvıda üreoplazma kolonizasyonunun kötü gebelik sonuçları için majör bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.[38] Yapılan çalışmalarda Üreoplazmalar infertilite, spontan düşük, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.[39] U.urealyticum hem membranların intakt olduğu hem de preterm erken membran rüptürü (P-EMR) olan preterm doğumlarda kültürde en sık elde edilen mikroorganizmadır.[40] U.parvum ve U.urealyticum, preterm doğan yenidoğanlarda da en sık saptanan mikroorganizmalardandır. Yine bu organizmaların amniyotik sıvıda bulunması ile hem klinik hem histolojik olarak koryoamnionit ve preterm doğum riskinin arttığı bildirilmiştir.[40] Ancak intraamniyotik enfeksiyon varlığında antibiyotik tedavisinin yönetimi ve etkinliği hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Klinisyenlerin intraamniyotik ya da preterm doğum için profilaksi veya tedavide kullandığı ampirik antibiyotik tedavisinin Üreoplazmaları kapsamamasına bağlı tedavi başarısızlığı görülebilmektedir. Literatürde Üreoplazmaların enfeksiyonunun yanında inflamasyona bağlı olumsuz obstetrik sonuçlara neden olabileceği de bildirilmiştir.[41] Ayrıca diğer bir virülans faktörü olarak Üreoplazmalar üreyi karbondioksit ve amonyağa katalizleyen üreaz enzimine sahiptir. Üreaz vajenin asidik pH'sini bozarak diğer bakteriyel enfeksiyonlar için zemin hazırlar. Böylece P-EMR ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarına neden olabi-

lecek hem mikst enfeksiyon hem de amniotik kaviteye asendan enfeksiyon için uygun bir ortam sağlanmış olur.

Gebelikte olumsuz obstetrik sonuçları engellemek için intraamniyotik Üreoplazma enfeksiyonu tanısının koyulması oldukça önemlidir. Amniyotik sıvıdan elde edilen Üreoplazma DNA'nın kültürü ve/veya nükleik asit testi tanı için altın standart yöntemdir. İntraamniyotik enfeksiyon saptanması halinde hastalara uygun tedavi verilmelidir.

Human Papillomavirus

Human papillomavirus (HPV) servikal hücreleri enfekte eden cinsel yolla bulaşıcı bir hastalıktır. Genellikle virüs immün sistem tarafından elimine edilir ve iki yıl içinde saptanamaz hale gelir.[42] HPV enfeksiyonu genellikle kendini sınırlar ve asemptomatiktir.[7] Cinsel aktif insanların çoğunun hayatlarında en az bir kere HPV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Eğer persiste eden HPV enfeksiyonu varsa prekanseröz servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişimine, tedavi edilmeyen CIN'ler de servikal kansere dönüşebilmektedir. 200'den fazla HPV tipi olmakla beraber bunların 14'ü onkojenik ya da yüksek risklidir. Yüksek riskli olan gruptan HPV 16 ve 18 tipleri, invaziv servikal kanserlerin %70-80'inden sorumludur.[43] Yüksek riskli HPV enfeksiyonları (örn. tip 16 ve 18) servikal, vulvar, vajinal, anal ve orofaringeal kanserlere neden olurken düşük riskli HPV enfeksiyonları (örn. HPV tip 6 ve 11) ise genital siğil ve rekürren respiratuar papillomatozise neden olmaktadır. Günümüzde HPV enfeksiyonlarına karşı birkaç farklı aşı geliştirilmiştir. Bunlar bivalent (HPV tip 16 ve 18), quadrivalent (HPV tip 6, 11, 16, 18) ve 9-valent (HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58) aşılardır. Bivalent ve quadrivalent aşılarla servikal kanserlerin çoğundan sorumlu HPV tip 16 ve 18'e karşı koruma sağlanırken 9-valent aşı ile ek olarak servikal kanserlerin yaklaşık %15'inden sorumlu 5 tipe karşı daha koruma sağlanmaktadır. Quadrivalent ve 9-valent aşılar ayrıca genital siğillerin %90'undan sorumlu HPV tip 6 ve 11'e karşı da koruma sağlamaktadır.[7] HPV aşıları 1., 2. ve 6. ayda olmak üzere 3 doz intramüsküler olarak uygulanır. 3 doz boyunca aynı aşının kullanılması önerilmektedir. Birçok gelişmiş ülkede 9 yaşından itibaren tüm kız çocuklarına bu aşıların rutin olarak uygulanması önerilmektedir.[44]

HPV enfeksiyonu nedeniyle gelişen anogenital siğiller genellikle asemptomatik olmakla birlikte boyutuna ve bulunduğu lokalizasyona göre ağrıya yol açabilmektedir. Anogenital siğillerin çoğunluğu HPV tip 6 veya 11 nedeniyle gelişmektedir. Ayrıca bu iki tip konjuktival, nazal, oral ve laringeal siğillerle de ilişkili bulunmuştur.[7] Ender olmakla birlikte doğumda bebeğe HPV enfeksiyon bulaş riski mevcuttur. HPV tip 6 ve 11 yenidoğanda ve çocuklarda respiratuar papillamatozise neden olabilmektedir. Bulaş yolu (transplasental, prenatal ya da postnatal) henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Bu nedenle sezaryan ile doğumun yenidoğanda respiratuar papillomatozisi engelleyip engellemeyeceği bilinmemektedir[45] ve tek başına sezeryan ile doğum endikasyonu değildir. Eğer pelvik çıkım yolu anogenital siğiller nedeniyle obstrükte ya da vajinal doğum nedeniyle aşırı kanama olması öngörülüyor ise sezeryan ile doğum önerilebilir.[7] Anogenital siğili olan hastalara yenidoğanlarda veya çocuklarda düşük bir riskle oluşabilecek laringeal siğiller (rekürren respiratuar papillomatozis) hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

Serviks, hem bariyer mekanizması hem immün mekanizması ile gebelikte önemli bir role sahiptir. HPV enfeksiyonu ile serviksin işlevlerinde sorun gelişebilir, intrauterin enfeksiyon riski artabilir, preterm doğum veya düşük gibi komplikasyonlara yol açabilir (96-98). HPV enfeksiyonu ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki henüz net değildir. Bazı çalışmalarda bir ilişki olmadığı belirtilirken, bazı çalışmalarda HPV enfeksiyonunun servikal hastalık ve/veya tedavisine bağlı olarak düşük, P-ERM veya spontan erken doğum gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[46,47] HPV ilişkili ileri derece servikal hastalık ile preterm doğum arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır, ancak servikal hastalık olmayan yalnız HPV enfeksiyonlarının preterm doğum için bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir.[48] Araştırmacılar HPV ilişkili CIN tedavisi görüp gebe kalan kadınların preterm doğum açısından gözlenmesi gerektiğini bildirmiştir.

Yapılan çalışmalarda postpartum 3-6. aylarda artmış bir insidansa sahip olmakla birlikte gebeliğin HPV enfeksiyonu için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Gebelikten sonra HPV enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında HPV enfeksiyonu öyküsü, elektif küretaj ve erken yaşta doğumun olduğu bildirilmiştir.[49]

Sifiliz

Sifiliz, Treponema pallidum isimli bakteri tarafından, doğru tedavi edilmediğinde çok ciddi komplikasyonlara neden olan sistemik, cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde hemen her zaman yüksek insidansa sahip olmuştur. Klinik belirti ve bulgulara göre 3 evreye ayrılmıştır. Bulgular cinsel ilişkiden sonraki 3 hafta içinde ortaya çıkmaya başlar. Sifiliz ile enfekte olduktan sonra ilk bulguların ortaya çıkması arasında geçen süre yaklaşık 10-90 gündür (ortalama 21 gün). Vücuda giren bakteri hematojen ve lenfatik yol ile vücuda yayılır.[12] Birinci evrede etkenin vücuda giriş yerinde ülser ve şankr adı verilen sert, yuvarlak-oval, tek, kenarları belirgin, tabanı temiz, sulantılı ve ağrısız bir yara oluşur. Bazen birden fazla da olabilir. Çoğunlukla tek taraflı ve ağrısız lenf bezi büyümesi de vardır. Bu lezyon 3-6 hafta içerisinde tedavi ile ya da tedavisiz kendiliğinden iyileşir. Lezyon spontan regrese olsa da enfeksiyonun ikinci evreye geçmemesi için tedavi şarttır.[12] İkinci evrede bakteriyemi görülür. Bu evre şankrın ortaya çıkmasından ortalama 1-6 ay sonra başlar. Ciltte kızarıklık ya da döküntüler, mukokutanöz lezyonlar, ateş, baş ve boğaz ağrısı, kas-eklem ağrıları, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, lenfadenopati gibi belirtiler ortaya çıkar.[7] Cilt döküntüleri pürüzlü, kabarık, kırmızı-kahverengi benekler şeklindedir. El avuç içlerinde ve ayak tabanlarında sıktır. Genelde kaşıntı görülmez. Bu döküntülere benzer şekilde orofarinks ve genital bölge mukozasında gri-beyaz plaklar şeklinde lezyonlar da görülür.[12] Sifiliz bu evrede doğru tedavi edilmezse bir sonraki evreye ilerler. İleri evre sifilizde kardiyak tutulum, gommatöz lezyonlar, tabes dorsalis, körlük ve genel paralizi görülür.[7,12] Bu evredeki hastalar bulaştırıcı değildir. İç organ hasarlarına bağlı ölüm ya da kardiyovasküler tutuluma bağlı infarktüs görülebilir. Latent enfeksiyonlar belirti ve bulgu vermeyen enfeksiyonlardır ve serolojik testler ile tanı koyulur. Sifiliz bulgu vermeden vücutta yıllarca kalabilir ve bu dönemde de bulaştırıcılık devam eder. Ayrıca her evrede santral sinir sistemini enfekte ederek nörosifiliz denen tabloya neden olabilir. İlk aylar ve yıllarda kranial sinir disfonksiyonu, menen-

jit, akut mental durum bozukluğu gibi sorunlara, enfeksiyonun başlangıcından 10-30 yıl sonra da tabes dorsalis ve genel paralizi gibi nörolojik sorunlara yol açabilir.

Erken dönem sifilizde kesin tanı yöntemi lezyonun eksudasından veya dokudan bakteriyi elde ederek karanlık alan mikroskopisinde incelemektir. Ancak günümüzde tanı, serolojik temele dayanan nontreponemal (RPR, VDRL) ve treponemal (FTA-ABS, TPHA) testlerle koyulmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın önerisiyle gebe kadınlar ilk prenatal vizitte sifiliz açısından taranmaktadır.[1] Literatürde enfeksiyon açısından yüksek riske sahip kadınların ya da sifiliz prevalansının yüksek olan yerlerde yaşayan kadınların hem son trimesterde hem de doğumda tekrar taranması önerilmektedir. Ayrıca 20. gebelik haftasından sonra ölü doğum yapan kadınların da sifiliz için taranması gerektiği bildirilmiştir.[7]

Gebelikte enfekte annelerden vertikal bulaş görülebilmektedir. Çoğunlukla transmisyon transplasental yoldan herhangi bir gebelik haftasında olabilmekle birlikte genellikle ilk iki trimesterde gerçekleşmektedir.[50] Genel olarak antepartum fetal enfeksiyon ya da postpartum konjenital sifiliz riski gebelikte annenin sifiliz evresinde bağlıdır. Bulaş için en riskli evre birinci ve ikinci evredir. Kantitatif maternal nontreponemal titre özellikle >1:8 ise enfeksiyon ve bakteriyemi için erken bir gösterge olabilmekte ancak geç latent sifiliz ya da düşük titrelerde de bulaş görülebilmektedir.[7] Konjenital sifiliz nadir görülen bir hastalık olmakla beraber enfekte bebeklerde serebral palsi, hidrosefali, sensörinöral duyma kaybı ve muskuloskeletal deformiteler gibi ciddi sekellere neden olabilmektedir.[50] Bütün bu komplikasyonlar doğru zamanda doğru tedavi ile engellenebilmektedir. Tedavi edilmeyen birinci ya da ikinci derece sifilizde gebeliklerin %25'i ölü doğum, %14'ü neonatal ölüm, %41 canlı ancak enfekte yenidoğan ve %20 canlı ve enfekte olmayan yenidoğan ile sonuçlanır. Tedavi edilmemiş geç sifilizde (erken ya da geç dönem latent sifiliz) gebeliklerin %12'si ölü doğum, %9 neonatal ölüm, %2 enfekte yenidoğan ve %77 enfekte olmayan bir yenidoğan ile sonuçlanır.[51]

Gebeliğin ikinci yarısında sifiliz tanısı koyulduysa konjenital sifiliz açısından ultrasonografi ile fetal değerlendirme yapılmalıdır. Fetal veya plasental sifilize işaret eden hepatomegali, asit, hidrops, fetal anemi veya kalınlaşmış plasenta gibi belirtilerin olması fetal tedavi başarısızlığı için yüksek risk mevcudiyetini gösterir. Gebeliğinin ikinci yarısında sifiliz tedavisi gören kadınlarda tedaviye bağlı Jarisch-Herxheimer reaksiyonu meydana gelirse prematür doğum ve/veya fetal distrese neden olabilir.[52] Tedavinin bir başka komplikasyonu da ölü doğumdur ancak bu durumlar tedaviyi geciktirmeye bir sebep değildir. Fetusa transmisyonu engellemek ve fetal enfeksiyonu tedavi etmek için bilinen tek etkili antimikrobiyal ajan Penisilin G'dir.[53] Geç latent sifilizde gebelerde tedavi dozlarının atlanması kabul edilebilir değildir ve eğer tedavinin bir dozu atlanırsa tüm tedaviye baştan başlanmalıdır. Eğer tedavi doğumdan 30 gün önce tamamlanmadıysa ya da doğumdaki maternal antikor titresi tedavi öncesi titrenin 4 katından yüksekse yetersiz maternal tedaviye işaret edebilir.[54] Konjenital enfeksiyona bağlı plasental inflamasyon ile HIV'in perinatal transmisyon riski artabilmektedir. Sifiliz enfeksiyonu olan tüm hastalara HIV açısından taranmalıdır, HIV'li tüm kadınlar da sifiliz açısından taranmalıdır.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve gebelik olgularında tedavi ve doğum yöntemi Tablo 1'de belirtildi.

Tablo 1 • Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve gebelik olgularında tedavi ve doğum yöntemi

Enfeksiyon Etkeni	Tedavi	Doğum Yöntemi
HSV (rekürren genital HSV enfeksiyonunda supresif tedavi)	Asiklovir 400 mg / po / 3*1 veya Valasiklovir 500 mg / po / 2*1 (Tedaviye gebeliğin 36.haftasında başlanmalıdır)	Aktif / rekürren HSV lezyon varlığında sezeryan ile doğum
Vulvovajinal kandidiyazis	Azitromisin 1 gr / po / tek doz veya Amoksisilin 500 mg / 3*1 / 7 gün veya Eritromisin 500 mg / 4*1 / 7 gün	Normal vajinal doğum
Gonore	Seftriakson 250 mg / im / tek doz ve azitromisin 1 gr / po / tek doz	Normal vajinal doğum
Kandidiyazis	Azol antifungal / vajinal / 7 gün	Normal vajinal doğum
Bakteriyel vajinozis	Klindamisin 300 mg / po / 2*1 / 7 gün veya Metronidazol 500 mg / 2*1 / 7 gün	Normal vajinal doğum
Trikomoniyazis	Metronidazol 2 gr / po / tek doz	Normal vajinal doğum
Üreoplazma (intraamniyotik enfeksiyon ve PEMR varlığında)	Seftriakson 1gr / iv / gün ve Klaritromisin 500 mg / po / 2*1 ve Metronidazol 500 mg / iv / 3*1 (su gelişi bitene ya da doğuma kadar)	Normal vajinal doğum
HPV	Gebelik öncesi aşılanma Gerekirse gebelikte cerrahi tedavi	Pelvik outlet obstrüksiyonu mevcut ya da aşırı kanamaya neden olacağı düşünülüyorsa sezaryen ile doğum
Sifiliz	Klinik evreye göre gebe olmayan kadınlarla aynı tedavi rejimi Primer, sekonder veya erken latent sifiliz (<1 yıl): Benzatin penisilin G 1.8 gm (2.4 milyon ünite) im / tek doz Geç latent sifiliz (>1 yıl), bilinmeyen sürede latent sifiliz, tersiyer silifiz: Benzatin penisilin G 1.8 gm (2.4 milyon ünite) im / haftalık / 3 hafta Nörosifiliz: Aköz kristalin penisilin 3-4 milyon ünite / iv / 4 saate bir yada kontinü infüzyon / 10-14 gün ya da prokain penisilin 2.4 milyon ünite / im / günlük ile probenesid 500 mg / po / 10-14 gün Penisilin alerjisi: Desensitize edilip uygun olan tedavi verilir	Tedavi edilen hastalarda normal vajinal doğum

Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), diğer adıyla Stein-Leventhal sendromu, ovulatuar disfonksiyon ile klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmden oluşan heterojen bir hastalıktır. İnsidansı üreme çağındaki kadınların %5-20'si arasında değişmektedir.[55] Rotterdam kriterlerine göre üç kriterden ikisinin varlığında PKOS tanısı koyulur: oligoovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları ve/veya polikistik overlerin görüntülenmesi (PKO) ve diğer etiyolojilerin dışlanması (konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümör gibi).[56] Androjen Fazlalığı ve PKOS (AE-PKOS) Derneği tanı için klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtilerinin olması gerektiğini, aynı zamanda oligo-anovulasyon veya polikistik overlerin ultrasonografide görüntülenmesi ile diğer androjen fazlalığı ve ovulatuar sorunlar yaratacak durumların dışlanması gerektiğini belirtmektedir.[57] PKOS'un patofizyolojisi mültifaktöryeldir ve genetik bir yatkınlık olduğuna da inanılmaktadır. Polikistik overler tarafından aşırı androjen üretimi, hiperinsülinemi ve artmış luteinizan hormon (LH) düzeyleri arasındaki etkileşimin PKOS'un altta yatan patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir.[58] PKOS'lu kadınlarda artmış ovaryan androjen üretiminin nedeni androjenik enzimatik aktivitesi olan 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz, 17α-hidroksilaz ve CYP17'nin ürünü olan C17, 20 liyazın overin teka hücrelerinde artmasıdır .[59]

PKOS'lu hastalarda geniş bir spektruma dağılan farklı belirti ve bulgular görülebilmektedir. PKOS'lu hastalar subfertil olabilmektedir. Bu durum obezite ve/veya metabolik, inflamatuar ve endokrin anormalliklerinin over fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometriyal reseptivite üzerindeki etkileri ile açıklanabilir.[60] PKOS'lu hastaların birçoğu kilolu veya obez hastalardır. Ovaryan hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi, granüloza hücrelerinde erken luteinizasyona neden olabilir. Ayrıca büyüme faktörlerinin parakrin disregülasyonu hücre içi düzeni, oositlerin sitoplazmik ve/veya nükleer olgunlaşmasını bozabilir.[61] Ancak her kadında bu durum mevcut değildir ve normal oosit kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon da gerçekleşebilmektedir.

Konsepsiyon sonrası PKOS'lu kadınların artmış erken gebelik kaybı riskine sahip olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Doğal veya yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan PKOS'lu hastalarda abort riskinin %30-50 arasında olduğu, bunun da normal kadınlardan 3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.[62] Dokuz çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ise PKOS'lu hastalarda abort riskinin artmadığı bildirilmiştir.[63] ESHRE/ASRM konsensüsünde bu konu hakkında literatürde çelişkili bilgiler olduğu, ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre PKOS'lu hastalardaki abort oranlarının diğer subfertil hastalarla benzer olduğunu bildirilmiştir.[60]

Erken gebelik sırasında, embriyo intrauterin androjen fazlalığına maruz kalabilir. Bunun, özellikle dişi fetuslar üzerinde uzun vadeli etkileri olabilir. Fetal hiperandrojenizm epigenetik programlamayı, özellikle üreme ve metabolizmayı düzenleyen genleri bozabilir.[64] İlk trimesteri sorunsuz geçen PKOS'lu hastalarda ileriki haftalarda gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları sık görülebilmektedir.[65]

Gestasyonel diabetes mellitus, PKOS'lu kadınlarda en sık tarif edilen gebelik komplikasyonudur, %40-50 oranında bildirilmektedir ve genel popülasyona kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksektir.[66] GDM açısından potansiyel mekanizmalar obezite, değişen glikoz metabolizması ve uterin kan akımındaki değişikliklerdir. İnsülin direncinin vasküler fonksiyon üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu ve PKOS'lu kadınlarda görülen gebelik komplikasyonlarının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.[67] Obezite kendi başına spontan düşük, preeklampsi, gestasyonel diyabet, konjenital anomaliler, fetal makrozomi, sezaryen doğum ve sezaryen sonrası yara yeri enfeksiyonu gibi çeşitli olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.[68] Birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda obezitenin gerçek komplikasyon riskini arttırdığı düşünülmesine rağmen, Urman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak GDM riskinde artış olduğu bildirilmiştir.[69] Gebelik planlayan PKOS'lu hastalara prekonsepsiyonel dönemde ya da fertilite tedavisi öncesinde mevcut hiperglisemi riski ve ilişkili gebelik komorbidetelerinden ötürü 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) önerilmelidir. Eğer prekonsepsiyonel dönemde yapılmadıysa 20. gebelik haftasından önce OGTT yapılması ve 24-28. gebelik haftaları arasında OGTT'nin tekrarlanması önerilmelidir.

PKOS'lu kadınlarda gebelik sonuçlarının kontrollerle karşılaştırıldığı bir meta-analize 15 çalışma dahil edilmiştir.[70] PKOS'lu gebeliklerde GDM, gebeliğe bağlı hipertansiyon (GHT), preeklampsi ve erken doğum oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir.[70] Bu hastaların bebeklerinde de istatiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve perinatal mortalite saptanmıştır.[70]

PKOS'lu kadınlarda daha yüksek oranda gestasyonel hipertansif bozukluklar (preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon) görülmektedir (%5).[60] Literatürde bu konu hakkında birçok çalışma mevcuttur. Yapılan 3 meta-analizde PKOS'lu hastaların 3-4 kat artmış gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi riskine sahip olduğu bildirilmiştir.[66,71,72]

PKOS'lu hastaların %6-15'inde preterm doğum görülmektedir.[70] Bunun nedeni ovulasyon indüksiyonu için kullanılan tedaviler sonucu oluşan çoğul gebelikler ya da PKOS'lu hastalarda görülen artmış preeklampsi oranı olabilir. İki meta-analizde PKOS'lu hastaların preterm doğum için 2 kart artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir.[70,71] Başka bir kohort çalışmasında PKOS'lu hiperandrojenik kadınlarda artmış preterm doğum riski saptanırken hiperandrojenik olmayan kadınlarda bu risk görülmemiştir.[73] Literatürde ayrıca PKOS'lu hastaların bebeklerinin doğum ağırlığını inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastaların bebeklerinin anlamlı derecede daha gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) sahip olduğu belirtilmiştir.[70] Bir başka çalışmada ise yine PKOS'lu annelerin anlamlı derecede daha düşük doğum ağırlığına sahip bebekleri olduğunu, bunun sadece gebelik komplikasyonlarına bağlanamayacağı, daha çok annenin PKOS'u ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Mevcut meta-analizlerin birinde PKOS'un daha düşük doğum ağırlığı riski ile ilişkili olmadığı, bir başkasında ise 2 kat artış olduğu bildirilmiştir.[70,71] Tam tersi olarak PKOS'lu hastalar ile olmayanların yenidoğanları arasında gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlığı (LGA) arasında bir fark olmadığı bildi-

rilmiştir.[70] PKOS'lu hastaların artmış GDM riskine sahip olduğu düşünüldüğü zaman LGA ve makrozomi oranlarının benzer bulunması beklenmedik bir durumdur.[74] Başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalarda LGA prevalansının %16, kontrol popülasyondaki prevalansın ise %6 olduğu ve PKOS'lu hastaların daha fazla LGA bebek doğum oranına sahip olduğu bildirilmiştir.[75] PKOS'lu hastaların neonatlarının 2 kat artmış yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskine sahip olduğu bildirilmiştir.[66] PKOS'lu hastalarda perinatal mortalitenin de daha yüksek olduğu saptanmıştır.[70] Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PKOS'lu hastalarda ölü doğum oranlarının artmış olduğu belirtilmiştir (%3.3'e karşı %1.6).[76] Artmış ölü doğum oranlarının PKOS ve prematüriteye bağlı artmış risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sterling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda antepartum kanama, servikal serklaj uygulanması, prematür erken membran rüptürü ve intrauterin ölüm oranlarında artış olduğu bildirilmiştir.[77]

PKOS'lu hastalar ile sezaryen doğum oranları arasında belirtilen ilişki literatürde çelişkilidir. Yapılan bir meta-analizde PKOS'lu hastalarda sezaryen oranlarında istatistiksel olarak anlamlı oranda artış bildirilmiş[70] iken yapılan başka iki meta-analizde PKOS ile sezaryen doğum oranları arasında bir ilişki saptanmamıştır.[66,71] Ancak sezeryan ile doğum yapan hastalarda yara yeri komplikasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir.[68]

PKOS'lu hastaların jinekolojik araştırmalarında fertilite oldukça önemli ve sık incelenen bir konu iken gebelik sonrası durum hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Stassek ve arkadaşları gebelik ve ebeveynliğin PKOS'lu kadınlar üzerindeki etkisini incelemiştir. Doğumdan sonra uykusuzluk ve artmış yemek tüketimi gibi faktörlerden dolayı hormonal ve endokrin değişiklikler yaşanabileceği bildirilmiştir. Olumlu olarak stres ile yükselebilen prolaktin ve DHEA-S düzeylerinin çocuklu kadınlarda daha düşük olduğunu saptamışlardır.[78] Epidemiyolojik çalışmalarda daha az uyku süresinin gün içerisinde %5 oranında artmış enerji tüketimine neden olsa da kilo alımı ve obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[79] Gebelik ve emzirmeye bağlı yaşanan hormonal fluktuasyonlardan dolayı postpartum dönemde PKOS belirti ve bulgularının şiddeti değişebilmektedir. PKOS'lu gebeliklerdeki olumsuz gebelik sonuçları Tablo 2'de ve IVF tedavisi ile gebe kalanlardakiler Tablo 3'te belirtildi.[80,81] IVF tedavisi alan PKOS'lu kadınlar görülen artmış olumsuz gebelik sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.[81] PKOS'lu hastaların gebelikte veya öncesinde metformin tedavisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.[82,83,84]

Tablo 2 • PKOS'lu kadınların gebelikleri ile ilişkilendirilen olumsuz gebelik sonuçları

Düşük
Kötü embriyo gelişimi
Azalmış embriyo implantasyon oranları
Ektopik gebelik
Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
Gestasyonel diyabet
Preterm doğum
Preeklampsi
Ölü doğum

Tablo 3 • IVF tedavisi alan PKOS'lu kadınlarda görülen artmış olumsuz gebelik sonuçları

	OR, (%95 CI)
Düşük	1.37, 1.01-1.86
Ektopik gebelik	2.20, 1.27-3.80
OHSS	4.87, 1.27-3.80
GDM	2.77, 1.37-5.58
Gebelikle indüklenen hipertansiyon	2.14, 1.33-3.45
Preterm doğum	1.67, 1.31-2.13
LGA	2.20, 1.04-4.65

Tablo 4 • PKOS'lu hastaların gebelikte veya öncesinde metformin tedavisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar

Ref	Çalışma	Hasta sayısı	GDM önlenmesi	Preeklampsinin önlenmesi	Erken doğum
Vanky, 2004		40	Belki	Belki	Belki
Vanky, 2010	PREGMET1	274	Hayır	Hayır	Belki
Lovvik, 2019	PREGMET2	487	Hayır	Hayır	Belki

Bu üç çalışmanın analizlerine bakıldığı zaman metformin kullanımının erken doğum ve geç düşük oranlarını azalttığı görülmüştür (36-38). Metformin kullanan 297 hastadan 18'inde (%5), plasebo grubundaki 399 hastadan 40'ında (%10) erken doğum ya da geç düşük görülmüştür.

Amsterdam ESHRE/ASRM sponsorluğunda 3. PKOS Konsensus Çalışma Grubu Sonuçları:[60]

- Gebelik isteyen PKOS'lu kadınlar, olumsuz gebelik sonuçları için daha yüksek risk altında olabilirler ve bu obezite ve/veya insülin direnci ile daha da kötüleşebilir (seviye B).
- Sigarayı bırakma, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve uygun vitamin takviyesi (örn. folik asit) hakkında tavsiyelerle gebe kalmadan önce sağlık durumu optimize edilmelidir.
- PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak abortus oranları artmamaktadır. Ovulasyon indüksiyonu sonrası abortus, diğer infertil popülasyonlarda bulunan oranları yansıtır (seviye A).
- PKOS'lu kadınlar GDM, gestasyonel hipertansiyon ve ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olabileceğinden ötürü hamilelik sırasında yakından izlenmelidir (seviye B).
- Hiperandrojenik olmayan kadınlara kıyasla klasik (NIH) kriterler ile teşhis edilen kadınlarda gebelikle ilişkili riskler daha yüksektir (seviye B).
- PKOS'lu kadınlardan doğan bebeklerde morbidite ve mortalite artmış olabilir (seviye B).
- Gebe kalmadan önce ve hamilelik sırasında metformin kullanımı ile canlı doğum oranlarında iyileşme ya da gebelik komplikasyonlarında azalma olduğuna dair kanıt yoktur (seviye A).

Endometriozis ve Adenomyozis

Endometriozis, endometriyal doku ve glandların endometriyal kavite dışında bulunduğu östrojen bağımlı, kronik, inflamatuar bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların %5-10'nu etkilemektedir.[85] Ağrı ve/veya infertilite şikayeti olan hastalarda endometriozis görülme sıklığı %35-50 arasındadır.[86]

Medikal tedavi ile birçok endometriozis hastasında etkili ağrı tedavisi sağlanabilmektedir. Ancak infertilite tedavisinde, tek başına hormonal medikal tedaviler yeterli değildir. Bu tedaviler over fonksiyonunu baskıladığı ve endometriyal atrofi ile kontraseptif bir etki yarattığı için gebelik istemi olan hastalar için yararlı olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda oral kontraseptif hapların, GnRH agonistleri ve danazol gibi ovulasyon baskılayıcı ilaçların endometriozisli infertil hastalarda spontan gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştiremediği gösterilmiştir.[87] Günümüzde endometriozise bağlı infertilitenin tedavisinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) rol oynamaktadır; in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan 3-6 ay önce gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonisti ile ön tedavi verilmesinin gebelik oranlarını arttırabileceği düşünülmektedir.[88]

Gebeliğin endometriozis ve semptomları üzerine olumlu bir etkisi olduğuna dair tarihsel bir inanış mevcuttur. Bu görüş anovulasyon ve amenore ile endometriotik dokuların kanamasının en-

gellenmesi ve gebeliğe bağlı metabolik, hormonal ve anjiogenetik değişikliklerden ötürü mevcuttur.[89] Endometriozisli hastalarda gebelik sırasında gözlenen risklerin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Literatürdeki çalışmalarda yazarlar olası birkaç farklı etyolojik süreci tartışmışlardır. Önerilen mekanizmalar junctional zone (kavşak bölgesi) miyometriyumundaki değişiklikleri, prostaglandin (PG) metabolizmasındaki değişiklikleri ve kusurlu plasentasyonu içermektedir. Endometriozis desidual süreci etkileyerek gebelikte spiral arterlerin kusurlu adaptasyonuna neden olabilmektedir. Endometriyal anormallikler plasentasyonu bozabilir. Bu patolojik süreç, sonuç olarak plasentada kusurlara neden olabilir ve kanama riski artabilir.

Endometriozis ile abortus ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. 1980'lerin başından beri olası bir ilişkiyi ortaya koymak için hem retrospektif hem prospektif çalışmalar yapılmıştır. 2014 yılında Barbosa ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde farklı evrede endometriozis hastalığı bulunan kadınlarda YÜT sonuçları araştırılmıştır.[90] Bu sistematik incelemeye 92 çalışma, meta-analize ise 78 çalışma dahil edilmiştir. Endometriozisli 20,167 kadın, endometriozis hastalığı olmayan 121,931 kişi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca Evre III/IV endometriozisi olan 1703 kadın Evre I/II endometriozisli 2227 kadın ile karşılaştırılmıştır. Endometriozisi olan ve olmayan kadınların karşılaştırılmasında abortus oranında rölatif risk (RR) 1.31 (% 95 CI 1.07-1.59) olarak saptanmıştır. Endometriozisli hastalarda abortus riski daha yüksek olmakla birlikte endometriozisin evresine göre bu riskin değişmediğini saptanmıştır. Ancak yazarlara göre, bu bulgular mevcut kanıtların kalitesinin çok düşük olması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Sonuç olarak, mevcut literatüre göre, endometriozis ve abortus arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bu ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Preeklampsi; gestasyonel hipertansiyon, erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi gibi farklı hastalıklıkları içeren bir sendromdur. Plasental yatak biyopsilerine dayanarak, kavşak bölgesinde kusurlu spiral arterlerin yeniden modellenmesı ile çeşitli preeklampsi tipleri arasında büyük farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Preeklampsinin plasenta yatağındaki kavşak bölgesindeki myometriyal spiral arterlerin hatalı bir şekilde yeniden modellenmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Leyendecker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar endometriozis ile kavşak bölgesinin düzensizliği arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.[91] Ayrıca, Lockwood ve arkadaşlarının sFlt-1 (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1) üzerine yaptığı çalışmalarda, endometriozis ile preeklampsi arasında proanjiogenik faktör vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) inhibisyonunu içeren bir bağlantı olduğunu göstermektedir.[92] Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, endometriozisli kadınlarda preeklampsi riskinin azalabileceği, değişmeyeceği veya artabileceği bildirilmiştir.[93,94,95] Brosens ve arkadaşları endometriozisin preeklampsiye yatkınlığı arttıracağına dair bir kanıt bulamadıklarını hatta endometriozise bağlı infertilitesi olan kadınlarda gebelikte hipertansif bozukluk riskinin önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir.[94] Endometriozis ve preeklampsi ilişkisini araştıran en geniş çalışmalardan birinde 208,879 tekil gebelikte 3239 endometriozisli hasta tespit edilmiştir. Brosens ve arkadaşlarının aksine endometriozis ile preeklampsi gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.[95] Yapılan bir-

çok çalışmada endometriozis ile preeklampsi arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen İsveç'te 1992'den 2006'ya kadar içlerinde 13,090 hastanın endometriozisten etkilendiği saptanan >1,4 milyon hasta incelendiğinde endometriozisli hastalarda artmış preeklampsi riski olduğu saptanmıştır.[95] Ayrıca endometriozisli hastalarda hamilelik sırasında antepartum kanama riskinde de artış olduğu ve sezaryen doğum oranında neredeyse iki kat artış olduğu gözlenmiştir. Endometriozis ve preeklampsi arasındaki potansiyel ilişki hala tartışma konusudur.

Erken doğum yenidoğan morbiditelerinin ve potansiyel olarak gelecekteki yetişkinlik hastalıklarının da bir sebebidir. Farklı çalışmalar endometriozis ve erken doğum arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır. Yapılan çalışmalarda endometriozis ve preterm doğum arasındaki patofizyolojik bağın esas olarak artmış lokal inflamasyon ile temsil edildiği ileri sürülmüştür.[96] Yapılan küçük bir vaka-kontrol çalışmasında, endometriozis ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.[97] Avustralya ve İsveç'ten yayınlanan iki çalışmada ise endometriozisli kadınlarda daha erken preterm doğum oranları olduğu gösterilmiştir.[93,98] Fernando ve arkadaşları (2009), ovaryan endometriozisli (n=95) ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan kadınların normal popülasyondan rastgele seçilen YÜT almamış kontrol grubuna kıyasla preterm doğum ve SGA oranlarını karşılaştırdıkları retrospektif bir kohort çalışması gerçekleştirmişlerdir.[98] Bu çalışmada ovaryan endometriozis grubunda preterm doğum oranının arttığı bulunmuştur (düzeltilmiş OR = 1.98,% 95 CI, 1.09-3.62). Endometriozisi olan ancak ovaryan endometriozisi olmayan (n = 535) ve YÜT ile gebe kalan kadınları içeren başka bir alt grup analiz edildiğinde erken doğum riskinin artmadığı saptanmıştır (düzeltilmiş OR = 1.03,% 95 GA, 0.70-1.53).[98] Ülke çapında 1,442,675 tekil doğum içeren İsveç çalışmasında olumsuz gebelik sonuçları, YÜT ve daha önce alınan endometriozis tanısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Endometriozisi olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada etkilenen kadınlarda daha yüksek erken preterm doğum riski olduğu gösterilmiştir (düzeltilmiş OR = 1.33,% 95 CI, 1.23-1.44). Tersine, Kanada'nın doğu ilçelerinde endometriozisin olumsuz gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren 12 yıllık bir kohort çalışmasında farklı sonuçlar gözlenmiştir. Bu çalışmaya 1997-2008 yılları arasında gebelik geçirmiş 31 068 kadın dahil edilmiştir. Endometriozisli kadınlarda preterm doğum insidansının (% 10.5) olmayanlara (% 9.2) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır; ancak bu eğilim istatistiksel olarak anlamlı değildir (OR = 1.15;% 95 CI 0.91-1.45).[92] Yapılan farklı çalışmalarda araştırmacılar YÜT'den bağımsız olarak endometriozisin preterm doğum için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Yapılan birçok çalışmada ise SGA ile endometriozis arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır.[93,97,98,99] Bu nedenle, endometriozis ile SGA yenidoğan riski arasındaki potansiyel ilişki halen tartışmalıdır.

Literatürde yapılan farklı çalışmalarda ise endometriozisi olan kadınlarda daha yüksek plasenta previa insidansı gösterilmiştir.[100,101,102,103] Ancak mevcut kanıtların çoğu YÜT prosedürlerinin sonuçlarından kaynaklanmaktadır. YÜT ile tekiz gebelikler ile doğal gebeliklerin sonuçlarını karşılaştıran iki retrospektif kohort çalışmasında YÜT gruplarında ve çeşitli alt gruplarda daha yüksek plasenta previa oranları bulmuştur (düzeltilmiş OR = 1.65, 95% CI 1.18– %2.32 ve %6.1 ile genel popülasyonda 0.6; P < 0.005).[100,101] Japonya'da 318 YÜT gebeliğini retrospektif

analizinde %4.1 oranında plasenta previa insidansı saptanmıştır. Yaş, parite, önceki düşükler, ovulasyon bozuklukları ile bir ilişkili olmasa da, endometriozis ve plasenta anormalliği arasında güçlü bir ilişkili olduğu belirtilmiştir (OR = 15.1 % 95 CI 7.6-500; P = 0.0001).[102] Başka bir retrospektif kohort çalışmasında ise 249 endometriozisi olan ve 249 endometriozisi olmayan kadın karşılaştırılmış ve endometriozisli hastalarda plasenta previa riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (düzeltilmiş OR = 4.51,% 95 CI 1.23– 16.50; P = 0.023).[103]

Yapılan çalışmalarda endometriozis ve plasental komplikasyonlar arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak endometriozisin plasenta dekolmanı riskini ve antepartum kanama riskini artırmadığı literatürde ileri sürülmüştür.[100,103] Subfertil kadınların preeklampsi ve dekolman gibi obstetrik komplikasyonlar için risk altında olduğu bildirilmiştir.[104] IVF'in ikiz gebelik ve plasenta previa durumunda antepartum kanama riskini arttırdığı bilinmektedir. Tekiz IVF gebelikleri olan gebelerin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada ise endometriozisin plasenta previa ve postpartum kanama riskini arttırdığı bildirilmiştir (OR, 1.7;% 95 CI, 1.2-2.4; ve OR, 1.3;% 95 CI , Sırasıyla 1.1-1.6).[100]

Endometriozis ile sezaryen doğumun arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda önemli oranda ilişki olduğu tespit edilmiştir. [93,103,104] İsveç'te yapılan bir kohort çalışmaya göre endometriozisli hastalarda sezaryen oranı endometriozisi olmayan hastalara oranla daha fazladır ve bu riskin acil sezaryenden çok (düzeltilmiş = OR 1.18, %95 CI 1.10–1.27; P < 0.05) travay öncesi sezaryen oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (düzeltilmiş OR = 1.64, %95 CI 1.54–1.75; P < 0.05).[93] Bu çalışmada odds oranı (OR) maternal yaş, beden kitle indeksi (BKİ), parite, sigara kullanımı, eğitim durumu için düzeltilmiştir ancak YTÜ için düzeltilmemiştir. Stern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem YÜT hem kendiliğinden gebe kalmış endometriozisli hastalarda primer sezaryen oranının fertil kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır.[105] Yapılan çalışmaların çoğunda sezaryen ile doğumun temel endikasyonu belirtilmemiştir, bu nedenle geçirilmiş ameliyat gibi diğer nedenlerin de endometriozisli hastaları sezaryen ile doğuma yönlendirmiş olabileceğini göz ardı etmemeliyiz.

Endometriozis ile kötü gebelik sonuçları arasında kesin bir ilişki açısından literatürde yeterli çalışma bulunmamasına rağmen endometriotik implantlara bağlı oluşan obstetrik komplikasyonlar bildirilmiştir. Literatürde tanımlanan riskler arasında spontan intraabdominal kanama, uterin rüptür, barsak perforasyonu, endometriozis kist perforasyonu ve ovaryan endometriozis varlığında over torsiyonu bulunmaktadır. Ciddi maternal gebelik komplikasyonları çoğunlukla derin infiltratif endometriozis ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır ve geçirilmiş endometriozis cerrahisi ile de ilişkilidir.[106] Petresin ve arkadaşları endometriozisin gebelik sırasında her zaman gerilemediğini, özellikle endometriyal desidualizasyonun ortaya çıkan birçok komplikasyondan sorumlu olduğunu belirtmiştir. Artan progesteron üretiminin altta yatan neden olduğunu, endometriozise bağlı komplikasyon riskinin özellikle gebeliğin ikinci yarısında ve doğum sırasında yüksek olduğu bildirilmiştir.[106]

Desiduozis, gebelikte iyi bilinen bir fenomendir ve desidual hücre gruplarının endometrium dışında kaldığı duruma denir. Ektopik desidua en sık over, serviks, uterin seroza ve salpinksin lamina propriasında lokalize olurken, peritoneal lokalizasyon nadirdir. Desiduozis terimi iki farklı durumu belirtmek için kullanılır: birincisi term gebeliklerin overinde sıklıkla bulunan, postpartum 4-6 hafta içerisinde gerileyen, progesteron etkisi altında subçölomik pluripotent mezenkimal hücrelerin metaplazisi, ikincisi progesteron etkisi altında glandüler epitelyal sekresyonu, stromal vaskülaritesi ve ödemi artan desidualize ektopik endometrium (endometriozis) dokusudur. Desidualize ovaryan endometriomaların sonografik paterni maligniteyi taklit edebilir. Cerrahi yönetim ise benign bir durumun gereksiz yere çıkarılmasına neden olabilir. Cerrahi müdahale kararı her durumda, malignite şüphesi, gebelik yaşı ve fetal ve maternal risklerin seviyesini dengeleyerek multidisipliner bir tartışmaya tabi tutulmalıdır.

Literatürde gebelikte endometrioma boyutlarının büyümesi %20 oranında bildirilmektedir ve endometriomanın büyümesinden ötürü girişim gereken vakalar da mevcuttur.[107] Girişim gereken vakalardan 6'sına bakıldığında ortalama endometrioma çapının 2. trimesterde 10.3 ± 5.2 cm (6–20 cm) olduğu görülmektedir. Bu hastaların 5'i malignitenin ekartasyonu, doğum obstrüksiyonu, torsiyon ve rüptür gibi cerrahi acillerden kaçınmak için opere edilmiştir.[107] Hastalardan biri opere olmayı kabul etmediği için takip edilmiş ve endometriomanın son trimester ve postpartum dönemde gerilediği görülmüştür. Maggiore ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede gebelikte endometrioma rüptürü görülen 14 hasta yer almıştır.[108] Ortalama anne yaşı 32 ± 6.4 yıldır (44-25 yıl). Tek ikiz gebelik ve 13 tekiz gebelikten 3/10 (% 30) vakada endometrioma rüptürü YÜT prosedürleri uygulanan hastalarda meydana gelmiştir. Tüm hastalarda akut batın klinik özelliklerinden biri olan batın alt kadranda ağrı bildirilmiştir. Rüptür ilk trimesterde sadece iki olguda (%14), ikinci trimesterde olguların %36'sında (5/14), en sık olarak üçüncü trimesterda görülmüştür ve ortalama gebelik haftası 32 ± 10.9 haftadır (6-38. gebelik haftaları). Bu hastaların %33'ünün anamnezlerinde endometriozis ve geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcut iken hastaların %36'sında endometrioma gebeliğin başlangıcında veya gebe kalmadan önce ultrason ile tespit edilmiştir. Rüptür tanısı 7/14 vakada (% 50) cerrahi eksplorasyon sırasında koyulmuştur. 14 vakanın 13'ü (%93) prenatal dönemde opere edilmiştir. İki olguya sezaryen sonrası histerektomi ve salpingo-ooferektomi yapılırken, diğer vakalarda koruyucu cerrahi uygulanmıştır (tek taraflı salpingo-ooferektomi (4/13), tek taraflı veya bilateral kistektomi (6/13) ve kist drenajı (1/13)). Literatürde akut batının herhangi bir nedenini taklit edebilen bulgu ve belirtilere neden olan enfekte endometriomalar da bildirilmiştir. Enfekte bir endometrioma son derece nadir olmasına rağmen, özellikle endometrioma öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında pelvik ağrının ayırıcı tanısına dahil edilmelidir.

Uterin rüptür majör bir obstetrik komplikasyondur. Daha sık olarak skarlı uterusta görülmektedir. Literatürde endometriozis ilişkili uterin rüptür vakaları bildirilmiştir. Bilateral ovaryan kistektomi, rektovajinal nodül eksizyonu ve servikal endometriozis gibi endometriozis cerrahisi öyküsü bulunan hastalarda alt uterin segmentte posterior duvarda rüptür bildirilmiştir.[109,110] Uterin cerrahi öyküsü olmayan adenomyozis olgularında da rüptür oldukça nadir görülmektedir ve

literatürde buna örnek iki vaka bulunmaktadır.[111,112] Kistik adenomyozise bağlı geçirilmiş cerrahi sonrası intrapartum uterin rüptür vakaları da mevcuttur.[113] Fertiliteyi artırmak için adenomyozis rezeksiyonunu destekleyen klinik kanıt bulunmamaktadır. Özellikle cerrahi büyük myometrial defektler ile sonuçlandığında uterin rüptürü tehlikesi akılda tutulmalıdır. Rezeksiyon sonrasında optimal olarak 9-15 mm myometrial kalınlık sağlanması literatürde belirtilmiştir.[114]

Endometriozisli hastalarda barsak endometriozisi insidansının %5-12 olduğu tahmin edilmektedir.[115] En sık yerleşim yeri sigmoid kolon olmakla birlikte bunu rektum, ileum, apendiks ve çekum izlemekte ve sıklıkla subserozal yüzeysel implantlar olarak bulunmaktadır. [119] Endometriozise bağlı barsak perforasyonu oldukça nadirdir. Maggiore ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede gebelikte ya da postpartum dönemde endometriozisten dolayı meydana gelen 16 barsak perforasyonu vakası bildirilmiştir.[108] Bu perforasyonlardan 1'i ileum, 4'ü apendiks, 1'i çekum, 8'i sigmoid kolon ve 2'si rektumda gerçekleşmiştir. Perforasyonlar genellikle son trimesterde (ortama gebelik haftası 30 ± 6.3 hafta) meydana gelmiştir. Bu hastaların yalnızca 4'ünde gebelik öncesi endometriozis tanısı varken 3 hastada geçirilmiş endometriozis cerrahisi öyküsü mevcuttur. Ancak bu hastaların barsak cerrahisi öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların %94'ünde spesifik olmayan semptomlar (akut başlangıçlı karın ağrısı, bulantı ve kusma) görülmüştür. Apendiksin endometriozisi oldukça nadirdir. Endometriozisli hastalarda %2.8 ve genel popülasyonda %0.4'lük bir insidansa sahiptir.[116] Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen akut apandisit, alt gastrointestinal kanama, çekal intusepsiyon ve özellikle de bağırsak perforasyonu şeklinde görülebilmektedir.[116]

Gebelikte rüptüre utero-overyan damarlara bağlı gelişen spontan hemoperitonyum nadir ancak hayatı tehdit eden bir durumdur.[108] Yapılan bir sistematik derlemede endometriozise bağlı spontan hemoperitonyum gelişen 20 vaka incelenmiştir.[108] Vakaların çoğunluğu 3. trimesterde bildirilmiş ve ortalama gestasyonel hafta 28.7 ± 4.3'dır. Kanama odağı olguların %70'inde uterus, %15'inde parametrial arter ve venler, %5'inde uterosakral ligament olarak saptanmıştır. Hastaların %70'inde kanamanın uterus yüzeyindeki varislerden veya parametrial damarlardan, %30'unda makroskopik endometriotik lezyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Vakalarda önemli miktarda intraabdominal kanama (ortalama 2314 ml) saptanmıştır. Endometriozis öyküsü varlığında akut batın ile masif hemoperitonyum görüldüğünde ayırıcı tanıda bu komplikasyon akla getirilmelidir.

Adenomyozis frekansı ileri yaş gebeliklerin artması ile gün geçtikçe artmakla birlikte prevalansı üreme çağlarında pik yapmaktadır. Günümüzde adenomyozis ile gebelik ilişkisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır ve adenomyozisli hastalarda gebelik komplikasyonları açısından bilgi birikimi artmaktadır. Yakın zamana kadar adenomyozisin multiparite ile ilişkili olduğu ve YÜT tedavi sonuçlarını etkilemediğine inanılmaktaydı. Dueholm ve arkadaşları düşünülenin aksine adenomyozisin, IVF tedavisinde iyi kalite embriyoların implantasyon oranlarının önemli ölçüde azalması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.[117]

Literatürde adenomyozisin düşük, servikal yetmezlik, özellikle de diffüz alt tipin artmış preeklampsi, gebelik ilişkili hipertansiyon ve uterin enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[118,119] Adenomyozisli hastaların gebelik sonuçlarının ve obstetrik komplikasyonların endometriozisli hastalardan farklı olabileceği de bilinmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada adenomyozisli hastaların gebe kalmada zorluk yaşadığı ve YÜT tedavileri ile çocuk sahibi olduğu bildirilmiştir.[120] YÜT tedavisi ile ortaya çıkan perinatal ve maternal komplikasyonların dışında yalnız adenomyozise bağlı obstetrik komplikasyonlar incelendiğinde araştırmacılar endometriozisin aksine adenomyoziste fetal gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı riskinin adenomyoziste artmış olduğunu saptamışlardır. Bunun nedeninin ise adenomyozis lezyonları içerisinde artan kan akımının sonucu olarak plasental kan akımının azalması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yine aynı çalışmada adenomyozisli hastaların endometriozisli hastalara oranla daha yüksek preterm doğum riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Adenomyozisli hastalarda endometriozisli hastalara oranla hem preterm doğum hem de P-EMR riski iki kat yüksektir. P-EMR insidansının adenomyozisli hastalarda yüksek olmasının da artmış plasenta dekolmanı riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Etiyolojide ise spiral arterlerin iç myometrial segmentte (kavşak zonunda) fizyolojik transformasyon başarısızlığı olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının olası riskler hakkında farkındalıkları oldukça artmıştır. Ancak endometriozisin birçok alanının aksine, endometriozis ve gebelik arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmamıştır ve bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Myoma Uteri

Myoma uteri, diğer adlarıyla leiomyoma, myom veya uterin fibroidler, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen benign tümördür ve prevalansı yaklaşık %30-50 arasında değişmektedir.[121] Gebelikte myometriumun fizyolojik kalınlaşmasından ötürü myoma uterileri ayırt etmek kolay değildir. Fizik muayenede >5 cm myoma uterilerin sadece %42'si ve 3-5 cm myoma uterilerin %12.5'i teşhis edilebilmektedir.[122] Ultrasonun gebelikte myoma uterileri tespit etme yeteneği daha da sınırlıdır (%1,4 -% 2,7).[122] Gebelik sırasında myoma uterilerin prevalansı muhtemelen göz ardı edilmektedir ve artan prevalansına rağmen myoma uteri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalık birçok kadının hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve toplumda önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Klinik belirti ve bulgular genellikle myoma uterinin yeri, boyutu ve sayısına bağlıdır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO), 2011 yılında myoma uterileri yerleşim yerlerine göre 8 kategoride sınıflandırmıştır.[123] Yerleşimlerine, serozal ve mukozal yüzeylerle ilişkilerine göre farklı belirtilere ve bulgulara yol açabilmektedir, tedavileri de klinisyenler tarafından farklılık gösterebilmektedir. Lokalizasyonlarına göre myoma uteriler tip 0 myom (intrakaviter), tip 1 myom (<%50 intramural), tip 2 (≥%50 intramural), tip 3 (tamamen intramural ancak endometrium ile ilişkili), tip 4 (tamamen intramural ve endometrium ile ilişkisiz), tip 5 (subserozal,

≥%50 intramural), tip 6 (subserozal, <%50 intramural), tip 7 (subserozal, pedinküllü) ve tip 8 (serviks, intraligamenter vs.) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, uluslararası birçok kuruluş tarafından kabul görmüştür ve günlük klinikte kullanılmaktadır.

Myoma uteri yaklaşık %10-30 kadında gebelik sırasında komplikasyona yol açabilmektedir.[124] Literatürde myoma uteriler ve olumsuz obstetrik sonuçları arasında tutarsız ilişkiler bildirilmiştir. Myoma uteri genellikle gebelerde asemptomatiktir.[124] Semptomatik hastalarda ağrı, baskı veya vajinal kanama görülebilmektedir. Ağrı en sık görülen komplikasyondur ve çoğunlukla ikinci veya üçüncü trimesterde 5 cm üzerinde myoma uteri olan kadınlarda görülür.[122,124] Yapılan bir çalışmada myoma uteri mevcut kadınların %11'i ağrı nedeniyle hospitalize edilmiştir.[125] Ağrı sıklığının myoma uteri boyutu ile bağlantılı olarak arttığı ve 7 ile 10 cm çapında myoma uteri olan kadınların %23'ünde ağrı şikayeti olduğu bildirilmiştir.[125] Ateş, bulantı, kusma ve hafif lökositoz olabilmesine rağmen çoğu hastada başka belirti ve bulgu olmaksızın yalnızca lokalize ağrı mevcuttur. Ciddi lokalize karın ağrısı myoma uterinin "kırmızı dejenerasyona" uğraması, torsiyonu (en sık pedinküllü myoma uteri) veya impaksiyonu sonucunda oluşur.[122] Kırmızı dejenerasyon ile ilişkili şiddetli ağrıyı açıklamak için bir kaç teori öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi myoma uterinin hızlı büyümesine bağlı kan akımının yetersiz kalmasıyla gelişen anoksi, nekroz ve enfarktüstür.[124] İkincisi, gebelikte uterusun büyümesi ile myoma uteriye giden kan akımında değişiklikler meydana gelir ve myoma uteri büyümese bile iskemi ve nekroza yol açar.[124] Üçüncüsü ise myoma uteri içerisindeki hücresel hasardan salınan prostaglandinlerin ağrıya yol açmasıdır. Bu teori prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin myoma uteri ağrısını etkili bir şekilde kontrol altına alması ile desteklenmektedir.[124] Pedinküllü myoma uteri torsiyon riski taşımaktadır ancak bu kırmızı dejenerasyondan çok daha nadir görülmektedir.

Submukozal myoma uteri bazı hastalarda implantasyonu, plasentasyonu ve mevcut gebeliği olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Spontan abortus oranları, kontrol hastalarıyla kıyaslandığında myoma uteri mevcut kadınlarda daha yüksek saptanmıştır (%14'e karşı %7,6).[126] Literatüre bakıldığında myoma uteri büyüklüğünün abortus oranlarını etkilemediği, ancak çok sayıda olduğunda sadece tek bir myoma uteri varlığına kıyasla abortus oranını arttırabileceği görülmektedir (% 23.6'ya karşı %8.0).[126] Myoma uterinin lokalizasyonu da önem arz etmektedir. İntramural myoma uterinin etkileri tartışmalı olmakla birlikte primer subserozal veya pedinküllü myoma uterinin abortus ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Myoma uterinin spontan abortusa yol açma mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezlerden bazıları myoma uterinin plasentasyon ve normal uteroplasental dolaşımın gelişimini etkilemesi, hızlı büyüyen myoma uterinin artmış uterin kontraktiliteye neden olması ya da plasentadan katalitik enzimlerin üretimini etkilemesi ve kompresyon etkisi ile gelişmekte olan fetusun kan dolaşımını etkilemesidir.[127] Dokuz kohort çalışmasının meta-analizinde, lokalizasyon dikkate alınmazsa myoma uteri ile abortus arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.[128]

Erken gebelikte kanama ile myoma uteri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Myoma uterinin lokalizasyonu ile kanama riski belirlenmektedir. Myoma uteri ile plasentanın temas halinde olma-

dığı gebelikler ile plasentanın myoma uteri yakınına implante olduğu gebelikler kıyaslandığında, plasenta ile ilişkili myoma uteri olan gebeliklerde erken gebelikte kanamanın önemli ölçüde daha yaygın olduğu saptanmıştır (% 60'a karşı % 9).[129]

Myoma uteri olan kadınların erken doğum ve preterm doğum riskleri myoma uteri olmayan hastalardan daha yüksektir (sırayla %16.1 karşı %8.7 ve %16 karşı %10.8).[130] Multipl ve plasenta ile ilişkili myoma uteri preterm doğum için bağımsız risk faktörüdür.[131] Riski arttıran diğer karakteristik özellikler arasında myoma uteri boyutunun 5 cm'den büyük olması da mevcuttur.[131] Ancak myoma uteri varlığında servikal uzunluk takibi yapılması gerekli değildir. Preterm doğum ile myoma uteri arasındaki ilişkiyi açıklamak için önerilen teoriler arasında myoma uteri mevcudiyetinde uterusun daha az genişleme kapasitesine sahip olmasından ötürü bir noktadan sonra kontraksiyonların başlaması ile azalmış oksitosinaz aktivitesine bağlı artmış lokalize oksitosin düzeylerinin preterm kontraksiyonlara neden olması bulunmaktadır.[124] Myoma uteri preterm erken membran rüptürü (P-EMR) için bir risk faktörü değildir. Yapılan bir sistematik derlemede, myoma uterinin azalmış P-EMR riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[130]

Myoma uteri varlığında antepartum kanamanın daha sık olduğu bildirilmiştir.[132] Literatürde farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da kümülatif olarak bakıldığında myoma uterili hastalarda plasental dekolman riskinin 3 kat artmış olduğu görülmektedir.[130] Myoma uteri lokalizasyonunu plasenta dekolmanı riski açısından belirleyici bir faktördür. Submukozal, retroplasental ve >200 cm^3 myoma uteriler plasenta dekolmanı açısından bağımsız risk faktörleridir.[133] Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 6700'den fazla gebelik incelenmiş ve retroplasental myoma uterisi olan gebelerde %57 oranında plasenta dekolmanı görülmüş ve dört fetal ölüme yol açtığı saptanmıştır. Buna karşılık diğer lokalizasyonlarda bulunan myoma uteri varlığında plasenta dekolmanı oranının %2.5 olduğu saptanmıştır.[133] Artmış plasenta dekolmanı riski için olası mekanizmalar myoma uterilerin plasental bölgede anormal perfüzyon, parsiyel iskemi ve desidual nekroza neden olmasıdır.[133]

Myoma uterinin fetal gelişimi etkilemediği düşünülmektedir. Ancak popülasyon bazlı bir çalışmada ve kümülatif verilere bakıldığında myoma uteri mevcut gebeliklerde az da olsa artmış fetal gelişme geriliği riski olduğu görülmektedir.[130] Nadir olsa da büyük myoma uteriler uterin kavitenin şeklini bozabilir ve kompresyona neden olarak fetal deformitelere yol açabilmektedir.[122]

Myoma uteri hastalarda fetal malprezentasyon riskini arttırmaktadır (%13'e karşı %4,5).[130,132] Büyük, multipl sayıda ve uterus alt segment yerleşimli myoma uteri malprezentasyon için bağımsız risk faktörüdür.[122] Popülasyon bazlı bir kohort çalışmasına 72,000'den fazla gebe dahil edilmiş ve doğumda myoma uteri mevcut gebelerde malprezentasyon oranı %5.3 iken myoma uteri olmayan gebelerde bu oran %3.1 olarak saptanmıştır (düzeltilmiş OR 1.5, 95% CI 1.3-1.9).[134]

Myoma uterinin sezaryen doğum için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir sistematik derlemede myoma uteri mevcut gebelerin 3.7 kat daha fazla sezaryen doğum riski olduğu bildirilmiştir.[130] Malprezentasyon, büyük ve multipl myoma uteri, submukozal myoma uteri ve alt uterin segment yerleşimli myoma uteri sezeryan doğum için predispozan faktörlerdir. Myoma uteri olan hastalarda doğumda omuz distosisi görülme riski de 2 kat artmıştır.[130]

Myoma uteri myometrial kontraksiyonları ve uterin yapıyı bozarak uterin atoni ve postpartum kanamaya neden olabilir. Aynı mekanizma ile myoma uteri mevcut hastalarda sezaryen histerektomi riskinin artması da açıklanabilir.[130] Myoma uteri boyutu >3 cm ve plasentanın arkasında yerleşimli ise veya sezaryen ile doğum gerçekleşmişse postpartum kanama riskinin arttığını belirten çalışmalar mevcuttur.[130] Ancak myoma uteri ile postpartum kanamanın ilişkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.[135] Havuzlanmış kümülatif verilere bakan bir çalışmada myoma uteri mevcut gebelerde postpartum kanama riskinin kontrol hastalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%2.5'e karşı %1.4).[130] Geniş bir retrospektif çalışmada intramural myoma uteri mevcut gebelerde postpartum kanamanın submukozal ve subserozal myoma uteri olan gebelerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (sırayla %8.6, %4.7 ve %5.6).[136] Havuzlanmış kümülatif verilere bakıldığında rest plasenta oranının myoma uteri mevcut hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (%1.4'e karşı %0.6).[130] Yapılan iki geniş çalışmada myoma uteri ve plasenta previanın ilişkili olduğu, myoma uterinin plasenta previa oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (%1.4'e karşı %0.5 ile %3.8'e karşı %2).[137,138] Myomektomi sonrası uterin rüptür oldukça nadir olmakla birlikte laparoskopik myomektomi sonrası uterin rüptür vakalarını bildiren çalışmalar mevcuttur.[139]

Geleneksel olarak gebeliğin myoma uteri büyümesine neden olduğu düşünülmesine rağmen bunun tam tersi veriler de literatürde mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 72 hastada myoma uterinin antenatal süreçte aynı boyutta kaldığı, bir başka çalışmada ise 107 hastada küçüldüğü bildirilmiştir.[140,141] Myoma uteri boyutundaki olası artış genellikle son trimester yerine ilk trimesterde olmaktadır. Servikse yakın yerleşim gösteren myoma uteri alt uterin segment gelişimine bağlı olarak gebelik ilerledikçe yukarı doğru yer değiştirebilir.

Pelvik Adneksiyal Kitleler

Adneks, anatomik olarak uterusun komşuluğundaki bölgeyi ifade etmektedir ve içerisinde overler, fallop tüpleri, ilgili damarsal yapılar, ligamanlar ve konnektif doku bulunmaktadır. Gebelikte adneksiyel kitleler genellikle rastlantısal olarak rutin gebelik muayenesinde saptanmaktadır. Günümüzde ultrason muayenesinin gebelikte rutin olarak kullanılması ile adneksiyel kitle saptanma insidansı da oldukça artmıştır. En sık olarak gebelik haftası belirlenirken veya 1.trimester taraması yapılırken adneksiyel kitleler insidental olarak tanı alır. Gebelerde adneksiyel kitlelerin prevalansı canlı doğumda %0.05-3.2 arasında bildirilmektedir.[142] Adneksiyel kitlelerin gebelikte %51-92 oranında küçüldüğünü veya kaybolduğu ve gebelerin %65-80'inin asemptomatik oldu-

ğu bildirilmektedir.[143] Adneksiyel kitlenin tanı aldığı gebelik haftası kitlenin genellikle etiyolojisini de etkilemektedir. İlk 16 haftada tanı koyulan ve 5 cm'den küçük olan kistik adneksiyal kistler genellikle fonksiyoneldir ve hemen her zaman spontan regrese olurlar. [143]

Over kistleri gebelikte en sık görülen pelvik adneksiyal kitlelerdir. Fonksiyonel ovaryan kistler (foliküler, korpus luteum, teka lutein), benign kistik teratoma, seröz kistadenoma, paraovaryan kist, müsinöz kistadenoma ve endometrioma en sık görülen ovaryan kitlelerdir.[144] Matür kistik teratom (dermoid kist) 16. gebelik haftasından sonra en sık tanı alan adneksiyel kistik kitledir.[145] 6 cm altındaki matür kistik teratomlar genellikle gebelikte asemptomatik kalırken 6 cm üzerindekilerde torsiyon riski vardır. Yen ve arkadaşlarının yaptığı derlemede 6 cm üzerindeki kitlelerde torsiyon oranı yaklaşık %27 olarak belirtilmektedir.[146] Korpus luteum kistleri gebeliği ilk trimesterde destekleyen ve progesteron üreten kistlerdir. Genellikle ovaryan progesteron yapımını 8. haftadan sonra plasentanın üstlenmesi ile spontan olarak regrese olurlar. Persiste korpus luteum kistleri ileri gebelik haftalarında basit kist gibi görülebilir ve takip sırasında kaybolur. Korpus luteum kistleri gebelikteki kistik kitlelerin %13-17'sini oluşturmaktadır.[147] Folikül kistleri fizyolojik matür foliküllerdir ve tipik olarak 2 cm çapından küçük olurlar. İnvolüsyon veya spontan rüptürün gerçekleşmemesi halinde genellikle 2.5-6 cm çapında folikül kisti olarak sonuçlanırlar. Folikül kistinin tanınması, genellikle 16. gebelik haftasından önce kaybolacak bu kistlerin konservatif olarak takip edilmesi açısından önemlidir. Ovaryan kistlerin akut hemorajisi ile gelişen hemorajik kistler ani başlayan abdominal ağrıya neden olabilir ve genellikle birkaç gün içerisinde bu ağrı ortadan kaybolur. Bilateral genişlemiş overler, ovaryan hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) bir parçası olarak prezante olabilir. Konvansiyonel IVF'de hafif OHSS, siklusların yaklaşık 3'te 1'ni etkileyebilmektedir. Kombine edilmiş orta ile şiddetli OHSS insidansı %3.1-8 arasındadır.[148] Hiperstimüle overler %90 oranında regrese olur. Çok yüksek düzeylerde serum beta human koryonik gonadotropin (hCG) hormonuna sahip gebeler artmış hiperreaksiyo luteinalis riskine sahiptir.[149] Hiperreaksiyo luteinalis (diğer adıyla teka lutein kistleri) ovulasyon indüksiyonu olmaksızın sirküle olan beta hCG hormonuna karşı artmış cevaba bağlı gelişir ve sonografik olarak görüntü hiperstimüle overlere benzerdir. Yüksek hCG düzeylerine çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, hipertiroidizm ve gonadotropin tedavisi neden olabilir. Tamamen asemptomatik olabilmekle beraber %14-25 oranında maternal virilizasyon görülebilir.[150] Polikistik ovaryan sendrom ve hiperandrojenizmi olan gebeler hiperreaksiyo luteinalis (HL) için artmış riske sahiptir. Gebelik luteoması, luteinize stromal hücrelerin over parankiminin yerine geçmesiyle oluşan benign ve nadir bir durumdur. Gebeliğe özgü bu durumda hücrelerin androjen üretimi ile maternal virilizasyon %25-30 oranında görülebilir. Maternal virilizasyon durumunda dişi fetuslarda da %50 virilizasyon riski mevcuttur. İntrauterin gebelik tanısı almamış hastalarda pelvik adneksiyal kitle izlendiğinde ektopik gebelik mutlaka akılda tutulmalıdır. İntrauterin gebelik tanısı almış hastalarda nadir olmakla beraber pelvik adneksiyal kitle olarak karşımıza heterotopik gebelik çıkabilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalarda bu risk %1-2 oranındadır.[151] Adneksiyal kitlesi olan hastalarda şüphelenmek için bu durum akılda tutulmalıdır. Ovaryan endometrioma erken gebelikte tanı koyulan over

kistlerinin %4-5'ini oluşturmaktadır. Gebelikle ilişkili hormonal değişikliklerden ötürü endometriomaların görünümünde desidualizasyon denilen değişiklikler görülebilmektedir. Ovaryan olmayan ve adneksiyal kitleye neden olan diğer benign durumlar ise paraovarian kistler, hidrosalpenks, leiomyoma ve tuboovaryan abse dir. Paraovaryan kistler embriyolojik olarak mezonefrik ya da paramezonefrik kanalın kalıntılardır. Genellikle mezosalpinkste görülür ve klinik olarak önemli değildir.[144] Paraovaryan kistlere ayrıca paratubal kistler ya da Morgagni hidatik kistleri de denilmektedir. Hidrosalpinks genellikle salpenjit veya endometriozise bağlı adezyon ve distal obstrüksiyon ile gelişir. Nadir görülmekle birlikte pelvik inflamatuar hastalıklar gebelikte karşımıza çıkabilmektedir. Gebelikte oluşan kalın servikal mukus asendan enfeksiyonlara karşı koruyucu mekanik bir bariyer oluşturur. Pelvik enfeksiyon ovaryan kist enfeksiyonu, ovaryan endometrioma ya da hidrosalpinks ya da nekrotik bir dokunun süperimpoze enfeksiyonu sonucu gelişebilir. Ovaryan abseler transvajinal oosit toplama ve transservikal embriyo transferinin bir komplikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Hem tuboovaryan abse (TOA) hem de tedavisi, artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (152). Leiomyomlar gebelikte en sık görülen solid neoplazilerdir. Ancak pedinküllü olması halinde adneksiyal kitleler ile karıştırılabilir (144). Benign non jinekolojik pelvik adneksiyal kitleler arasında apandisit, apandisit apsesi, mesane divertikülü, divertikül apsesi, üretral divertikül, peritoneal kist ve pelvik böbrek bulunmaktadır. Akut apandisit yaklaşık 1500 gebelikte 1 görülmektedir ve gebelerde en sık gerçekleştirilen non obstetrik operasyon apendektomidir.[153] Adneksiyel kitlelerin sınıflaması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 • Adneksiyel kitlelerin sınıflaması

Basit	Kompleks	Solid (benign)	Solid (malign)
Fonksiyonel kist	Endometrioma	Leiomyoma	Sarkom
Hidrosalpinks	Hemorajik kist	Kistik teratom	Primer / metastatik
Fizyolojik kist	Ektopik gebelik	Fibrom	
		Tekoma	

Gebelerin rutin muayenesi sırasında adnekslerin değerlendirilmesi önerilmektedir. Adneksiyal kitlesi olan gebenin değerlendirilmesi premenapozal bir hastayla benzerdir. Gestasyonel haftaya göre transvajinal ultrasonografiye (TVS) ek olarak abdominal ultrasonografi de kullanılabilir. Erken gebelik haftasında TVS ile değerlendirme daha detaylı yapılabilirken ileri haftalarda overlerin pelvis dışına yer değiştirebilmesi nedeniyle abdominal ultrasonografi daha iyi görüntüleme sağlayabilir. Gri skala ultrasonografi muayenesi adneksleri değerlendirmede ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Adneksiyal kitlenin morfolojisini, kitlenin kategorizasyonunu ve risk değerlendirmesini maternal ve fetal güvenlikten ödün vermeden sağlar. Ultrasonografi ile kitlenin boyutu, karakteri (kistik, solid), kompleksliği (septa, papilla) ve abdominal ya da pelvik sıvı varlığı (asit ya da kan) değerlendirilebilir. Transvajinal ya da abdominal ultrason kullanımı ile adneksiyal kitleler üç kategoriye ayrılabilir: basit, solid ya da kompleks (Tablo 5). Basit kistlerin ultrason karakteristikleri arasında anekoik, düzgün, ince duvarlı, nodül veya septa içermemesi ve akustik güçlenme bulunmaktadır. Ek olarak renkli (color) Doppler görüntüleme ile adneksiyal kitle hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir ve benign ile malign ayrımında klinisyene yardımcı olabilir. Ultrasonografi ve Doppler flow değerlendirmesinin birlikte kullanılması ikisinin de tek kullanılmasından üstündür.[154] Genellikle benign olan hemorajik kistlerin farklı sonografik görüntüler vermeleri nedeniyle malign lezyonlardan ayrımı zor olabilir. Kist içerisindeki kan pıhtısı solid bir nodül ile karıştırılabilir. Renkli Doppler kullanılarak kan pıhtısında akım olmaması ile solid veya papiller lezyonlardan ayrılabilir. Korpus luteum kistleri ultrasonografide genel karakter olarak diffüz kalın duvarlı, periferal vaskülaritesi olan, genellikle 2-10 cm boyutunda kistlerdir. Kist bir süredir mevcutsa ve içerisinde kanama oluşmuşsa ince dantel benzeri bir eko paterni görülebilir. Renkli Doppler ile kist içerisinde vaskülarite gösterilmez ya da kistin çevresinde 'ateş çemberi' olarak bilinen düşük dirençli kan akışı gözlenir.[155] Matür kistik teratomlar genellikle uniloküler, mural komponentleri olan kistik adneksiyal kitlelerdir. İçerisinde sebase materyal ve kıldan ötürü diffüz ya da kısmi posterior atenüasyon veren, mural hiperekojenik, kalsifik ya da dental komponentlerin gölgelemesi nedeniyle ekojenik, kavite içerisindeki kıllar nedeniyle multiple ince ekojenik bantlar görülebilen ve renkli Dopplerde vaskülarite göstermeyen lezyonlardır. Kist içerisinde yağ ve kalsifikasyonlara bağlı oluşan yüzen top görüntüsü de patognomoniktir. Endometriomalar ultrasonografide genellikle uniloküler, buzlu cam ekojenitesinde kistik kitlelerdir. Ultrasonografi ile endometrioma tanısının doğru koyulma olasılığı çok yüksek olmakla birlikte sensitivitesi ve spesifitesi literatürde sırasıyla %92 ve %97 olarak bildirilmiştir.[156] Hormonal değişikliklerden ve yüksek progesteron düzeylerinden dolayı oluşan desidualizasyon ile glandüler epitelyal sekresyon artar, glikojen akümülasyonu ve stromal vaskülarite görülür. Desidualize endometriomalarda artmış kan akımı ile intraluminal papiller projeksiyonlar görülebilir. Over kisti torsiyonunda spesifik bir ultrason görüntüsü yoktur ve diğer overle karşılaştırılarak tanı konulur. Overda konjesyon ve ödem görülebilir, genişlemiş over periferinde multiple küçük kistler görülebilir. Doppler ultrasonografide overe giden kan akımı olmayabilir ancak torsiyon tam ya da intermittan olabildiği için bu durum her zaman geçerli değildir. OHSS genellikle IVF tedavisinin bir komplikasyonudur ancak

nadiren spontan olarak da görülebilmektedir. Ovaryan genişleme ve ekstravasküler boşluğa sıvı akümülasyonu ile giden bu klinik sendromda kilo artışı, abdominal çap artışı, asit, plevral efüzyon, intravasküler sıvı azalması ile hemokonsantrasyon ve oligüri saptanabilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik olarak bilateral simetrik genişlemiş overler (genellikle >12cm), klasik çoklu folikülleri gösteren spoke-wheel görünümü, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon görülebilir. Hiperreaksiyo luteinaliste (HL) karakteristik olarak overler bilateral genişler ve içerisinde multipl ince duvarlı anekoik teka lutein kistleri görülür. Kistlerin patofizyolojisi OHSS ile benzerdir ancak OHSS genellikle iyatrojenik ve ilk trimesterda görülürken hiperreaksiyo luteinalis genellikle spontan olarak 3. trimesterde oluşur.[157] HL genellikle asemptomatik olmakla beraber OHSS akut sıvı imbalansı nedeniyle semptomatiktir. Gebelik luteoması genellikle asemptomatiktir ve sezeryan ya da postpartum tüp ligasyonu sırasında insidental olarak saptanır. Ultrasonografi değerlendirmesinde unilateral veya bilateral olabilen, tek veya multiple nodları olabilen, solid kitlelerdir. Hemoraji görülebilmesinden ötürü kompleks kistik görünüme sahiptir. Solid görünümünden ötürü luteinize tekoma, granüloza hücreli tümör veya Leydig hücreli tümör gibi solid overyan neoplazmlardan ayrımı yalnızca görüntüleme özelliklerine dayanarak çok zordur. Bilateralite ve multinodülarite gebelik luteomalarında daha sıktır.[158] Paraovaryan kistler genellikle over kaynaklı olmayan, mezosalpinkste görülen, Wolf kanalı kalıntılarıdır. Adneksiyal kitlelerin yaklaşık %10-20'sinden sorumludur.[159] Paraovaryan kistler ipsilateral overden ayrı, tipik olarak ince ve düzgün duvarlı, uniloküle basit kistlerdir. Transduser ile baskı yapıldığında overden ayrı olarak hareket eder. Hidrosalpenksin ultrasonografik görüntüsünde overden ayrı tübüler veya S-şekilli kistik kitle izlenir. Dişli çark görüntüsü (endosalpingeal katlantıları gösteren 3 mm'den küçük yuvarlak nodüller) ve inkomplet septasyonlar patognomoniktir. Myoma uteri ultrasonografi muayenesi sırasında genellikle değişken miktarda akustik gölgelenmeye neden olan iyi tanımlanmış, katı, konsantrik, hipoekoik kitle olarak ortaya çıkar[160]. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi de myoma uteri tanısında yardımcı olabilir ancak en yardımcı görüntüleme yöntemi ultrasonografidir[160]. Ultrasonografi ile myoma uteri adenomyozis, endometrial polip, ovarian tümör ve gebe uterustan ayırt edilebilir. Tuboovaryan absenin tanısında en çok kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir [161]. TOA ultrasonografide genellikle kalın duvarlı, hücre döküntüleri ve irin içerikli internal eko veren, kompleks bir adneksiyal yapı olarak görülür. Ayrıca bu adneksiyal kitlelerin içerisinde hava kabarcıklarının görülebildiği de bildirilmiştir[162]. Ultrasonografi görüntüsü adneksiyal kitlenin yüksek ihtimalle TOA olduğunu önermesine rağmen bazen görüntüler endometriozis, hemorajik kist, dermoid kist veya diğer kistik ovaryan kistlerle karışabilir. Bu durumlarda TOA tanısını yalnız ultrasonografi ile koymak zor olabilir, hastanın klinik ve laboratuar bulguları tanıda kilit bir rol oynayabilir. Adneksiyel kitlelerin ultrason ile tanısal özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6 • Adneksiyel kitlelerin sınıflaması	
Fonksiyonel kist	**Boyutları genellikle <6 cm, uniloküler**
Persiste korpus luteum kisti	Kalın duvarlı olabilir, color Dopplerde artmış kan akımı
Dermoid kist	Genellikle bilateral, saç ve sebumun karakteristik olarak ultrasonda "beyaz top" görünümü, torsiyon eğilimli, torsiyon halinde color Dopplerde kan akımı kaybı
Seröz kistadenoma	Bası semptomları, ultrasonda uniloküler ya da multiloküler, septalı ya da kalın duvarlı olabilir. Olası malignensi ayrımı için color flow Doppler kullanılabilir
Endometrioma	Genellikle kalın duvarlı, buzlu cam görünümlü, homojen, hipoekoik
Leiomyoma	Düzgün sınırlı kitle, ekoik, karakteristik gölgelenmeye neden olan fokal kalsifikasyon içerebilir
Hidrosalpinks	Dişli çark görünümüne neden olan şişmiş mukozal katlantılar ya da anekoik sıvı içeren ince duvarlı dilate tuba
Polikistik overler	Tipik olarak <10 mm multiple küçük kistler ile artmış over volümü

Adneksiyal kitlelerde kullanılan primer görüntüleme yöntemi transvajinal ultrasonografi olmasına rağmen görüntüleme alanı darlığı ve doku karakterizasyon yetersizliği gibi sınırlamaları olabilmektedir. Adneksiyal kitleler özellikle ultrasonda belirsiz olduklarında, çok büyük veya doku özelliklerini oluşturmak için daha fazla görüntüleme gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yumuşak doku kompozisyonu ve pelvik patolojinin boyutları hakkında ek bilgi elde edilebilir. Ayrıca gebe kadınlarda saptanan semptomatik ve rastlantısal tanı koyulan adneksiyal kitlelerin görüntülenmesinde de yardımcı olabilmektedir. Yeterli pelvik MR görüntüleme değerlendirmesi için, görüntüler en az iki düzlemde elde edilmelidir. Pelvik anatominin tanımlanmasında ve doku karakterizasyonunda hem T1- hem de T2-ağırlıklı görüntülerin elde edilmesi esastır. Küçük görüş alanlarının (20 cm), yüksek çözünürlüklü matrislerin (256x256) ve ince kesitlerin (4 mm) kullanılması papiller çıkıntılar gibi küçük yapıların çıkmasını geliştirir. MR görüntülemeden önce antiperistaltik ilaçların uygulanması, barsak hareketini baskılamaya ve adneks ve peritoneal yüzeylerin görselleştirilmesini iyileştirmeye yardımcı olur. Basit over kistleri MRG'de ince düzgün duvarlı, içerisinde şeffaf sıvı ile görüntülenir. Paraovaryan kistlerin yanında normal over dokusunun ayrı bir şekilde görüntülenmesi olarak kolayca tanınabilir.

Hemorajik kistler overle ilişkili, hemorajinin gerçekleşmesinden sonra geçen süreye bağlı sinyali değişen kistlerdir. Genellikle hem T1 hem T2'de yüksek sinyal (hiperintens) verirler. Kist merkezinden başlayan hemoraji perifere doğru uzanım gösterir. T2 gölgelenmesi (T2 shading) kronik kanamaya ve daha tipik olarak endometriomaya özgüdür. Endometriomada T2'de gölgelenme bulgusuna ek olarak genellikle kist duvarına yakın bir bölgede (kist duvarının içinde olmayan) karanlık nokta (dark spot) izlenir. Hem endometriomalar hem matür kistik teratomlar T1'de hiperintens görülür, bu nedenle birbirinden ayrımı yapılmalıdır.[163] T1'de yağ baskılanması yapıldığında hemoraji ile yağ komponentlerin ayrımı (endometrioma ve matür kistik teratom) yapılabilir. Matür kistik teratomlar tipik olarak yağ içeren lezyonlardır. Yağ dokusu hem T1 hem T2'de hiperintens sinyal verir. Matür kistik teratomlar için palmiye ağacı benzeri protrüzyonlar ve dermoid nipeller tipik bulgulardır.[164] Over torsiyonunun MRG özellikleri arasında fallop tüpünün kalınlaşması, torsiyone adneksiyal lezyonun yumuşak-duvar kalınlaşması, asit ve ipsilateral uterin sapma bulunur.[165] Bunlara ek olarak MRG'de girdap (whirlpool) işareti de literatürde bildirilmiştir.[165] Torsiyon hemorajik infarkta ilerlediğinde görülen hemorajik fallop tüpü, torsiyone ovaryan kitle içerisinde hemoraji ve hemoperitonyum da yağ baskılanmış T1 ağırlıklı MR görüntülemede tanımlanabilir. Eğer ilişkili adnekste nekroz gelişirse pelvik yağ infiltrasyonu ve kontrast tutulumunda kayıp izlenir. OHSS'de MR görüntüsü ultrasonografide olduğu gibi bilateral, simetrik, büyümüş overlerin içerisinde büyümüş folikülleri ya da korpus luteumu gösteren farklı boyutlarda multiple kistler ve asit varlığıdır. Gebelik luteoması literatürde bilateral, multi lobüle, ince septalı, içerisindeki kolloid materyalden ötürü T1'de orta-yüksek sinyal ve T2'de hipointens sinyal veren ovaryan kistler olarak tanımlanmıştır.[166] Ektopik gebelikte en spesifik görüntü, ultrasonografide tubal halka işaretine karşılık gelen, kalın bir duvarla çevrili kistik bir kese benzeri yapı olan ekstrauterin gebelik kesesinin tanımlanmasıdır.[167,168] Bu yapının duvarı T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu gösterirken, kanama alanları T2'de düşük sinyal yoğunluğu ve T1'de orta-yüksek sinyal yoğunluğu gösterir.[168] Hemorajik bir kitle içerisinde fetoplasental dokuları temsil eden solid komponentler de görülebilir.[169] Tubal ektopik gebelik MRG özellikleri arasında hematosalpenks, hemorajik veya heterojen bir kitle, kan yada asit ile dilate bir tuba ve duvar kontrastlanması yer almaktadır[170, 171]. MRG'de kistik kitle, ultrasonografide klasik ateş çemberine karşılık gelen bir miktar periferal kontrastlanma gösterebilir.[172] Ektopik gebeliklerin %10'unda psödogestasyonel bir kese görülebilir ve bu kese endometriyal kanalın içinde merkezi bir konumda bulunan sıvı toplanmasını temsil eder[173]. Myoma uterinin doğru tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemi MRG'dir ve ultrasonografiden daha sensitif olduğu bildirilmiştir.[174] Tipik olarak dejenere olmayan myoma uteri, T2 görüntülerde myometriuma kıyasla iyi tanımlanmış düşük sinyal yoğunluğundaki kitlelerdir.[175] Myoma uteri yetersiz kanlanma nedeniyle dejenerasyon gösterebilir ve heterojen bir görünüme sahip olabilir. En yaygın dejenerasyon türü hyalin dejenerasyondur; tüm dejenerasyonların yaklaşık % 60'ını[176] oluşturur ve T2 sekansındaki görüntülerde düşük sinyal üretir. Hyalin veya kalsifik dejenerasyonu olan myoma uterinin dejenere olmayan myoma uteriden ayırt edilmesi zordur. Kalsifikasyon alanları MRG'de sinyal boşlukları olarak görülebilir.[177] Tuboovaryan abselerde ultrasonografi

yetersiz ise veya gaz komponentini barsak gazından ayırmakta zorluk yaşanıyorsa MRG kullanılabilir. Tipik olarak kalın duvarlı sıvı dolu pelvik kitleler olarak görülürler.[178] T1'de abse içeriği tipik olarak hipointens, T2'de ise tipik olarak heterojen sinyal veya hiperintens görülürler.

Pelvik adneksiyal kitleler türüne göre farklı laboratuvar değerlerinde değişikliklere neden olabilirler. Gebelikte izlenen laboratuvar değerleri gebe olmayan hastaya göre farklılık göstermektedir. Örneğin CA 125 değeri gebelikte yükselmektedir. İlk trimesterde pik yaparak (7–251 ünite/mL) sonrasında azalmaya başlar.[179] Ayrıca serum C-reaktif protein (CRP) değerleri gebeliğin 4. haftasından itibaren gebe olmayan hastalardaki değerlerin üzerine çıkabilmektedir.[180]

Gebelikte adneksiyel kitleler genellikle akut komplikasyon ve malignensi açısından düşük riske sahiptir ve ekspektan olarak yönetilmelidir. Literatürde farklı çalışmalarda adneksiyal kitlelerin gebelikte %51-92 oranında kaybolduğu bildirilmiştir.[181] Akut komplikasyon riski %2'den az olarak bildirilmiştir.[181] Gebelikte adneksiyel kitleler rüptür, kanama, enfeksiyon, torsiyon ya da doğum obstrüksiyonu ile komplike olabilir. Yönetim adneksiyal kitlenin boyutuna, gestasyonel haftaya, imkanlara ve hastanın tercihine göre dikkatli bir değerlendirme sonrası konservatif ve cerrahi olabilir. Eğer semptomlardan dolayı bir girişim gerekiyorsa, laparotomi yerine laparoskopik girişimler değerlendirilmelidir. Mevcut verilere göre güvenlik ve etkinlik açısından persistan adneksiyal kitlelerin laparoskopik yönetiminin 2. trimesterde yapılması önerilmektedir.[182]

Pelvik Organ Prolapsusu

Pelvik organ prolapsusu vajina ve uterusun (serviks), pelvik organları destekleyen kas ve bağ dokusu desteğinin kaybı sonucunda aşağı doğru yer değiştirmesidir. Pelvik organ prolapsusu (POP) semptomlar ile tanımlandığında prevalansı %3-6 iken vajinal muayene ile tanımlandığında %50'ye kadar çıkan, sık görülen jinekolojik bir şikayettir.[183] Bununla birlikte, gebelikte ise 10,000-15,000 doğumda 1 tahmini insidansı ile nispeten nadir görülen bir durumdur.[184]

Gebelikte ortaya çıkan pelvik organların (genellikle uterus/serviks) prolapsusu, önceden POP'u olan bir kadındaki gebelikten farklıdır. Gebelik öncesi POP genellikle ikinci trimesterin sonunda kendiliğinden düzelirken, gebelik sırasında gelişen prolapsus genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde başlar ve gözetimsiz ise progresif olarak kötüleşebilir.[185] Gebelikte uterin prolapsus etiyolojisi büyük ihtimalle mültifaktöryeldir. Gebelikte POP kendiliğinden gelişebilmek ile birlikte vakaların çoğunluğunu gebelik öncesinde var olan süperimpoze olmuş prolapsuslar oluşturmaktadır. Gebelik öncesi bir dereceye kadar prolapsus olduğunda, düzelme görülene kadar prolapsus persiste eder. Bu spontan düzelmenin nedeni ikinci trimesterde uterusun intraabdominal bir organ haline gelmesidir. Bu nedenle serviks de vajina içerisine geri çekilir. Uterin desensus ise fizyolojik olarak gebelikte kortizol ve progesteronun artması ile pelvik yapıların yumuşaması ve gerilmesi nedeniyle agrave olabilir. Parite, malnütrisyon, ırk, ardışık gebelikler arasında kısa aralık, vajinal doğum en çok görülen ortak risk faktörlerindendir.

Uterin prolapsus hayat kalitesini oldukça etkileyebilen bir durumdur. Hastada birçok farklı pelvik taban semptomlarına neden olabilir. Hastada yürüme, oturma, kaldırma ve çömelmede sorunlar yaratabilir. Rahatsızlık yanında servikal kuruma ve ülserasyon, idrar yolu enfeksiyonu, alt üriner sistem retansiyonu, abort, erken doğum hatta maternal mortalite gibi antepartum komplikasyonlara yol açabilir. Önceden varolan POP kadınlarda infertilite ve spontan düşüklerle ilişkilendirilmiştir.[186] Gebelikte görülen uterin prolapsus antepartum, intrapartum ve puerperal komplikasyonlara neden olabilir. Spontan abortus, servikse eşlik eden travma ve damar tıkanıklığının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Vaskülarizasyonun bozulmasını takiben anoksi ve servikal ödem, daha yüksek abortus insidansına ve erken doğuma neden olabilir.[187] İntrapartum komplikasyonlar arasında yetersiz servikal dilatasyon, servikal laserasyon, obstrüktif eylem, uterusun alt segmentinde histeroreksis, fetal ölüm ve maternal morbidite sayılabilir. Postpartum enfeksiyon ve atoniye bağlı postpartum hemoraji POP'un yaygın komplikasyonlarındandır.[188]

Gebeliğin başarılı bir şekilde sonuçlanabilmesi için hastanın isteği, gebelik haftası ve prolapsus derecesine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle hastaya göre gebelik, eylem ve doğum yönetimi değişkenlik göstermektedir. Yönetim konservatif yönetimden laparoskopik tedaviye kadar değişebilmektedir. Genital hijyene önem vermek ve orta derecede Trandelenburg pozisyonunda yatak istirahati en çok kullanılan tedavi seçenekleridir.[188] Lokal antiseptikler servikal ülserasyon veya enfeksiyon varlığında uygulanmalıdır.[188] Ayrıca devamlı olarak pesser kullanımı ve doğum başlayana kadar çıkarılmaması da önerilen yöntemlerden birisidir. Konservatif tedaviler işe yaramıyorsa minimal invaziv cerrahi de bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Eğer serviks ödematöz ise veya servikal elongasyon mevcut ise terme yakın elektif sezeryan ile doğum en güvenli doğum yöntemidir.[189]

Sonuç olarak gebelikte ortaya çıkan uterin prolapsusun yönetimi ve tedavisi hastalar için bireyselleştirilmelidir. Maternal ve fetal komplikasyonları engellemek için erken tanı oldukça önemlidir. Hastanın bilgilendirilmesi ile gebelikte uterin prolapsusun konservatif yönetimi mutlaka değerlendirilmelidir.

Benign Meme Hastalıkları

Meme dokusu kadında menarştan menopoza kadar hormonlar tarafından etkilenen seksüel fizyolojik bir organdır. Gebelik ve laktasyon sırasında meme dokusunda farklı fizyolojik değişiklikler görülür. Bu değişiklikler, hiperplazi ve hiperplastik lobüllere neden olan hormonlar tarafından sağlanır.[190] Gebelik ve laktasyon döneminde tanı koyulan meme lezyonlarının çoğunluğu benign karakterlidir.[191] Gebe kadınlar, genel popülasyonda görülen meme lezyonlarından herhangi birini geliştirebilir ve puerperiuma özgü bazı patolojik durumlara eğilimlidir.[192,193] Gebelik ve laktasyonda en sık başvuru şikayeti memede ele gelen kitledir. Bu dönemde yüksek klinik şüpheyi sürdürürken gereksiz biyopsiden kaçınmak için benign kitleleri tanımak önemlidir.[194]. Gebeliğin ilk trimesterinde korpus luteum ve ikinci trimesterinde plasenta tarafından üretilen östrojen ve

progesteron, lobüler ve duktal gelişime, artmış meme vaskülarizasyona ve adipoz dokunun involüsyonuna neden olur. Östrojen laktiferöz duktal sistemi, progesteron ise lobüler gelişimi uyarır. Proliferasyon özellikle gebeliğin ilk 20 haftasında izlenir.[195] İkinci ve üçüncü trimesterda da hücresel proliferasyon ve hipertrofi ile lobüler büyüme devam eder. Gebelikte meydana gelen bazı histolojik değişiklikler fizyolojik adenozis, süt sekrete eden kanallarda kalsifikasyonlar ve dilate duktuslardır. Önceden var olan lezyonlar hormonların etkisiyle değişim gösterebilir. Fibroadenom, hamartom ve fibrokistik meme hastalığında sekretuar, kistik ve/veya nekrotik değişimler görülebilir. Mevcut lezyonların boyut ve heterojenitesini takip edebilmek için gebelik öncesi değerlendirme yapılması oldukça önemlidir.

Gebelikte oluşan benign meme lezyonlarından en sık görülenler laktasyonel adenom, meme enfarktları ve gigantomiastiadır. Ek olarak genel olarak kadınlarda sık görülen fibroadenom, meme hamartomu ve aksillar meme dokusu gibi benign lezyonlar gebelikte büyüyebilir. Gebelik sırasında yeni meme kitlelerinin değerlendirilmesindeki amaç, mümkün olan en az invaziv ve en güvenilir yollarla karsinomun dışlanmasıdır.[195]

Gestasyonel ve sekretuar hiperplazi, gebelik ve laktasyon sırasında mamografide mikrokalsifikasyonlara neden olabilen fizyolojik bir durumdur. Kalsifikasyonlar genellikle yuvarlak, fokal veya diffüz dağılımlıdır.[191]

Spontan kanlı akıntı gelmesi genellikle gebeliğin üçüncü trimesterında duktuslardaki proliferasyon sırasında, proliferatif epitel çıkıntılarının duktuslara uzanarak travmatizasyonu sonrası kanamaya bağlı görülen fizyolojik bir durumdur. Emzirmek kontrendike değildir. Eğer kanlı akıntı doğumdan sonra 2 aydan fazla devam ederse, tek duktusta lokalize ise ya da ele gelen bir kitle mevcut ise mamografi ve biyopsi endikasyonu vardır. Gebelikte mamografi kontrendikedir.[196, 197]

Galaktosel, laktasyon sırasında en sık tanı konulan benign kitledir.[198] Süt kanalının obstrüksiyonu ile (genellikle de inflamasyon nedeniyle) ortaya çıkan, süt içeren bir retansiyon kistidir. En sık doğumdan sonra görülmesine rağmen gebeliğin üçüncü trimesterinde veya emzirme döneminde de ortaya çıkabilmektedir.[195] Ayrıca laktasyonun kesilmesinden sonra sütün durağanlaşması ile duktal genişleme ve obstrüksiyon ya da rüptürü ve çevredeki stromaya sızması ile de meydana gelebilmektedir. Hem inflamasyon hem nekroz ile ilişkili olabilir.[199] Klinik olarak galaktosel genellikle mobil, iyi sınırlı, düz bir kitle olarak karşımıza çıkar.[200] Galaktosel aspirasyonu hem tanısal hem terapötiktir. [198]

Laktasyonel adenom, adının aksine, laktasyon döneminden daha çok gebelikte görülen benign bir tümördür. Genellikle tek bir kitle olmakla birlikte bilateral ve multiple sayıda olabilir. Üçüncü trimester ve laktasyonda karşımıza çıkar (nadiren ilk veya ikinci trimesterde de görülebilir), emzirme kesilince regrese olur.[195,201] Tipik olarak ağrısız, mobil ancak enfarkt olması halinde sert ve ağrılı olabilen palpabl kitlelerdir. Makroskopik olarak sarı, lobüle, iyi sınırlı ve kapsülsüzdür.[195] En sık üst dış kadranda, memenin periferinde görülür. Zengin miktarda prolife-

ratif değişiklikler görülmesine rağmen atipisizdir.[202] Ultrason görünümü fibroadenom ile hemen hemen aynı olabilir.[199]

Meme enfarktı, gebelikte hipertrofik meme dokusunda ya da var olan fibroadenom, laktasyonel adenom veya hamartomda meydana gelen nekroz ve kanamaya bağlı gelişir.[195] Etiyolojide artmış metabolik ihtiyaçlar ile doğan vasküler yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Önceden var olan kitlelerin boyutu artabilir ya da yeni bir kitle ele gelebilir. Kitlenin sınırları iyi tanımlanamayabilir ya da meme dokusuna adhere hissedilebilir. Bazen hassasiyet, ciltte fiksasyon veya diğer cilt değişiklikleri ağrı ile birlikte not edilebilir. Kitlenin fiziksel özelliklerinin hızla değişmesi ya da boyutunun artması, kitlenin kötü huylu olabileceği endişesini arttırabilir. Bu lezyonları malign lezyonlardan ayırmak laktasyonel adenomlardan daha zordur.[202] Genellikle heterojen solid lezyon olmasından ötürü biyopsi gerekir (BI-RADS 4 veya 5 olarak kategorize edilir). İnce iğne aspirasyon biyopsisi genellikle önerilmemektedir. [195]

Makromasti, 1/100 000 gebelikte görülen, nadir, etiyolojisi bilinmeyen, genellikle bilateral, meme hipertrofisi ve meme ağırlığının anormal bir şekilde artmasıdır (her meme 7 kg veya daha fazla olabilir).[195, 203, 204] Rahatsızlığın yanı sıra dilate meme damarlarından ötürü meydana gelen kanama, meme enfarkı ve ülsere cilt lezyonları gibi ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olabilir. Tanı klinik muayene ile konulur. [195] Kanama ve sekonder enfeksiyon riski nedeniyle biyopsi önerilmez. Biyopsi yalnızca şüpheli bir bölge görüldüğünde önerilmektedir.[205] Histolojik olarak memenin glandüler ve konnektif dokusunda artış görülürken adipoz dokuda artış görülmez.[195] İlk gebelikte görülmeyebilir ancak görülmesi halinde bir sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı yüksektir. Meme büyümesini durdurmak için bromokriptin tedavisi kullanılmakla birlikte bazen meme küçültme cerrahisi gerekebilir.[195,205] Doğumdan sonra involüsyon gerçekleşebilir. Hipertrofinin artma olasılığından ötürü emzirme önerilmez.

Kistik ve fibrokistik değişiklikler, gebe olmayan kadınlara benzer olmakla birlikte gebelik ve laktasyonda aynı oranda görülmektedir.[194] Kistler basit veya komplike, tek ya da multipl olabilir. Komplike terimi kist duvarı olmayan ve yoğun sıvı içeriği olan kistler için kullanılmalıdır.[195] Kistler, ya duktus obstrüksiyonu ya da sekresyon ve emilim arasındaki dengesizlikler nedeniyle oluşur. Fibrokistik değişiklikler duktus ve stromada ortaya çıkan benign değişiklikleri temsil eder. Klinik olarak siklik meme ağrısı ve/veya palpe edilebilen bir kitle görülebilir.[194] Komplike kistlerin tanısında, baskı ya da ağrıya neden olan kistleri drene etmek için ponksiyon yapılabilir.[195]

Puerperal mastitis, gebelik, emzirme ya da laktasyon sonrası ortaya çıkabilen ancak en sık laktasyon sırasında görülen enfeksiyon orijinli bir durumdur.[199] Mastitisin bir komplikasyonu olarak meme absesi görülebilmektedir. Enfeksiyöz mastiti olan emziren kadınların sadece yaklaşık % 5-11'inde meme apsesi gelişeceği tahmin edilmektedir.[206] Tanı genellikle inflamasyon (hiperemi, ağrı, sıcaklık artışı), ağrılı, fluktuasyon gösteren kitle (abse), aksiller lenf nodu büyümesi, ateş ve lökositoz gibi klinik ve laboratuvar bulgularıyla.[195] Enfeksiyondan sorumlu birincil organizmalar Staphylococcus aureus ve ardından Streptococcus spp. tur. Bu organizmalar

bebeğin burun ya da boğazından kaynaklanır ve meme başı veya çevreleyen areolanın epitelyal bozulmasıyla emzirme sırasında meme dokusuna girer. Hastanın anamnezinde meme başı çatlakları ve abrazyonları genellikle mevcuttur.[191] Bu bakteriler için uygun bir kültür ortamı sağlamasından ötürü durağan süt varlığı önemlidir.[199] Amoksisilin-klavulanat gibi antibiyotik tedavisi ile tedavi edilebilir. Oldukça nadir görülmesine rağmen metisilin-rezistan Staphylococcus aureus (MRSA) nedenli puerperal mastitis fatal olabilir. [207] Memenin bütün inflamasyonlarında olduğu gibi 10 günlük antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalardan biyopsi alınmalıdır.[195,199] Apseler insizyon drenajla kolaylıkla tedavi edilebilir. Drenaj öncesi apseyi antibiyotik tedavisi ile kurutmak gerekmektedir. Tedavi sonrasında emzirmeye devam edilmesi hem inflamasyonun iyileşmesine hem drenajı arttırmaya yararlı olacaktır. Ayrıca antibiyotik tedavisi sırasında güvenli bir şekilde emzirmeye devam edilebilir.[202, 207]

Fibroadenom memede en sık görülen benign solid lezyondur ve intralobuler stroma proliferasyonundan kaynaklanır.[208] Gebelikte ve laktasyon döneminde de en sık görülen lezyondur. Gebelikten önce de oluşabilir, ancak palpe edilemediği veya genç kadınlarda meme taraması yapılmadığı için tespit edilemeyebilir.[191] Fibroadenomlar hormona duyarlıdır, bu nedenle gebelik ve laktasyon sırasında artmış hormon seviyelerine bağlı olarak büyüyebilir, daha önce fark edilmeyen bir lezyonun tespitiyle sonuçlanabilir.[199] Ultrason görünümü, gebe olmayan bir kadındaki fibroadenomla aynı olarak hipoekoik ve iyi tanımlanmış bir kitledir ancak çevresindeki izoekoik glandüler dokunun proliferasyonu nedeniyle daha az belirgin olabilir. Bazen hızlı büyümeye bağlı kistik boşluklar ve artmış vaskülarite gibi kompleks özelliklere sahip olabilir. Bu lezyonlar spontan infarktüs geçirebilir. Heterojen, sınırları belli olmayan, şüpheli görüntüleme bulguları ile sonuçlanabilir.[209] Ultrasonda tipik olarak oval, ana ekseni cilde paralel, hipoekojen, homojen, sert, mobil bir kitledir ve infarkt olması halinde ağrılı ve hareketsiz olabilir.[195, 206] Gebelikte saptanan tipik fibroadenomlar (BI-RADS 3) 1-2 ayda bir klinik ve ultrasonografi ile düzenli olarak monitörize edilebilir ya da takip ile ilişkili stresin istenmediği durumlarda biyopsi alınabilir. Atipik görünümlü fibroadenomlardan (≥ BI-RADS 4) biyopsi alınmalıdır. Eğer gebelik öncesi görüntüleme, ponksiyon ya da biyopsi sonuçları ile bilinen bir fibroadenom varsa, stabil olması halinde monitörizasyona gerek yoktur. Eğer görünümü hala benign (BI-RADS 3) ise gebelikte boyutlarının %20 büyümesi olağandır.[201] Bu hastaların klinik ve ultrason ile takibi uygundur. Belirsiz, boyutlarında ciddi artış ya da morfolojik değişikliklerin görüldüğü şüpheli durumlarda biyopsi alınmalıdır. Eğer multipl fibroadenomlar mevcut ise BI-RADS 3 olarak sınıflanan lezyonlar monitörize edilebilir. Eğer istenirse en şüpheli nodüllerden biyopsi alınabilir. Fibroadenom tanısı doğrulanınca diğer nodüller monitörize edilebilir.[195] Palpabl fibroadenomlara ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılacağı zaman hücrelerin gebelikte uğradığı fizyolojik değişimler akılda tutulmalıdır.[210] Santral biyopsilerde kanama, enfeksiyon ve lakto fistül gibi komplikasyonlardan kaçınılması için dikkatli olunmalıdır.

Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans sosyal bir problemdir. Gebelikte üriner inkontinans, gebelik öncesine göre daha sık görülmektedir. Birçok hasta inkontinans semptomlarını ilk defa gebelikte yaşar. Doğumdan sonra postpartum dönemde üriner inkontinans bulguları genellikle geriler ancak bazı hastalarda persiste edebilmektedir.[211] Gebelikte en sık görülen üriner inkontinans tipi stres tipi üriner inkontinanstır ve genellikle puerperium döneminde geriler.[212] Stres tipi üriner inkontinans (SÜİ), özellikle öksürme ve hapşırma gibi fiziksel eforla istemsiz idrar kaçırma şikayetidir.[213] Literatürde yapılan çalışmaların metod ve tasarımına, üriner inkontinans tanımına ve gebelik haftasına göre değişiklik gösteren farklı SÜİ prevalansı bildirilmiştir.[214] Üriner inkontinans prevalansı gebelik haftası ile birlikte artmaktadır. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda gebeliğin başında %4-15, gebeliğin sonunda %30-40 ve postpartum dönemde %5-10 prevalans oranları bildirmiştir.[215, 216]

Yapılan çalışmalarda gebelikte SÜİ prevalansının nullipar kadınlarda %31 ve multipar kadınlarda %42 olmakla birlikte ortalama %40 olduğu bildirilmiştir.[212,217] Gebelikte üriner inkontinans insidansı hakkında literatürde farklı oranlar bildirilmiştir. Örneğin Alman popülasyonunda %26.3 olmakla birlikte İngiltere popülasyonunda %59'a varan oranlar mevcuttur.[218, 219] SÜİ gebelerde sadece idrar kaçırma değil, alt üriner sistem (hatta bazen üst üriner sistem) rahatsızlığı ve idrar yapma sırasında değişiklik hissi de yaratabilmektedir. Mikst tip üriner inkontinans ve sıkışma tipi (urgency) üriner inkontinans da gebelikteki ek etkenler nedeniyle sorun haline gelir.[212]

Gebelik sırasında görülen geçici SÜİ nedeni belirsizliğini korumaktadır. Büyümüş uterusun intraabdominal yarattığı basınç etkisi, renal, mesane ve üretral fonksiyonlarında meydana gelen anatomik değişiklikler olası nedenler arasında önerilmiştir.[220-223] Örneğin gebelik sırasında üretral uzunluk ve üretral kapanma basıncında bir artış olur.[221,224] Bu mekanizmanın kontinansa yardımcı olduğu ve mesane basıncındaki artışı kompanse ettiği düşünülmektedir. [225] Yapılan çalışmalarda SUİ şikayeti olan gebelerde daha kısa üretral uzunluk ve daha düşük üretral kapanma basıncı tespit edilmiştir.[226,227] Ayrıca, gebe kadınlarda rektus fasyasının, hamile olmayan kadınlardan alınan fasyaya göre daha az gerilme gücüne sahip olduğu bilinmektedir. Pelvisteki bağ dokusundaki değişiklikler de üriner inkontinans gelişimine katkıda bulunabilmektedir.[228] Gebelikte östrojen ve progesteron gibi hormonların artmasının da üriner inkontinansa etkisi olabileceği düşünülmektedir. Seks steroidlerinin üretral basınç ve üriner inkontinans üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Östrojen, hayvanlarda üretra düz kaslarının alfa-adrenerjik uyarımını güçlendirir ve muhtemelen kontinansa yardımcı bir etkiye sahiptir.[228,229] Gebelikte artan progesteronun östrojene baskınlığı ile beta-adrenerjik uyarım güçlenerek östrojen etkisini antagonize edebilmektedir.[228] Başka bir çalışmada ise üriner kontinansı sağlamakta relaksin hormonunun etkili olabileceği bildirilmiştir. Relaksin etki mekanizmalardan biri olarak üretranın da dahil olduğu alt üriner sistemde üretral basınç artışına neden olacak doku büyümesini stimüle etmesi ileri sürülmüştür.[225] Relaksinin epitel hücrelerine, düz kas hücrelerine ve kan damarları ile ilişkili hücrelere bağlanarak vajinal büyümeyi stimüle ettiği bildirilmiştir.[230] Önerilen diğer

mekanizmalardan biri de relaksinin mikrosirkülasyon üzerindeki vazodilatatör etki ile üretral basınç artışına yol açmasıdır.[231,232]Relaksinin ayrıca bağ dokusunun remodelizasyonu ile uterusun büyümesiyle oluşabilecek mikro rüptürleri engelleyerek mesane başı bölgesine mekanik olarak koruyucu bir etkiye sahip olabileceği önerilmiştir.[233]

Gebelikte üriner inkontinans gelişen kadınlarda prognoz genellikle iyidir. Bir çok hastada inkontinans bulguları doğumdan sonra geriler ve kaybolur.[211] Gebelik sırasında üriner inkontinans başlangıcı olan kadınların %70'inde postpartum dönemde bulgularda spontan düzelme yaşanır. Postpartum dönemde ilk 12 ay içinde prevalans %11-23'e geriler.[234-236] Bununla birlikte, gebelik sırasında inkontinans şikayeti olan kadınlar olmayanlarla karşılaştırıldığında postpartum dönemde üriner inkontinans semptomları açısından artmış riske sahiptir.[206, 235, 237] Ayrıca gebelikten önce var olan bir inkontinans öyküsü mevcut ise postpartum dönemde inkontinansın devam etme olasılığı önemli ölçüde artmaktadır.[238, 239] Gebelik ve doğum, önceden var olan inkontinansı iyileştirmediği düşünüldüğünde bu zaten beklenen bir durumdur.[201]

Yapılan çalışmalarda vajinal doğumun özellikle SÜİ olmakla birlikte pelvik taban deformiteleri için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. 15 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde sezeryan doğum ile kıyaslandığında vajinal doğum sonrası SÜİ görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (düzeltilmiş OR 1.85, %95 CI 1.56-2.19, risk farkı %8.2).[240] Uzun dönem SÜİ riskinin vajinal doğum sonrasında yaklaşık iki kat arttığı ve en fazla etkinin genç hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca sıkışma tipi üriner inkontinans riskinin de yaklaşık %3 oranında arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise ikiz gebeliklerde planlı vajinal doğumlar ile planlı sezaryen doğumlar karşılaştırılmış, doğumdan iki yıl sonra SÜİ riskinin vajinal doğumu takiben daha yüksek olduğu saptanmıştır (%12'ye karşı %8[241] Ayrıca vakum yardımcı vajinal doğumda bir risk artışı saptanmaz iken forseps yardımcı vajinal doğum ile SÜİ ve pelvik organ prolapsus riskinin arttığı bildirilmiştir.[242, 243] 26 çalışmayı kapsayan sistematik bir derlemede de vajinal doğumda epizyotomi açılmasının pelvik taban disfonksiyonunu engellediğine dair bir kanıt olmadığı bildirilmiştir.[244]

Gebelik ve doğum, pelvik taban disfonksiyonu için risk artışı ile ilişkilidir. Özellikle stres tipi üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusu vajinal doğum sonrasında daha sık görülmektedir. Gebelik ve doğum sırasında olası kompresyon, gerilme, kas, sinir ya da bağ dokusunun yırtılması gibi nedenler, kadınlarda pelvik taban hasarına yol açabilir. Gebelikte yapılan pelvik taban kas egzersizleri ile öyküsü olmayan hastalarda üriner inkontinansın kısa dönem risklerinde azalma görülmekle birlikte uzun dönemli faydaları hakkında bilgi sahip olmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.[201]

Vulva ve Vajinanın Benign Hastalıkları

Vulvar ve vajinal cilt lezyonları, ekstagenital bölgeyi de etkileyebilen çeşitli inflamatuar durumları içerir. Kaşıntı ve ağrı en sık görülen semptomlardan ikisidir.[245] Vulvovajinal semptomlar genellikle kroniktir ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Gebelik hastaları dermatozlara

karşı savunmasız hale getirebilen çeşitli endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikler ile karakterizedir. Spesifik dermatozlar, cilt enfeksiyonları, otoimmün cilt hastalıkları ve enflamatuar cilt sorunları gebelikte ortaya çıkabilir. Fizyolojik olarak hücresel bağışıklığın azalması ile kandidiyazis ve herpes simpleks gibi bazı enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti artabilir.[246] Cilt değişiklikleri gebelik sırasında oldukça yaygındır. Patolojik ya da fizyolojik olabilir. Fizyolojik değişiklikler geçici olarak ortaya çıkar ve genellikle hormon bağımlıdır. Bunlardan en sık görülen gebelikte artmış kan akımına bağlı olarak serviks, vajina ve labialarda ortaya çıkan ve Chadwick bulgusu denilen renk değişimidir. Gebeliğin ilk 6-8.haftaları kadar erken bir dönemde ortaya çıkabilir ve gebeliğin erken bulgularından biridir.[247] Patolojik cilt değişiklikleri önceden var olan dermatolojik sorunların alevlenmesine bağlı veya gebeliğe özgü dermatozlar olabilir.[248,249] Bu patolojik cilt değişiklikleri hem fiziksel hem psikolojik iyilik halini etkileyebilir. Bazılarının gebelik sonuçları üzerinde de etkisi vardır.[250]

Gebelik Dermatozları

Gebelik dermatozları, sadece gebelik sırasında ve/veya postpartum dönemde ortaya çıkan heterojen, pruritik, inflamatuar dermatoz grubudur.[249] Gebelikte pruritus, rastlantısal olarak ortaya çıkan yaygın inflamasyon, enfeksiyon veya enfestasyon (örn., alerjik kontakt dermatit, pityriasis rosea, uyuz) ile ilişkili olmasına rağmen, gebelikteki dermatozlarının önemli bir belirtisidir.[251] Ambros-Rudolph ve ark. gebelik dermatozlarını gebeliğin atopik erüpsiyonu, pemfigoid gestasyones, gebeliğin polimorfik erüpsiyonu ve gebeliğin intrahapatik kolestazı sınıflandırımışlardır.[252]

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu (GAE), gebelik dermatozlarının en yaygın olanıdır ve tüm vakaların %50'sinden daha fazlasını oluşturur.[252] Atopik yatkınlığı olan hastalarda egzamatöz veya papüler erüpsiyon olarak ortaya çıkan pruritik bir gebelik bozukluğudur. Erken gebelikte başlar, vakaların ¾'ü üçüncü trimester öncesi ortaya çıkar ve sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimi gösterir.[251] Kesin insidansı bilinmemekle birlikte bireyde veya ailesinde atopi öyküsü ile ilişkili bir durumdur.[252, 253] Gebelik ile ilişkili immünolojik değişikliklerle tetiklendiği düşünülmektedir. Th1 sitokin üretiminin azalıp ve Th2 sitokin üretiminin artmasının egzama gelişimine katkısı olabileceği düşünülmektedir.[252, 254] Çünkü Th2 atopi ile ilişkili bir cevaptır. GAE, gebelikte egzama, gebeliğin kaşıntısı ve gebeliğin pruritik folikülitini içeren bir terimdir.[252] Bu grupta sınıflandırılan sorunlar ile fetus arasında olumsuz bir ilişki saptanmamıştır.[255]

Egzama, tüm vakaların neredeyse yarısını oluşturan gebeliğin en yaygın dermatozudur.[252, 253] Hastaların %20-40'ında egzama öyküsü olduğu ve geri kalanı gebelikte ilk kez semptom geliştirdiği düşünülmektedir.[252, 253] Egzamanın gebelikten etkilendiği düşünülmektedir. Egzeması olan gebelerin %25'inde iyileşme ve %50'den fazlasında kötüleşme görülebileceği bildirilmiştir.[156] Egzamanın gebeliğin herhangi bir döneminde kötüleşebileceği ancak biraz daha sık olarak bu kötüleşmenin 2. trimesterde görüldüğü bildirilmiştir.[253,256] Vakaların yaklaşık %10'u postpartum dönemde alevlenmektedir. Egzemanın gebelik sonuçlarını (abort, doğum defektleri, erken do-

ğum) olumsuz etkilediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.[257] Ancak herpes simpleks virüsüne bağlı sekonder olarak egzema herpetikum olarak adlandırılan cilt enfeksiyonu gelişebilmektedir. Egzema herpetikum ile intrauterin enfeksiyon arasında bir ilişki bildirilmemiş olmasına rağmen herpes simpleks virüsünün abortus, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[258] Yenidoğanda egzama gelişme olasılığı hem genetik hem çevresel faktörlere bağlıdır.

Gebelik prurigosu, diğer adıyla P-tipi GAE, daha az sıklıkla rastlanan bir GAE olmakla birlikte ekstremite ve gövdenin ekstansör yüzlerinde eritematöz nodül ve papüller ile prezente olur.[253, 259, 260] Genellikle erüpsiyonlar postpartum dönemde hızla iyileşir. Eski adıyla gebeliğin pruritik foliküliti, GAE'nin foliküler papülopüstüler erüpsiyon ile prezente olmasıdır. Genellikle abdomenden başlamasına rağmen vücudun birçok yerine yayılıp generalize olabilmektedir.[253, 261] Erüpsiyonlar genellikle doğumdan iki hafta sonra ortadan kaybolur. Laboratuvar testleri genellikle gerekmez ancak hastaların yaklaşık %70'inde artmış serum immunoglobulin E (IgE) bulunmaktadır.[252] Eğer hasta folikülit ile prezente oluyorsa bakteri veya kandida ekartasyonu için püstül kültüre gönderilmelidir. GAE'nin ayırıcı tanısında gebelikle ilişkili olmayan spongiotik dermatitler (örn. alerjik kontakt dermatit, pityriasis rosea, makülopapüler ilaç erüpsiyonu), polimorf gebelik erüpsiyonu ve pemfigoid gestasyonların erken dönemi mevcuttur. Tedavinin amacı semptomları azaltmaktır. GAE'nin fetus üzerinde olumsuz bir etkisi saptanmamıştır.[253] GAE'ler bir sonraki gebelikte tekrar edebilme riskini sahiptir.[259, 260]

Gebeliğin püstüler psöriazisi (GPP), eski adıyla impetigo herpetiformis, nadir görülen generalize püstüler psöriazisin gebelikte görülen ya da gebelikte tetiklenen bir formudur.[261] Genellikle son trimesterde görülmekle birlikte daha erken dönemde ya da postpartum dönemde de görülebilmektedir. Simetrik eritematöz plaklar daha sonra kabuklanır. Püstüller tipik olarak sterildir.[251] Erüpsiyonlar fleksuralarda başlayarak merkez doğru yayılır. Pruritus genellikle görülmez. Onun yerine ateş, bulantı, kusma, diyare ve tetani gibi sistemik belirtiler görülür.[262] Fetus için olumsuz risk artışı ile ilişkili olmasından ötürü tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Ultrasonografi ile fetal büyümenin, nonstress test (NST) ya da biyofizik profil ile fetal iyilik halinin değerlendirilmesi gereklidir. Gebelerde gelişebilecek hipokalsemi düzeltilmeli ve sıvı elektrolit balansı sağlanmalıdır. Bazı hastalarda belirtilerden ötürü veya fetal güvenlik açısından erken doğum gerekmektedir.[263, 264] Postpartum dönemde GPP hızla iyileşme gösterir. Plasental yetmezliğe bağlı abortus, fetal gelişme geriliği ve ölü doğum gibi ciddi sekeller görülebilmektedir.[265, 266]

Yardımcı Üreme Yöntemleri

Günümüzde çiftlerin %10-15'inin, 12 ay korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik olmaması olarak tanımlanan infertilite sorunu yaşadığı tahmin edilmektedir.[267] Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), infertilite tedavisinde kullanılır. Gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %1-5'i YÜT sayesinde olmaktadır ve ülkelerin sağlık sistemleri sayesinde hastaların infertilite tedavisine erişimi

sağlandıkça bu oranın daha da artması beklenmektedir.[268] In vitro fertilizasyon (IVF) sonrasında ilk doğum 1978 yılında gerçekleşmiştir.[269] O zamandan beri dünyada yaklaşık 7 milyon gebeliğin IVF sayesinde gerçekleştiği tahmin edilmektedir.[270] YÜT olarak bilinen bu yöntemler içerisinde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GIFT) ve zigot intrafallopian transfer (ZIFT) bulunmaktadır. Deneyim arttıkça hem YÜT başarı oranları hem de YÜT endikasyonları artmıştır. Gebelik sonuçları ile ilgili de şüphelerin de artışı buna eşlik etmiştir. Yapılan çalışmalarda genellikle kısa ve uzun dönem sonuçları güven vericidir.[271, 272] Bununla birlikte yine de farklı obstetrik sonuçlarda YÜT'ün olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirildiği de literatürde bildirilmektedir.

IVF ile konsepsiyon bazı obstetrik ve perinatal komplikasyonların insidansını arttırabilmektedir. Bunların çoğunluğu çoğul gebelikle ilişkilidir.[273] YÜT çoğul gebelik için artmış bir riske sahiptir. [274] Çoğul gebelik ile erken doğum, preeklampsi ve diğer gebelik kompilkasyonları gibi artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ilişkisi bildirilmiştir.[275] Literatürde YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerde bu risklerin daha da arttığını bildiren yayınlar mevcuttur.[276] Ayrıca YÜT kullanılması ile monozigot ikiz gebelik riski de ilişkilendirilmiştir, bu da ek olarak gelişim anomalileri ve ikizden ikize transfüzyon sendromu riskini ortaya çıkarmaktadır.[277]

IVF ile gerçekleşen tekil gebeliklerin de komplikasyon insidansında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[278] Olumsuz sonuçların kesin nedenleri bilinmemekle birlikte potansiyel nedenler arasında maternal ve paternal özellikler, altta yatan subfertilite ve infertilite nedenleri, kültür ortamı, kriyoprezervasyon, prenatal genetik tanı, kaybolan ikizler bulunabilmektedir. Ek olarak IVF tedavisi gören kadınların daha ileri yaşlarda olması ile birlikte gebelik komplikasyonları da artmaktadır. [279]

Hem doğal yollardan gebe kalan hastalarda hem YÜT ile gebeliklerde erken spontan gebelik kayıpları yaygındır ve oranları benzerdir.[280] IVF ile meydana gelen gebeliklerde seri ultrasonografi değerlendirilmesi yapılan çalışmalarda en az bir gestasyonun kaybı tekil gebeliklerde yaklaşık %25, ikiz gebeliklerde %35 ve üçüz gebeliklerde %55 oranında saptanmıştır.[280,281] İkinci trimester kayıplarının YÜT ile etkilenmediği bildirilmiştir.[279] YÜT ile oluşan tekil gebeliklerde kötü obstetrik sonuçların daha yüksek olmasının nedeni olarak tekil gebeliklerin yüksek oranda kaybolan ikiz veya üçüz sendromu sonucunda ortaya çıkması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.[282,283] SART verilerinde erken ultrasonografi değerlendirilmesinde, tek kalp atımı saptanan gebeliklerle karşılaştırıldığında, kalp atışlarında kayıp izlenen gebeliklerde artmış erken doğum ve gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı riski olduğu belirtilmiştir.[282]

Siklusların yaklaşık %0.7'si ektopik gebelik ile sonuçlanmaktadır.[284] YÜT gebeliklerinde ektopik gebelik riski, işlemin türüne (örn. zigot intrafallopian transfer ile daha yüksek) ve hastaya (örn. tubal faktör infertilitesi olanlarda daha yüksek) göre değişir. Yapılan bir çalışmada standart IVF ve transservikal embriyo transferi sonrası %2.2 oranında ektopik gebelik görülürken, ZIFT kullanıldığında bu oran %3.6, donör oosit veya gestasyonel taşıyıcı annelerde ise spontan gebeliklere benzer şekilde %0.9 olarak izlenmiştir.[285] Heterotopik gebelik, YÜT gebeliklerinde

spontan gebeliklere göre çok daha yaygındır (1/100'e karşı 1/30 000). Bu artış, birden çok embriyonun transferine bağlı olarak IVF ile görülen çoğul gebeliklerdeki dramatik artışı da yansıtmaktadır.[279]

YÜT sonrası oluşan tekil gebelikleri inceleyen çalışmalarda, yaş, parite ve çoğul gebeliklere göre sonuçlar düzeltildikten sonra bile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir. [286-289] 15 çalışmayı içeren bir meta-anallizde annenin yaşı ve paritesi düzeltilerek 12,283 YÜT ile oluşan tekil gebelik ile 1.9 milyon spontan tekil gebelik karşılaştırılmış, IVF gebeliklerinde daha yüksek oranda perinatal mortalite, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, çok düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) görülmüştür.[290] YÜT ile oluşan tekil gebelikler ayrıca plasenta previa, plasenta dekolmanı, vasa previa, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve sezaryen doğum gibi artmış gebelik komplikasyonları riski ile ilişkilendirilmiştir. [290-294] Yine spontan gebeliklere göre YÜT ile oluşan gebeliklerde ölü doğumun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16.2/1000'e karşı 2.3/1000).[295] Ölü doğum ve perinatal mortalitenin, kısmen yukarda belirtilen obstetrik komplikasyonlara, düşük doğum ağırlığına ve çoğul gebeliklere bağlı olarak dört katına kadar artabildiği bildirilmiştir. [290, 296] Bunun yanında donmuş embriyo transferinin plasenta previa ve plasenta dekolmanı için azalmış risk ile ilişkili olduğunu öneren çalışmalar da mevcuttur. İmplantasyon sırasındaki endometrial çevrenin bu komplikasyonların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.[297]

IVF gebeliklerinde, şiddetli maternal morbidite riski artabilmektedir. [298] Maternal yaş ve çoğul gebelik dahil olmak üzere birçok faktörün kontrol edildiği bir kohort çalışmasında IVF gebelikler, spontan gebeliklere kıyasla yaklaşık %40 artmış ciddi maternal morbidite riski ile ilişkilendirilmiştir. Postpartum kanama, yoğun bakım ünitesine yatış ve sepsis ciddi morbiditenin en yaygın göstergeleri olarak belirtilmiştir. Şiddetli maternal morbidite mutlak riski düşük saptanmıştır (30.8 [IVF] 'ye karşı 1000 doğumda 22.2 [spontan]). [299] Ovülasyon indüksiyonu veya intrauterin inseminasyon (İUİ) gibi daha az invaziv tedavilerin, artmış morbidite veya mortalite riski ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. 2016'da Massachusetts'te yapılan bir metaanalizde şiddetli maternal morbiditenin en sık göstergesinin kan transfüzyonu olduğu, subfertil popülasyonla bile kıyaslandığında YÜT ile gebe kalan hastaların şiddetli maternal morbidite riskinin arttığı belirtilmiştir.[300]

45 kohort çalışmasının değerlendirildiği bir sistematik derlemede YÜT ile doğan çocuklarda doğum defekti riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (rölatif risk [RR] 1.32; %95 CI, 1.24–1.42) (321). Doğum defektlerinin YÜT ile artmış risk ilişkisinin nedeni YÜT prosedürleri sırasında oosit ve embriyonun manipülasyonu ya da stimülasyon ile ilgili faktörler olabilmekle birlikte YÜT tedavisi olan hastaların kendi sağlık sorunları ya da altta yatan infertilite sebeplerinin de olabileceği belirtilmiştir.[273]

YÜT ile doğan çocukların uzun dönem sonuçlarına bakıldığında genellikle sonuçlar güven vericidir. 1982 ve 1993 yılları arasında YÜT ile doğan 16-17 yaşlarında 253 adölesanın eşleştirilmiş olgu kontrol çalışmasında iki grup arasında genel sağlık, mental sağlık ve bilişsel

yetenekler arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir.[302] Literatür çelişkili olmakla birlikte olumsuz nörogelişimsel sonuçların arttığına dair bilgiler mevcuttur.[303-306] Ancak kesin bilgi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Norveç'te yapılan bir çalışmada YÜT ile doğanlarda astım riskinin %20 arttığı bildirilmiştir ancak bu ilişki nedenselliği yansıtmamakla birlikte biyolojik mekanizmalar bilinmemektedir.[307] Uzun dönem sonuçları incelendiğinde çoğul gebeliklerde ve prematüriteden kaynaklanan potansiyel risklerin ayırt edilmesi oldukça önemlidir.[273]

YÜT kullanılmasıyla dünya genelinde birçok infertil çift için çocuk sahibi olmak mümkün olmuştur. Ancak YÜT ve ovulasyon indüksiyonu ile ilişkili perinatal riskler mevcuttur. Hastalar YÜT ile ilişkili artmış çoğul gebelik, konjenital anomali, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve bu sonuçlarla ilişkili komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Obstetrik komplikasyonların temel nedeninin çoğul gebelik olduğu akılda tutulmalıdır. İnfertil hastalarda YÜT sayesinde elde edilen tekil gebelikler de artmış olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Bununla birlikte YÜT ile gebe kalan infertil çiftlerin tekil gebelikler ile kendiliğinden gebeliğe ulaşan subfertil çiftlere kıyasla olumsuz sonuçlar için daha yüksek risk altında değildir, bu da YÜT tedavisine bakılmaksızın subfertilite ve infertilitenin sonuçlar üzerinde bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.[279] En iyi sonuçları elde etmek için YÜT öncesi kadın doğum uzmanları ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından kapsamlı bir tıbbi değerlendirme tamamlamalı ve annenin sağlık koşulları dikkatle incelenmelidir. Ayrıca YÜT ile tek bir gebelik elde etmek için her uygun çabayı göstermelidir. Ülkemizde çoğul gebelik oranlarının azaltılması için 6 Mart 2010 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanan 'Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik' esasına göre YÜT tedavisi alacak hastalara 35 yaşına kadar birinci ve ikinci uygulamalarında tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilmektedir.[308]

Kaynaklar

1. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı (2018) Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Ankara
2. US Department of Health and Human Services (2006) 2004 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National summary and Fertility Clinic Reports
3. Wiesenfeld HC, Cates W (2008) Sexually Transmitted Diseases and Infertility. In: Holmes KKSP, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH, editors. Sexually Transmitted Diseases Vol. 4. McGraw Hill, pp. 1511–29.
4. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF (2017) Sexually transmitted diseases and infertility. Am J Obstet Gynecol, 216:1-9
5. Ross JDC (2014) Pelvic inflammatory disease. Medicine, 42:333–7.
6. den Heijer CDJ, Hoebe CJPA, Driessen JHM et al (2019) Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. Clin Infect Dis, 69:1517-1525
7. Workowski KA, Bolan GA (2015) Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep, 64(RR-03):1-137.
8. Jones CA (2009) Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options. Drugs, 69:421-434.
9. Whitley RJ (1988) Neonatal herpes simplex virus infections. Clin Perinatol, 15: 903-16
10. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al (2003) Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA, 289:203–9.
11. Gail J, Demmler H (2019) Neonatal herpes simplex virus infection: Clinical features and diagnosis. UptoDate
12. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı (2018), Ankara
13. LeFevre ML (2014) USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. Ann Intern Med, 161:902–10.
14. CDC (2014) Sexually transmitted disease surveillance 2013. Atlanta: US Department of Health and Human Services
15. Robertson J, Ward M, Conway D, Caul E (1987) Chlamydial and gonococcal antibodies in sera of infertile women with tubal obstruction. J Clin Path, 40:377–83.
16. World Health Organization Task force on the prevention and management of infertility (1995) Tubal infertility: Serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. Sex Transm Dis, 22:71–7.
17. Alexander ER (1998) Gonorrhea in the newborn. Ann N Y Acad Sci, 549:180.
18. Elliott B, Brunham RC, Laga M, et al (1990) Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. J Infect Dis, 161:531.
19. Das Neves J, Pinto E, Teixeira B et al (2008) Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. Drugs, 68:1787–802.
20. Eschenbach DA (2004) Chronic vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med, 351:851–2.
21. Nancy Malla (2012) Sexually Transmitted Infections. BoD- Books on Demand
22. Daftary SS, Desai SV, Shah MV, Daftary SN (1980) Oral thrush in the new-born. Indian Pediatr, 17:287
23. Gavin Young G, Jewell D (2001) Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy.Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 23 October
24. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C et al.(2012) Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal out-

come in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med, 25:64–7.

25. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, et al.(2010) Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. J Infect Dis, 202:1907–15.
26. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP et al (2005) National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? Am J Obstet Gynecol, 192:470
27. Hauth JC, Macpherson C, Carey JC et al (2003) Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. Am J Obstet Gynecol, 188:831
28. Silver HM, Sperling RS, St.Clair PJ, Gibbs RS (1989)Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection.Am J Obstet Gynecol, 161:808-812
29. MacDermott RI(1995) Bacterial vaginosis. Br J Obstet Gynaecol, 102:92.
30. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al.(1995) Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 172(2 Pt 1):525–9.
31. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, et al.(2013) Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 1:CD000262.
32. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E et al.(2013) Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. Sex Trans Dis, 40(3):187–93.
33. Reighard SD, Sweet RL, Vicetti MC et al.(2011) Endometrial leukocyte subpopulations associated with Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis genital tract infection. Am J Obstet Gynecol, 205:324, e1–7.
34. Mann JR, McDermott S, Gill T. (2010) Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. J Matern Fetal Neonatal Med, 23:563–8
35. Trintis J, Epie N, Boss R, et al.(2010) Neonatal Trichomonas vaginalis infection: a case report and review of literature. Int J STD AIDS, 21:606–7.
36. Gumbo FZ, Duri K, Kandawasvika GQ, et al.(2010) Risk factors of HIV vertical transmission in a cohort of women under a PMTCT program at three peri-urban clinics in a resource-poor setting. J Perinatol, 30:717–23.
37. Cassell GH, Waites KB, Watson HL et al. (2015) Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns, Clin Microbiol Rev, 6: 69-87
38. Wang EE, Matlow AG, Ohlsson A, Nelson SC (1993) Ureaplasma urealyticum infections in the perinatal period, Clin Perinatol, 24: 91-105
39. Cassell GH, Waites KB, H. L. Watson HL et al (1993) Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. Clin. Microbiol. Rev, 6:69-87
40. Yoon BH, Chang JW, Romero R (2013) Isolation of Ureaplasma urealyticum from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor, Obstet Gynecol, 92: 77-82
41. Tantengco OAG, Yanagihara I (2019) Current understanding and treatment of intra□amniotic infection with Ureaplasma spp. J Obstet Gynaecol Res, 45: 1796-1808
42. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. (2010) Incidence, duration, and reappearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19:1585–94.
43. International Agency for Research on Cancer I (2008) Human Papilloma Virus. IARC Monograph, 100B
44. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al.(2014) Human papillomavirus vaccination: recommendations of the

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR RecommRep, 63

45. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al.(2003) Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol, 101:645–52.
46. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, et al. (2016) Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. Obstet Gynecol, 127:233–40
47. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al (2016) Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ, 354:i3633
48. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, et al. (2019) HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. Wellcome Open Res, 4:48.
49. Chen J, Gopala K, Akarsh PK, Struyf F, Rosillon D. (2020) Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine. Open Forum Infect Dis, 6(12): doi:10.1093/ofid/ofz486
50. Arnold SR, Ford-Jones EL (2000) Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. Paediatr Child Health, 5:463-469
51. Ingraham NR (1950). The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol, Suppl. 24:60-87
52. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al (1990) The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol, 75:375–80.
53. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al.(1999) Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol, 93:5–8.
54. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM et al (2002) Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clinical Infectious Diseases, 35: S200–S209
55. Azziz, R, Carmina, E, Chen, Z.(2016) Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers, 2: 16057.
56. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 19: 41–47.
57. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W. (2015) American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 2. Endocr Pract, 21: 1415–1426.
58. Homburg R (2008) Polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 22: 261–274.
59. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL.(2001) The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 86: 5925–5933.
60. Fauser BC, Tarlatzis BC, Reber RW et al (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil. Steril, 97:28–38.
61. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH (2008) Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. Obstet Gynecol Surv, 63 :39-48
62. Homburg R. (2006) Pregnancy complications in PCOS. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 20: 281-292
63. Stefano P, de Wilde MA, Falbo A et al (2015) Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome, Human Reproduction Update, 21: 575–592
64. Li Z, Huang H. (2008) Epigenetic abnormality: a possible mechanism underlying the fetal origin of polycystic ovary

syndrome. Med Hypotheses, 70:638-642.

65. Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. (2013) Pregnancy in polycystic ovary syndrome. Indian J Endocrinol Metab, 17:37-43.
66. Qin JZ, Pang LH, Li MJ (2013) Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol,11:56.
67. Joham AE, Palomba S, Hart R.(2016) Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy. Semin Reprod Med, 34: 93–101.
68. Wax JR.(2009) Risks and management of obesity in pregnancy: current controversies.Curr Op Obstet Gynecol 21:117-123.
69. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. (1997) Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. J Reprod Med, 42:501–5.
70. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG et al (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update, 12(6):673-683.
71. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D.(2011) Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol,204:558.e1–558.e6.
72. Roos N, Kieler H, Sahlin L et al (2011) Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population-based cohort study. Br Med J, 343:d6309.
73. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO et al (2014) Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. BJOG, 121:575–581
74. Sir-Petermann T, Hitchsfeld C, Maliqueo M et al (2005) Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod, 20:2122–6.
75. Balen, AH, Morley, LC, Misso, M.(2016) The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update, 22: 687–708.
76. Hart, R, Doherty, DA.(2015) The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. J Clin Endocrinol Metab, 100: 911–919.
77. Sterling L, Liu J, Okun N.(2016) Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril, 105: 791–797.e2.
78. Stassek J, Ohnolz F, Hanusch Y, et al. Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS]). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(11):1153-1160. doi:10.1055/s-0035-1558186
79. Chaput JP, St-Onge MP (2014) Increased food intake by insufficient sleep in humans: are we jumping the gun on the hormonal explanation? Front Endocrinol (Lausanne) 5:116.
80. Helena JT, Marie LM, Michael FC et al (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 33: 1602–1618.
81. T Sha, X Wang, W Cheng, Y Yan. (2019) A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. Reprod Biomed Online
82. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R et al (2004) Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. Hum Reprod, 19(8):1734-40.
83. Vanky E et al.(2010) Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A

Randomized, Controlled Multicenter Study, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95: E448–E455

84. Lovvik TS, Carlsen SM, Salvesen O et al. (2019) Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, (published online Feb 18.)
85. Giudice LC (2010) Endometriosis. N Engl J Med, 362:2389–2398.
86. Snesky TE, Liu DT.(1980) Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. Int J Gynaecol Obstet, 17: 573–76.
87. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al (2007) Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. Cochrane Database Syst. Rev. 3
88. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S et al (2006) Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev, 1:CD004635
89. May K, Becker CM (2008) Endometriosis and angiogenesis. Minerva Ginecol, 60:245–254
90. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA et al (2014) Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 44:261–278.
91. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M et al (2015) Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. Arch Gynecol Obstet, 291:917–932.
92. Lockwood CJ, Krikun G, Caze R et al (2008)Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. Ann N Y Acad Sci,1127:67–72.
93. Stephansson O, Kieler H, Granath F et al (2009) Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. Hum Reprod,24:2341–7.
94. Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, et al.(2007) Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. Hum Reprod, 22:1725–9.
95. Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH et al.(2009) Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. Hum Reprod, 24:2348–52
96. Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C (2012) Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. Fertil Steril, 98:36–40.
97. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST (2003) Obstetric outcome in women with endometriosis—a matched case-control study. Gynecol Obstet Invest, 56:207–12.
98. Fernando S, Breheny S, Jaques AM et al (2009) Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. Fertil Steril, 91:325–330
99. Aris A (2014) A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. Gynecol Endocrinol, 30:34
100. Healy DL, Breheny S, Halliday J et al (2010)Prevalence and risk factors for obstetrics haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod, 25:265–274.
101. Kuivasaari-Pirinen P, Raatikainen K, Hippeläinen M et al (2012) Heinonen S. Adverse outcomes of IVF/ICSI pregnancies vary depending on aetiology of infertility. ISRN Obstet Gynecol 2012;2012:451915.
102. Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A et al.(2013) Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. Gynecol Endocrinol, 29:113–115.
103. Lin H, Leng JH, Liu JT, Lang JH (2015) Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. Chin Med J, 128:455–458

104.Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S (2005) Obstetric outcome in women with subfertility. BJOG,112: 632–637

105.Stern JE, Luke B, Tobias M et al (2015) Adverse pregnancy and birth outcome associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril, 103:1438–1445.

106.Petresin J, Wolf J, Emir S et al (2016) Endometriosis-associated Maternal Pregnancy Complications - Case Report and Literature Review. Geburtshilfe Frauenheilkd, 76:902-905

107.Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T et al (2010) Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, Shimizu H, Kimura T. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. Fertil Steril, 94:78–84.

108.Umberto Leone Roberti Maggiore, Simone Ferrero et al (2016) A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes, Human Reproduction Update, 22: 70–103

109.Van De Putte I, Campo R, Gordts S, Brosens I (1999) Uterine rupture following laparoscopic resection of rectovaginal endometriosis: a new risk factor? Br J Obstet Gynaecol,106:608–609.

110.Granese R (2010) Acute abdomen in pregnancy with endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand, 89:844–845.

111.Donna A, Bosi D, Sommariva F (1967) Rupture of the endometriosis uterus in pregnancy Cancro, 20:400–410.

112.Kawabara H, Yazaki H, Hosobe S (1962) Endometriosis of the uterine wall and spontaneous rupture of the pregnant uterus. Jpn J Med Sci Biol, 48:177–180.

113.Fettback PB, Pereira RM, Domingues TS et al.(2015) Uterine rupture before the onset of labor following extensive resection of deeply infiltrating endometriosis with myometrial invasion. Int J Gynaecol Obstet, 129:268–270.

114.Otsubo Y, Nishida M, Arai Y et al (2015)Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 56:88-91

115.Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E (2007) Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. Obstet Gynecol Surv, 62:461–470

116.Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P (2006) Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. Fertil Steril,86:298–303.

117.Dueholm M. (2017) Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. Acta Obstet Gynecol Scand, 96: 715–726

118.Tamura H, Kishi H, Kitade M, et al.(2017) Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. Reprod Med Biol, 16(4):330-336.

119.Joanne H, et al.(2019) Reproductive, Obstetric, and Perinatal Outcomes of Women With Adenomyosis and Endometriosis: a Systematic Review and Meta-analysis. Human Reproduction Update, 25:592-632.

120.Takashi H et al. (2019) Adverse Obstetrical Outcomes for Women With Endometriosis and Adenomyosis: a Large Cohort of the Japan Environment and Children's Study. PloS 14:e0220256.

121.Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, et al (2003) High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol, 188:100–107.

122.Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J (2010) Contemporary management of fibroids in pregnancy. Rev Obstet Gynecol, 3:20-27.

123.Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al.(2011) FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet, 113:3–13.

124.Katz VL, Dotters DJ, Droegemueller W (1989) Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. Obstet Gynecol, 73:593–596.

125.Lam SJ, Best S, Kumar S (2014) The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol,

211:395.e1.

126.Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, et al. (2001) Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. J Clin Ultrasound, 29:261–264.

127.Wallach EE, Vu KK (1995) Myomata uteri and infertility. Obstet Gynecol Clin North Am, 22:791.

128.Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ et al (2017) Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol, 130:1065.

129.Winer-Muram HT, Muram D, Gillieson MS (1984) Uterine myomas in pregnancy. J Can Assoc Radiol, 35:168–170

130.Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY (2008) Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. Am J Obstet Gynecol, 198:357–366.

131.Shavell VI, Thakur M, Sawant A et al (2012) Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. Fertil Steril, 97:107

132.Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM (2000) Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstet Gynecol, 95:764

133.Burton CA, Grimes DA, March CM (1989) Surgical management of leiomyomata during pregnancy. Obstet Gynecol,74:707–709.

134.Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS et al (2010) Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol, 116:1056.

135.Roberts WE, Fulp KS, Morrison JC, Martin JN (1999) The impact of leiomyomas on pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 39:43.

136.Zhao R, Wang X, Zou L et al (2017) Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: A multicenter survey involving 112,403 deliveries. PLoS One, 12:e0187821

137.Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF (2006) Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. Obstet Gynecol, 107:376–382.

138.Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS et al (2010) Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol, 116:1056.

139.Banas T, Klimek M, Fugiel A, Skotniczny K (2005) Spontaneous uterine rupture at 35 weeks' gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress. J Obstet Gynaecol Res, 31:527–530.

140.Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G (2006) Pregnancy□related changes in the size of uterine leiomyomas. J Reprod Med, 51:671–4.

141.Hammoud AO, Asaad R, Berman J et al (2006) Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? J Minim Invasive Gynecol, 13:386–90.

142.Brady PC, Simpson LL, Lewin SN et al.(2013) Safety of conservative management of ovarian masses during pregnancy. J Reprod Med, 58:377-82.

143.Aggarwal P, Kehoe S (2011) Ovarian tumours in pregnancy: A literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 155:119–24

144.Sunoo CS, Terada KY, Kamemoto LE, Hale RW (1990) Adnexal masses in pregnancy: occurrence by ethnic group. Obstet Gynecol, 75:38-40

145.Knudsen UB, Tabor A, Mosgaard B et al (2004) Management of ovarian cysts. Acta Obstet Gynecol Scand, 83:1012–21.

146.Yen CF, Lin SL, Murk W et al (2009) Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. Fertil Steril, 91:1895–902.

147.Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E (2009) Adnexal masses in pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 52:570–85.

148.Delvigne A, Rozenberg S (2002) Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update, 8:559–77.

149.Yacobozzi M, Nguyen D, Rakita D (2012) Adnexal masses in pregnancy. Semin Ultrasound CT MR,33:55–64.

150.Glanc P, Salem S, Farine D (2008) Adnexal masses in the pregnant patient: a diagnostic and management challenge. Ultrasound Q, 24: 225–40.

151.Fernandez H, Gervaise A (2004) Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. Hum Reprod Update, 10:503–13.

152.Sherer DM, Schwartz BM, Abulafia O. (1999) Management of pelvic abscess during pregnancy: a case and review of the literature. Obstet Gynecol Survey, 54(10): 655-662.

153.DeSantis RA, Lockrow EG. (1999) Appendectomy during pregnancy: a survey of two army medical activities. Mil Med,164:671–4.

154.Patel MD (2006) Practical approach to the adnexal mass. Radiol Clin North Am, 44:879–899

155.Levine D, Brown DL, Andreotti RF et al. (2010) Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology,256: 943-54.

156.Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S et al (2010) Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol,35:730–740.

157.Foulk RA, Martin MC, Jerkins GL, Laros RK.(1997) Hyperreactio luteinalis differentiated from severe ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneously conceived pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 176:1300–2.

158.Choi JR, Levine D, Finberg H (2000), Luteoma of pregnancy: sonographic findings in two cases.. Journal of Ultrasound in Medicine, 19: 877-881.

159.Athey PA, Cooper NB (1985) Sonographic features of parovarian cysts. AJR Am J Roentgenol, 144: 83-6.

160.Wo□niak A, Wo□niak S. (2017) Ultrasonography of uterine leiomyomas. Prz Menopauzalny. 16(4):113-117.

161.Velcani A, Conklin P, Specht N (2010) Sonographic features of tubo-ovarian abscess mimicking an endometrioma and review of cystic adnexal masses. J Radiol Case Rep. 4(2):9-17

162.Hochsztein JG, Koenigsberg M, Green DA (1996) US case of the day. Actinomycotic pelvic abscess secondary to an IUD with involvement of the bladder, sigmoid colon, left ureter, liver, and upper abdominal wall. RadioGraphics, 16:713–7.

163.Stevens SK, Hricak H, Campos Z (1993)Teratomas versus cystic hemorrhagic adnexal lesions: differentiation with proton-selective fat-saturation MR imaging. Radiology, 186:481–488.

164.Troiano RN, McCarthy S (1994) Magnetic resonance imaging evaluation of adnexal masses. Semin Ultrasound CT MR, 15:38–48.

165.Ghonge NP, Lall C, Aggarwal B, Bhargava P (2015) The MRI whirlpool sign in the diagnosis of ovarian torsion. Radiol Case Rep, 7:731.

166.Kao HW, Wu CJ, Chung KT, Wang SR, Chen CY (2005) MR imaging of pregnancy luteoma: a case report and correlation with the clinical features. Korean J Radiol,6:44-46.

167.Lin EP, Bhatt S, Dogra VS (2008) Diagnostic clues to ectopic pregnancy. RadioGraphics 28:1661–1671

168.Tamai K, Koyama T, Togashi K. (2007) MR features of ectopic pregnancy. Eur Radiol 17:3236–3246

169.Ha HK, Jung JK, Kang SJ, et al. (1993) MR imaging in the diagnosis of rare forms of ectopic pregnancy. AJR, 160:1229–1232

170.Kataoka ML, Togashi K, Kobayashi H et al (1999) Evaluation of ectopic pregnancy by magnetic resonance imaging. Hum Reprod, 14:2644–2650

171.Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A et al (2002) Fast MR imaging in obstetrics. RadioGraphics, 22:563–580

172.Pellerito JS, Taylor KJ, Quedens-Case C, et al. (1992) Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. Radiology, 183:407–411

173.Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. (2008) Diagnostic clues to ectopic pregnancy. RadioGraphics, 28:1661–1671

174.Dudiak CM, Turner DA, Patel SK et al (1998) Uterine leiomyomas in the infertile patient: preoperative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography. Radiology, 167:627–63.

175.Murase E, Siegelman ES, Outwater EK et al (1999) Uterine Leiomyomas: Histopathologic Features, MR Imaging Findings, Differential Diagnosis and Treatment. Radiographics 19:1179–97.

176.Okizura H, Sugimura K, Takemori M et al (1993) MR detection of degenerating uterine leiomyomas. J Comput Assist Tomogr.17:760–6.

177.Wilde S, Scott-Barrett S. (2009) Radiological appearances of uterine fibroids. Indian J Radiol Imaging. 19(3):222-231

178.Kim MY, Rha SE, Oh SN et-al. (2009)MR Imaging findings of hydrosalpinx: a comprehensive review. Radiographics. 29 (2): 495-507.

179.Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F (1998) Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. J Reprod Med,43:387-92.

180.Sacks GP, Syani L, Lavery S, Trew G (2004) Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. Hum Reprod, 19:1025–1030.

181.Brady PC, Simpson LL, Lewin SN et al.(2013) Safety of conservative management of ovarian masses during pregnancy. J Reprod Med, 58:377-82.

182.Balthazar U, Steiner AZ, Boggess JF, Gehrig PA.(2011) Management of a persistent adnexal mass in pregnancy: what is the ideal surgical approach? J Minim Invasive Gynecol,18:720-5.

183.Barber MD, Maher C (2013) Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J, 24:1783-1790.

184.De Vita D, Giordano S (2011) Two successful natural pregnancies in a patient with severe uterine prolapse: A case report. Journal of Medical Case Reports,5: 459.

185.Sharma C, Sharma M, Soni A et al. (2014) Pelvic Organ Prolapse during Pregnancy: A Case Series and Review of Literature. Gen Med, 2: 151.

186.Brown HL (1997) Cervical prolapse complicating pregnancy. J Natl Med Assoc,89:346-8.

187.Vigilante M, Behringer FR (1956) Uterine prolapse at term. ObstetGynecol,8:284-28

188.Tsikouras P, Dafopoulos A, Vrachnis N et al (2014) Uterine prolapse in pregnancy: Risk factors, complications and management. J Matern Fet Neonat Med, 27:297–302

189.Daskalakis G, Lymberopoulos E, Anastasakis E et al (2007). Uterine prolapse complicating pregnancy. Arch Gynecol Obstet, 276: 391–392.

190.Kopans DB.(1998) Breast imaging. 2th ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven;

191.Yu JH, Kim MJ, Cho H et l (2013) Breast diseases during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol Sci, 56:143-159.

192.Scott-Conner CEH, Schorr SJ (1995)The diagnosis and management of breast problems during pregnancy and lactation. Am J Surg, 170:401-405

193.Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT (1989) Breast anatomy and physiology, in Hughes LE, Manset RE, Webster DJT (eds): Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management. London, Balliere Tindall, Saunders, pp 5-13.

194.Teberian I, Bhimani C, Sciotto M et al (2019) Breast Masses in Pregnancy and Lactation. J Am Osteopath Coll Radiol, 8:5-16.

195.Langer A, Mohallem M, Berment H et al (2015) Masse mammaire chez une femme enceinte. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 96: 496-506

196.Dewitt JE (1985)Management of nipple discharge by clinical findings. Am J Surg 149:789-792

197.O'Callaghan MA (1981)Atypical discharge from the breast during pregnancy and/or lactation. Aust N Z J Obstet Gynaecol 21:214-216

198.Bell H., Peters G, Lynch A et al(2013) Breast Disorders During Pregnancy and Lactation: The Differential Diagnoses. Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics, North America,44:232-242

199.Sabate JM, Clotet M, Torrubia S et al (2007) Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. Radiographics, 27(Suppl 1):S101-124.

200.Whang IY, Lee J, Kim KT (2007) Galactocele as a changing axillary lump in a pregnant woman. Arch Gynecol Obstet, 276:379-382.

201.R. Vashi, R. Hooley, R. Butler, J. Geisel, L (2013) Philpotts. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. AJR, 200: 329-336

202.Scott-Conner CEH (1997) Diagnosing and managing breast disease during pregnancy and lactation. Medscape Womens Health,2:1.

203.Wolf Y, Pauzner D, Groutz A, et al (1995) Gigantomastia complicating pregnancy: Case report and review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand 74:159-163

204.Gargan TJ, Goldwyn RM (1987) Gigantomastia complicating pregnancy. Plast Reconstr Surg 80:121-124

205.Stavrides S, Hacking A, Tiltman A, et al (1987) Gigantomastia in pregnancy. Br J Surg 74:585-586

206.Son EJ, Oh KK, Kim EK. (2006) Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. Yonsei Med J, 47:34-42.

207.Stafford I, Hernandez J, Laibl V et al (2008) Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. Obstet Gynecol, 112:533–537.

208.Oh YJ, Choi SH, Chung SY et al (2009) Spontaneously infarcted fibroadenoma mimicking breast cancer. J Ultrasound Med, 28:1421-1423.

209.Brennan M, Houssami N, French J (2005) Management of benign breast conditions. Part 2—breast lumps and lesions. AustFam Physician, 34:253-255.

210.Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW et al (1991) Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. Acta Cytol,35:676–686.

211.Handa VL (2026 Effect of pregnancy and childbirth on urinary incontinence and pelvic organ prolapse. UpToDate

212.Sangsawang B, Sangsawang N (2013 Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. Int Urogynecol J,24(6):901-912.

213.Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al.(2010) An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn,29:4–20.

214.Schytt E, Lindmark G, Waldenstrom U (2004) Symptoms of stress incontinence 1 year after childbirth: prevalence

and predictors in a national Swedish sample. Acta Obstet Gynecol Scand,83:928–936.

215.Stanton S, Kerr-Wilson R, Grant Harris V (1980) The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 87: 897–900.

216.Viktrup L, Lose G, Rolff M (1992) The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. Obstet Gynecol 79: 945–9.

217.Morkved S, Bo K.(1999) Prevalence of urinary incontinence during pregnancy and postpartum. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct,10:394–98.

218.Mason L, Glenn S, Walton I, Appleton C.(1999) The prevalence of stress incontinence during pregnancy and following delivery. Midwifery,15:120–28.

219.Huebner M, Antolic A, Tunn R (2010) The impact of pregnancy and vaginal delivery on urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet, 110:249–51.

220.Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U (1980) Urodynamic studies in normal pregnancy and puerperium. Am J Obstet Gynecol, 37: 696–700.

221.Francis W (1961) Disturbances of bladder function in relation to pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Empire, 67: 353–65.

222.Mikhail MS, Anyaegbunam A (1995) Lower urinary tract dys- function in pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv, 50: 675–83.

223.Cutner A, Cardozo LD, Benness CJ (1992) Assessment of urinary symptoms in the second half of pregnancy. Int Urogynecol J, 3: 30–2.

224.Van Geelen JM, Lemmens WA, Eskes TK et al (1982) The urethral pressure profile in pregnancy and after delivery in healthy nulliparous women. Am J Obstet Gynecol, 144: 636–49.

225.Kristiansson P, Samuelsson E, von Schoultz B, Svärdsudd K (2001) Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 80:1125-1130

226.Iosif S, Ulmsten U (1981) Comparative urodynamic studies of continent and stress incontinent women in pregnancy and in the puerperium. Am J Obstet Gynecol, 140: 645– 50.

227.Meyer S, Bachelard O, De Grandi P (1998) Do bladder neck mo- bility and urethral sphincter function differ during pregnancy compared with during the non-pregnant state? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction, 9: 397–404.

228.Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR (1988) Sex hormones and the female urinary tract. Drugs, 36: 491–504.

229.Cutner A, Cardozo D (1992) The lower urinary tract in pregnancy and the puerperium. Int Urogynecol J, 3: 317–23.

230.Min G, Hartzog MG, Jennings RL et al (1997) Evidence that endogenous relaxin promotes growth of the vagina and uterus during pregnancy in gilts. Endocrinology 138: 560–5.

231.Bani D, Failli P, Grazia Bello M et al (1998) Relaxin activates the L-arginine- nitric oxide pathway in vascular smooth muscle cells in cul- ture. Hypertension 31: 1240–7.

232.Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP (1999) Relaxin is a po- tent renal vasodilator in conscious rats. J Clin Invest 103: 525–33.

233.van Rooyen AJL (1969) Pregnancy and the lower urinary tract: part l. A study of histological changes in the lower urinary tract during pregnancy. S Afr Med J 43: 749–53.

234.Burgio KL, Zyczynski H, Locher JL et al (2003) Urinary incontinence in the 12-month postpartum period. Obstet Gynecol. 102:1291.

235.Viktrup L, Lose G (2001) The risk of stress incontinence 5 years after first delivery. Am J Obstet Gynecol. 185:82.

236.van Brummen HJ, Bruinse HW, van de Pol G et al (2006) Bothersome lower urinary tract symptoms 1 year after first delivery: prevalence and the effect of childbirth. BJU Int. 98(1):89.

237.Foldspang A, Hvidman L, Mommsen S, Nielsen JB (2004) Risk of postpartum urinary incontinence associated with pregnancy and mode of delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 83:923.

238.Farrell SA, Allen VM, Baskett TF(2001) Parturition and urinary incontinence in primiparas. Obstet Gynecol. 97:350

239.Stainton MC, Strahle A, Fethney J (2005) Leaking urine prior to pregnancy: a risk factor for postnatal incontinence. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 45:295.

240.Tähtinen RM, Cartwright R, Tsui JF et al (2016) Long-term Impact of Mode of Delivery on Stress Urinary Incontinence and Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 70:148

241.Hutton EK, Hannah ME, Willan AR et al (2018) Urinary stress incontinence and other maternal outcomes 2 years after caesarean or vaginal birth for twin pregnancy: a multicentre randomised trial. BJOG. 125(13):1682

242.Volløyhaug I, Mørkved S, SalvesenØ, Salvesen KÅ (2015) Forceps delivery is associated with increased risk of pelvic organ prolapse and muscle trauma: a cross-sectional study 16-24 years after first delivery. Ultrasound Obstet Gynecol.46:487-95.

243.Tähtinen RM, Cartwright R, Vernooij RWM et al (2019) Long-term risks of stress and urgency urinary incontinence after different vaginal delivery modes. Am J Obstet Gynecol, 220:233

244.Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R et al (2005) Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. JAMA. 293:2141.

245.Hansen A, Carr K, Jensen JT (2002) Characteristics and initial diagnoses in women presenting to a referral center for vulvovaginal disorders in 1996–2000. J Reprod Med 47:854–60

246.Choudhary A et al (2020) Clinical evaluation of pathological dermatoses induced in pregnancy. Int J Res Dermatol. 6(2):132-137

247.Gleichert, James E. (1971). Étienne Joseph Jacquemin, Discoverer of 'Chadwick's Sign Journal of the History of Medicine and Allied Sciences. 26: 75–80.

248.Tunzi M, Gray GR (2007) Common Skin Conditions During Pregnancy. Am Fam Physician.75:211-8.

249.Ambros-Rudolph CM (2011) Dermatoses of Pregnancy – Clues to Diagnosis, Fetal risk and Therapy Ann. Dermatol. 23:265-75.

250.Ohel I, Levy A, Silberstein T, Holcberg G et al (2006) Pregnancy outcome of patients with pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 19:305-8.

251.Pomeranz MK (2018) Dermatoses of pregnancy. UpToDate

252.Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al (2006) The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two- center study on 505 pregnant patients. J Am Acad Dermatol 54:395-404.

253.Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C et al (1999) A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. Br J Dermatol.141:71.

254.Wilder RL.(1998) Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 840:45.

255.Massone C, Cerroni L, Heidrun N et al (2014)Histopathological diagnosis of atopic eruption of pregnancy and polymorphic eruption of pregnancy: a study on 41 cases. Am J Dermatopathol. 36:812-21.

256.Kemmett D, Tidman MJ (1991) The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. Br J Dermatol125:59-61.

257.Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. (2007) Eczema in pregnancy. BMJ,335(7611):152-154

258.Avgil M, Ornoy A (2006) Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. Reprod Toxicol 21:436-45.

259.Roger D, Vaillant L, Fignon A et al (1994) Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. Arch Dermatol 130:734.

260.Shornick JK (1998) Dermatoses of pregnancy. Semin Cutan Med Surg.17:172.

261.Hillman SC, Stokes-Lampard H, Kilby MD (2016) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. BMJ, 353:i1236.

262.Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE (2018) Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. Int J Womens Health. 10:109.

263.Bellman B, Berman B (1996) Skin diseases seriously affecting fetal outcome and matemal health. In: Skin Changes and Diseases in Pregnancy, Harahap M, Wallach RC (Eds), Marcel Dekker, Inc., New York, p.129.

264.Charles-Holmes R (1996) Skin diseases specifically associated with pregnancy. In: Skin Changes and Diseases in Pregnancy, Harahap M, Wallach RC (Eds), Marcel Dekker, Inc., New York P.55.

265.Bukhari IA (2004) Impetigo herpetiformis in a primigravida: successful treatment with etretinate. J Drugs Dermatol. 3:449.

266.Oumeish OY, Parish JL.(2006) Impetigo herpetiformis. Clin Dermatol.24:101.

267.Buck, Louis GM (2011) Fecundity and Fertility. In: Buck Louis GM, Platt RW, editors. Reproductive and perinatal epidemiology. Oxford New York: Oxford University Press

268.Velez MP, Connolly MP, Kadoch IJ et al (2014) Universal coverage of IVF pays off. Human reproduction. 29:13 13–9.

269.Steptoe PC, Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet.2(8085):366.

270.http://www.eshre.eu/press-room/press-releases/press-releases-eshre-2012/5-million-babies.aspx (Accessed on May 06, 2014).

271.Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K et al (2011) Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. Hum Reprod.26:1209.

272.Allen VM, Wilson RD, Cheung A (2006) Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can, 28:220.

273.American College of Obstetricians and Gynecologists (2016)Committee on Obstetric Practice, Committee on Genetics, U.S. Food and Drug Administration. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. Obstet Gynecol, 128(3):e61.

274.American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion (2012) Multiple gestation associated with infertility therapy. Fertil Steril, 97: 825–34.

275.American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal–Fetal Medicine (2014) Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. Practice Bulletin No. 144. Obstet Gynecol 123: 1118–32.

276.McDonald SD, Han Z, Mulla S et al (2010) Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. Knowledge Synthesis Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,148:105–13.

277.Aston KI, Peterson CM, Carrell DT (2008) Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. Reproduction,136:377–86.

278.Pandey S, Shetty A, Hamilton M et al (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 18:485

279.Paulson R.(2027) Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. UpToDate

280.La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A et al (2004) Nicoli A, Villani MT, Blickstein I. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes. Am J Obstet Gynecol.191:741.

281.Dickey RP, Taylor SN, Lu PY et al (2002) Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. Am J Obstet Gynecol,186(1):77.

282.Luke B, Brown MB, Grainger DA et al (2009) The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes. Fertil Steril. 91:2578.

283.Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben Nl et al (2007) Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons. Hum Reprod, 22:2707.

284.Centers for Disease Control and Prevention (2015) Assisted reproductive technology reports and resources. http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm

285.Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB et al (2006) Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol.107:595.

286.Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al (1998) Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. BMJ, 317:1549–53.

287.Ozturk O, Bhattacharya S, Templeton A (2001) Avoiding multiple pregnancies in ART: evaluation and implementation of new strategies. Hum Reprod,16:1319–21.

288.Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ (2007) Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol109:967–77.

289.Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK et al (2010) Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995–2006. Fertil Steril 94:1320–7.

290.Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol,103:551–63.

291.Shevell T, Malone FD, Vidaver J et al.(2005) Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 106:1039–45.

292.Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM et al (2019). Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. BJOG. 126:209

293.Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG et al (2020) Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 26:514.

294.Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS (2015) Diagnosis and management of vasa previa. Society for Maternal–Fetal Medicine Consult Series 37. Am J Obstet Gynecol, 213:615–9.

295.Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB (2010) IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. Hum Reprod 25: 1312–6.

296.Bay B, Boie S, Kesmodel US (2019) Risk of stillbirth in low-risk singleton term pregnancies following fertility treatment: a national cohort study. BJOG. 126:253.

297.Maheshwari A, Pandey S, Shetty A et al (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 98:368.

298.Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE et al (2010) Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. Hum Reprod, 25:1782.

299.Dayan N, Joseph KS, Fell DB et al (2019) Infertility treatment and risk of severe maternal morbidity: a propensity score-matched cohort study. CMAJ. 191(5):E118.

300.Belanoff C, Declercq ER, Diop H, et al.(2016) Severe maternal morbidity and the use of assisted reproductive technology in Massachusetts. Obstet Gynecol, 127:527–34.

301.Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E et al (2013) Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update,19:330–53.

302.Fruchter E, Beck-Fruchter R, Hourvitz A et al (2017) Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology. Fertil Steril,107:774.

303.Leslie GI, Gibson FL, McMahon C et al (2003) Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. Hum Reprod 18:2067–72.

304.Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV et al (2003) Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. Hum Reprod 18:342–50.

305.Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U et al (2003) Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod,18:2328–36.

306.Källén B, Finnström O, Lindam A et al (2010). Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. Pediatrics,126: 270–6.

307.Magnus MC, KarlstadØ, Parr CL et al (2019) Maternal history of miscarriages and measures of fertility in relation to childhood asthma. Thorax. 74:106

308.T.C.Sağlık Bakanlığı (2010) 27513 sayılı Resmi Gazete'de yayılanan 'Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik.

BÖLÜM 19

JİNEKOLOJİK KANSERLER

Uzm. Dr. Hasan TURAN, Prof. Dr. Fuat DEMİRKIRAN

Kanserler kadınların yaşam döngüsünde en sık ölüme sebep olan hastalıklardan biridir ve 35-54 yaşları arasında bulunan kadınlarda en sık ölüm sebebidir.[1] Reproduktif dönemi de kapsayan bu süreç içerisinde en sık ölüm sebeplerinden biri olan kanser, gebelik döneminde de kadınları olumsuz etkilemektedir. Gebelikte kanser sıklığı ile ilgili net bir veri olmamakla birlikte yaklaşık olarak her 1000 gebelikte 1 olarak tahmin edilmektedir.[2] Modern yaşamla birlikte çocuk sahibi olma arzusunun daha ileri yaşlara ertelenmesi ve artan yaş nedeniyle son yıllarda gebelikte kanser oranlarının bir miktar arttığı düşünülmektedir.[3] Gebeliğe en sık eşlik eden kanser türlerinde de zaman içerisinde farklılıklar görülmektedir. Bu oranlar toplumların sosyoekonomik düzeyine, yaş dağılımına, genetik yapısına ve yaşam bölgelerine göre değişebilmektedir. Gebelikte görülen kanser insidansları Tablo 1'de özetlenmiştir.[3,4] Daha önceki yıllarda gebelikte en sık görülen kanser, serviks kanseri olarak belirtilse de, etkin tarama programlarının da katkısıyla günümüzde serviks kanserinin gebelikte görülme sıklığının bir miktar azaldığını görmekteyiz. Uluslararası kanser, infertilite ve Gebelik Ağı (INCIP)' nın 20 yıllık verilerinin yayınlandığı kohort çalışmasında gebelikte en sık görülen kanser meme kanseri olarak belirtildi (Tablo 2).[5]

Tablo 1 • Gebelikte kanser sıklığı

Lenfoma	1:1,000-1:6,000
Melanom	1:1,000-1:10,000
Serviks Kanseri	1:2,000-1:10,000
Meme Kanseri	1:3,000-1:10,000
Over Kanseri	1:10,000-1:100,000
Kolon Kanseri	1:13,000
Lösemi	1:75,000-1:100,000

Tablo 2 • Uluslararası kanser, infertilite ve Gebelik Ağı (INCIP) verilerine göre gebelikte görülen kanser hastalıklarının sıklığı (Amant ve ark.)[5]

Kanser	Sayı/Oran(%)
Kanser	Sayı/Oran(%)
Meme Kanseri	462/39,5
Serviks Kanseri	147/12,5
Lenfoma	113/9,7
Over Kanseri	88/7,6
Lösemi	68/5,9
Gastrointestinal Kanserler	49/4.2
Melanom	46/3,9
Tiroid Kanseri	37/3,1
Merkezi Sinir Sistemi Kanserleri	21/1,8
Diğer Kanserler	139/11,8
Toplam	1170/100

Gebelikte kanser tedavisi oldukça karmaşıktır. Gebelikte ortaya çıkan artmış vaskülarizasyon ve artmış lenfatik drenaj, hormonal değişiklikler ve immünolojik modifikasyonların, var olan bir kanserin hızlı ilerlemesine sebep olabileceği gibi görüşler dile getirilmiştir. Ancak bilimsel olarak hiçbir literatür bu görüşleri doğrulamamaktadır. Hem fizyolojik hem de psikolojik olarak yıpratıcı olan bu süreçte, bir yanda annenin sağlığı varken diğer yanda fetusun iyilik halini düşünmek gerekir. Özellikle erken gebelik haftalarında tespit edilen bir kanserde, tedavi kararını verirken gebeliğin devamı ya da sonlandırılması ile ilgili yaklaşım hekimler ve hastalar için son derece zordur. Hasta ve hasta yakınlarını da içine alan multidisipliner yaklaşım gebelikte kanser yönetiminin başlangıç noktasıdır. Bu bölümde gebelikte görülen jinekolojik kanserlerin tanı ve yönetimi ele alınacaktır.

Servikal Preinvaziv ve İnvaziv Lezyonlar

Gebelik esnasında tanı alan invaziv servikal kanserler, tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Ancak reproduktif dönemde daha sık görülen servikal preinvaziv lezyonlar gebe kadınlarda da sık görülmektedir. Gebeliklerin yaklaşık %5'inde anormal servikal sitoloji, servikal preinvaziv lezyon veya HPV DNA testi pozitifliği görülür.[6,7,8]

Gebelikte tanı koyulan invaziv serviks kanseri ve servikal preinvaziv lezyonların yönetimi bazı farklılıklar içermektedir. Özellikle gebeliğin devamını arzu eden olgularda tedavi algoritmaları geçmişe göre oldukça değişerek, sağlıklı bir doğumu gerçekleştirecek yönetim tarzına dönmüştür.

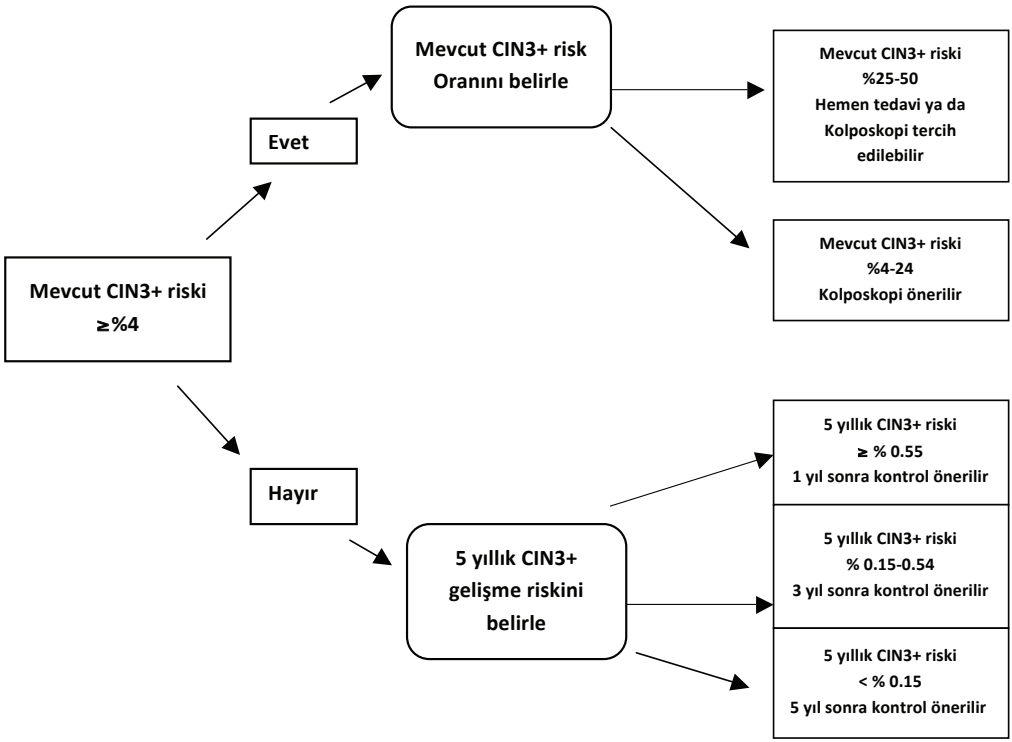
Gebelikte Servikal Preinvaziv Lezyonların Yönetimi

Gebelikte anormal sitoloji ve HPV DNA pozitifliğinin yönetimi gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Amerikan Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Cemiyeti'nin (ASCCP) 2020'de yayınladığı yeni kılavuzunda 2012 ve 2015 kılavuzlarından farklı olarak kişisel risk oranı bazlı bir yönetim önerilmektedir.[9,10] Yeni algoritmada hastanın mevcut sitoloji ve HPV DNA sonuçları ve daha önceki sitoloji, HPV DNA ve biyopsi sonuçlarına göre matematiksel kişisel bir risk oranı hesaplanmakta ve mevcut bulgularla CIN 3 (servikal intraepitelyal neoplazi 3) ve üzeri lezyon riski ≥%4 olanlara kolposkopi veya hemen tedavi önerilmektedir (Şekil 1). Bu hesaplama bir bilgisayar ya da telefon aplikasyonu ile kolayca yapılabilmektedir. Bu %4'lük sınır değeri tüm literatür verilerinin ve randomize kontrollü çalışmaların değerlendirilmesi ile elde edilmiştir.[9] Bazı örnekler Tablo 3'te özetlendi.

Tarama sonuçlarına göre yönlendirilmiş gebelere kolposkopi ve kolposkopik biyopsi yapılabilir. Servikste meydana gelen vasküler değişiklikler ve hiperemi kolposkopiyi güçleştirmektedir ve normal olan bazı bulgular anormal olarak algılanabilmektedir. Bu yüzden gebelerde kolposkopi tecrübeli kolposkopistler tarafından yapılmalıdır.[11] Gebelikte kolposkopik biyopsi esnasında endoservikal küretaj yapılmamalıdır.[9] Yine kolposkopik biyopsi sonucu servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) saptanmış gebelerde yönetim bazı farklılıklar içermektedir. Gebelikte histolojik olarak tanı almış CIN1 lezyonlarının takibi gebe olmayan kadınlar ile aynıdır. CIN2 ve CIN3 lezyonlarında ise tanısal eksizyonel prosedürlerden kaçınılmalıdır ve tedavi gebelik sonrasına ertelenmelidir. Eksizyonel girişimler ancak lezyonda invaziv kanser şüphesi varsa yapılmalıdır ve yine bu esnada endoservikal küretaj uygulanmamalıdır.[9,12,13,14] Eğer eksizyonel prosedür uygulanacaksa bunun için en ideal zaman gebeliğin 14-20. haftalarıdır.[15] Ancak gebelik yaşı ilerledikçe işleme bağlı kanama riskinin artacağı unutulmamalıdır. İnvaziv kanser şüphesi yoksa gebelikte CIN2 ve CIN3 lezyonları 12 hafta aralıklarla yapılan kolposkopik muayenelerle takip edilmelidir. Kolposkopi esnasında gerekli görüldüğünde biyopsiler alınabilir.[9,16,17] Postpartum döneme bırakılan muayeneler için en ideal zaman postpartum 6-8. haftalardır.[9,13]

Tablo 3 • HPV DNA testi ve sitoloji sonuçlarına göre risk gruplarına örnekler

Mevcut CIN3+ riski > %25	Mevcut CIN3+ riski > %4	Mevcut CIN3+ riski < %4
Sitoloji ASC-H Sitoloji AGC Sitoloji HSIL	HPV pozitif -sitoloji ASCUS (sitoloji ve hpv öyküsü bilinmeyen) HPV pozitif -sitoloji LSIL (sitoloji ve hpv öyküsü bilinmeyen) İki yıl üstüste tekrar eden HPV pozitif -sitoloji negatif	HPV pozitif -sitoloji negatif (tarama sonuçları bilinmeyen) HPV negatif -sitoloji LSIL (tarama sonuçları bilinmeyen) HPV negatif -sitoloji ASCUS (tarama sonuçları bilinmeyen)



Şekil 1: ASCCP 2019 Kılavuzuna göre risk bazlı yönetim algoritması

Gebelikte İnvaziv Serviks Kanseri Yönetimi

Gebelikte en sık görülen jinekolojik malignite serviks kanseridir. Belirtileri gebe olmayan kadınlarla benzerdir, çoğunlukla asemptomatiktir ve ilk prenatal muayenede genellikle servikal sitoloji alındığı için büyük bir kısmı erken evre de tanı almaktadır. En sık görülen semptom vajinal kanamadır ve özellikle postkoital kanamada serviks muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Gebelerde vajinal kanama genellikle gebelikle ilişkilendirildiği için vajinal ve servikal lezyonlar göz ardı edilebilmektedir. Gebelikte serviks kanseri evrelemesi, gebe olmayanlarda olduğu gibi klinik olarak yapılır ve FIGO 2018 evreleme sistemi kullanılmaktadır.[18] Klinik evreleme esas olmak üzere, evrelemeye yardımcı olması açısından ultrasonografi(USG), Akciğer grafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) gibi görüntüleme yöntemleri kulanılabilir. Ancak gebelikte fetusta radyasyona bağlı gelişebilecek teratojenik etkilerden dolayı yüksek radyoaktivite içeren görünütüleme yöntemleri önerilmemektedir. Gebelerde USG, MRG ve akciğer grafisi güvenle kullanılabilecek yöntemlerdir.[19] Genellikle fetusa geçen radyasyon dozunun 1 miligray'den düşük olması güvenli olarak kabul edilir.[20] Tablo 4'te bazı görüntüleme yöntemleri ile fetusa geçen radyasyon dozları özetlenmiştir.[21]

Tablo 4 • Görüntüleme yöntemleri ile fetusun maruz kaldığı radyasyon dozu

Fetal doz(miligray,mGys)
0 mGys
USG
MRI
0.001 - 0.1 mGys
X-Ray(Baş,akciğer,ekstremite)
Mamografi
Baş boyun tomografisi
Servikal spina radyografisi
0.1 - 1.0 mGys
X-ray abdomen/pelvis
Lumbar spina radyografisi
Akciğer tomografisi
1.0 – 10 mGys
Abdominal tomografi
Teknesyum-99m kemik sintigrafisi
10 – 50 mGys
Pelvik tomografi
PET-CT FDG

Gebe bir kadında tanı koyulmuş serviks kanserinin yönetimi geçmişte yapılanın aksine kişiselleştirilmeli ve multidisipliner olmalıdır. Jinekolog onkolog, perinatolog, yenidoğan uzmanı, medikal ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının hasta ile birlikte verdikleri karar doğrultusunda tedavi ilerlemelidir. Serviks kanserinde tedaviyi belirleyen ana unsurlar şunlardır:

1.Hastalığın evresi ve gebelik haftası

2.Hastanın gebeliğin devamını istemesi

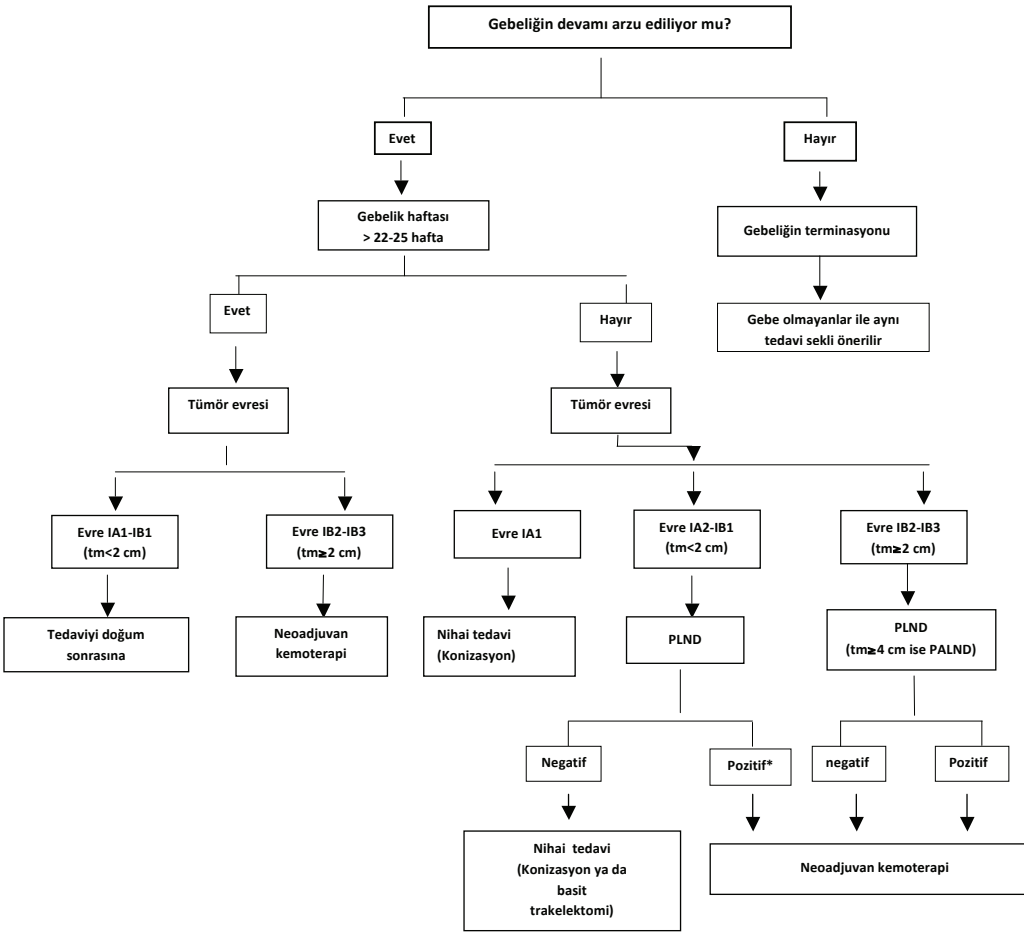
FIGO 2018 evreleme sistemine göre evre IA-IB2 serviks kanserleri erken evre serviks kanseri kabul edilirken IB3-IVA serviks kanserleri ise lokal ileri evre kabul edilmektedir (18). Gebeliğin devamını isteyen kadınlara gerekli tedavinin gecikmesi durumunda sağkalımlarının olumsuz etkilenebileceği ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmelidir. Sood ve ark. yaptığı bir çalışmada erken evre serviks kanserinde tedaviyi 16 hafta kadar ertelemenin onkolojik sonuçlara etkisinin olmadığı görüşü ifade edilmiştir.[22] Ancak sınırlı sayıdaki olgu serilerinin verileri bu tezi kanıtlayacak düzeyde değildir ve konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelikte tanı almış serviks kanserinde standart tedavi protokolleri önerilmelidir ancak hasta gebeliğin devamını ısrarla istiyorsa olası sonuçlar gerekli bilgiler ayrıntılı anlatılarak alternatif yöntemler uygulanmalıdır.

Eğer tanı koyulduğunda gebeliğin devamı istenmiyorsa radikal histerektomi veya radyoterapi hastalığın evresine göre hemen uygulanabilir. Erken gebelik haftalarında fetüs içerideyken in- utero radikal histerektomi yapılabilmektedir. Radyoterapide ise genellikle uterusun tahliyesinden sonra tedavi tercih edilmektedir ancak tahliye gerçekleştirilemiyorsa genellikle erken gebelik haftalarında radyoterapiyi takiben 3-5 hafta içerisinde spontan abortus gerçekleşir ve abortus sonrası uterin kavitenin boşaltılması ve kontrolü gebe olmayanlar ile aynıdır. 20.haftadan sonra ise radyoterapi ile spontan abortus ihtimali daha düşüktür. Bu durumda ya tedavi başlamadan önce histeretomi ile uterus boşaltılıp tedaviye başlanmalıdır ya da radyoterapi sonrası spontan abortus gerçekleşmediği takdirde tedavi sonrası histerotomi ile uterus tahliye edilmelidir.[23]

Gebelikte tanı almış mikroinvaziv evre IA1 serviks kanserinde lenf nodu metastazı ve parametrial tutulum oranları oldukça düşüktür.[24] Eğer gebeliğin devamı arzu ediliyorsa cerrahi sınırlar temiz olarak elde edilmiş bir konizasyon sonrası konservatif takip uygulanabilir ve asıl tedavi doğum sonrasına bırakılabilir.[25] IA2-IB1 tümörlerde gebeliğin devamı isteniyorsa, lenf nodu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Laparoskopik intraperitoneal veya ekstraperitoneal olarak yapılan lenfadenektomi ile lenf nodu durumu belirlenebilir ve lenf nodu pozitifliği olanlara gebeliğin devamı yerine nihai tadavi önerilebilir.[26,27,28] Lenf nodu negatif olan olgularda konizasyon ya da basit trakelektomi tedavi seçenekleri arasındadır.[29] Evre IB2-IB3-II olgularda ise gebeliğin devamı arzu ediliyor ise, yine lenf nodu durumu değerlendiridikten sonra neoadjuvan kemoterapi alternatif tedavi metodu olarak önerilebilir ve nihai tedavi doğumdan sonraya bırakılabilir.[29,30] Gebelikte serviks kanseri tedavi algoritması Şekil 2'de özetlendi.[30]

Erken evre serviks kanserinde konizasyon ya da trakelektomi sonrası serklaj uygulanması tartışılan konulardan birisidir. Konizasyon ya da trakelektomi sonrası hemen intraoperatif vajinal ya da abdominal yolla serklaj uygulanmasının ikinci trimester abortlarını engellediğine ilişkin veriler mevcuttur ve cerrahi sonrası birçok perinatolog ve obstetrisyen serklaj uygulanmasını önermektedir.[31,32,33]

Diğer tartışmalı konu ise doğum zamanı ve doğum şeklidir. Evre IA1-IA2 konizasyon veya basit trakelektomi ile tedavi olmuş gebelerde doğum şekli ve doğum zamanı tamamen normal gebelerde olduğu gibi obstetrik endikasyonlarla belirlenir.[34] Vajinal doğum gerçekleşecekse epizyotomiden kaçınılmalıdır. Epizyotomi hattına tümör implantasyonu ve rekkürensler rapor edilmiştir.[35,36] İdeal ve hedeflenen doğum zamanı fetusun terme ulaştığı 37. Gebelik haftasından sonradır ancak maternal ya da obstetrik sebeplerle doğum daha önce gerçekleşecekse antenatal kortikositeroid uygulanmasından sonra doğum gerçekleştirilmelidir.[37] Evre IB1 ve daha ileri evrelerde vajinal doğum önerilmemektedir. Tümörün vajinal yayılım ihtimalinin olması, doğum esnasında servikal tümöre bağlı fazla miktarda kanama olabilmesi ve tümörün doğum yolunu tıkayarak doğumu engelleyebilmesi sebepleriyle sezaryen ile doğum önerilmektedir.



*lenf nodu pozitifliğinde terminasyon ve definitif tedavi yöntemleri önerilmelidir

Şekil 2: Gebelikte serviks kanseri yönetim algoritması

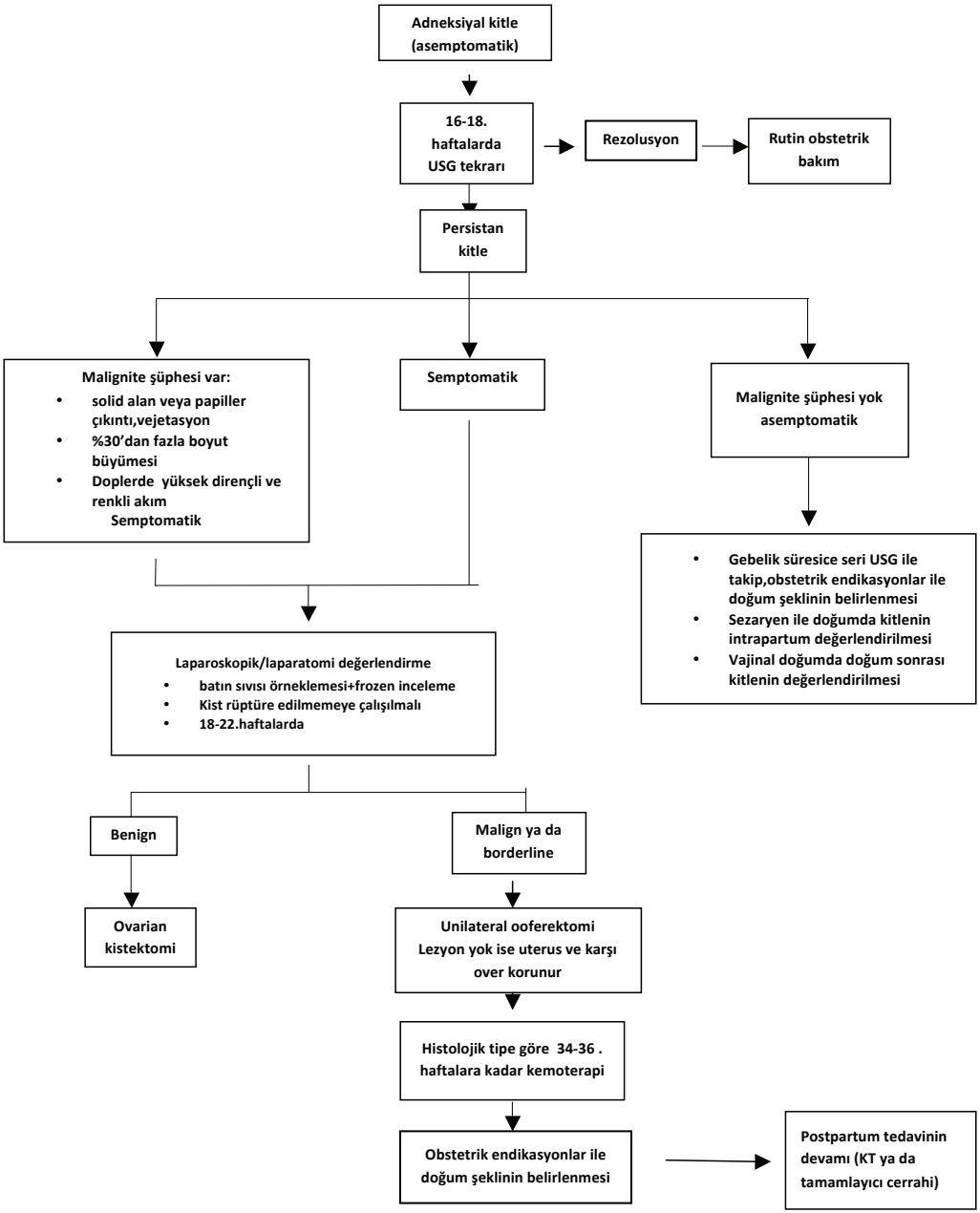
Sonuç olarak gebelikte serviks kanseri yönetimi oldukça zor ve karmaşıktır. Karar verirken mutlaka multidispliner yaklaşılmalı ve gebeliğin devamının istendiği durumlarda olası onkolojik sonuçlar hasta ve yakınları ile paylaşılmalıdır.

Adneksiyel Kitlelerde Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Gebeliklerin yaklaşık %0.2-2 'sinde adneksiyal kitleler görülür ve bu kitlelerin yaklaşık %1-3'ü maligndir.[38,39,40] Ultrasonografinin gebelikte yaygın bir şekilde kullanılmaya başlaması ile adneksiyal kitlelerin tanı oranı artmıştır. Gebelikteki over kitlelerinin nonjinekolojik tümörlerden ve kitlelerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Pelviste kitle palpe edildiğinde; retrovert gebe uterus, saplı uterin fibroid, rektosigmoid karsinom, pelvik böbrek ve konjenital uterin anomali (örn., rudimenter uterin horn) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Serum tümör belirteçlerinin ölçümü karmaşık bir işlemdir ve her bir tümör belirteç plazma düzeyi özellikle alfa feto protein (AFP), b-hCG ve hatta CA-125 gebelikte malignite ile ilişkisiz nedenlerle yükselebildiği için yanıltıcı olabilir.[41]

Gebelikte en sık görülen ovarian kitleler benign fonksiyonel kistlerdir. Bu kistlerin boyutu 7-8 cm'e kadar çıkabilir ve genellikle ikinci trimester başlarında spontan olarak kaybolur. Gebelikte en sık görülen over neoplazmı ise dermoid kisttir (matür kistik teratom).[39,40] Sekiz cm'den büyük adneksiyal kitleler daha küçükler ile kıyaslandığında; torsiyon, rüptür, internal hemoraji ve ağrı ile daha fazla ilişkilidir. Daha nadir de olsa büyük adneksiyal kitle sebebiyle preterm eylem, erken membran rüptürü, doğum yolu obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir.[42,43] Torsiyon sıklıkla uterusun pelvis dışına çıktığı ilk trimester sonu, ikinci trimester başında ve uterusun tekrar gerçek pelvise döndüğü puerperium dönemlerinde görülür. Torsiyon, rüptür, hemoraji gibi acil durumlarda gebelik haftasından bağımsız olarak cerrrahi düşünülmelidir. Acil durumlar dışında gebelikte adneksiyal kitleler görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeli ve cerrahi uygulanacaksa 16-20. gebelik haftalarında uygulanmalıdır. Çünkü bu haftalarda fonksiyonel kistlerin birçoğu spontan regrese olur ve gereksiz cerrahi müdahaleler engellenmiş olur, aynı zamanda corpus luteum da hormonal fonksiyonunu plasentaya devretmiştir ve kitle nedeniyle ooferektomi gerektiğinde rahatlıkla uygulanabilir.[44] Gebelik esnasında tespit edilen 6 cm'den küçük olan basit görünümde kistik kitlelerde malignite gelişme ihtimali % 1'den düşüktür bu sebeple bu tarz kitleler gebelik boyunca takip edilebilir.[45,46] Ancak gebeliğin 2. trimesterinde persiste eden kompleks görünümde kitlelere cerrahi uygulanmalıdır (Şekil 3).

Kitlelerin ayırıcı tanısında yukarıda bahsedildiği gibi tümör belirteçleri çok katkı sağlayamamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile kitleyi değerlendirmek çok önemlidir. Tomografi gibi radyasyon içeren yöntemler gebelikte tercih edilmemelidir. Gebelikte adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında altın standart yöntem transvajinal ultrasonografidir. Kitlelerin yaklaşık %10 kadarı komplekstir ve değerlendirme kitlenin orjinini, yerini, boyutlarını ve iç yapısını (örn; vejetasyonlar, septasyonlar) belirtmeli ve içermelidir. Kitleler uniloküler, üniloküler-solid, multiloküler, multiloküler-solid veya solid olarak sınıflandırılır. Renkli Doppler görüntüleme bir over kitlesinin vasküler haritasını çizmek için kullanılabilir. Doppler ultrasonografide yüksek rezistans indekse sahip adneksiyal kitleler boyuttan bağımsız olarak daha düşük malignite riskine sahiptir. Ultrasonografi kolay uygulanabilir olması, dinamik olması kitle içeriğini ve vasküler yapısını iyi değerlendirme imkanı tanıması sebebiyle oldukça avantajlıdır ve aynı zamanda diğer yöntemlere göre daha ucuzdur.[44,47] Kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir diğer yöntem ise MRG'dir. Bazı araştırmalara göre ultrasonografi ile karşılaştırıldığında malignite riski olan kitleleri değerlendirmede anlamlı bir katkı sunmamaktadır. Ancak ultrasonografi ile net değerlendirilemeyen kitlelerde MRG kullanılabilir.[48]



Şekil 3: Gebelikte adneksiyal kitlelere yaklaşım

Malign Over Tümörlerinin Yönetimi

Malign over tümörleri gebelikte görülen tüm over neoplazilerinin %2-5 kadarını oluşturur. Tüm gebeliklerdeki sıklığı 1/8000-1/20000 arasındadır.[50,51] Gebelikte tanı alan bir over kanserinde evreleme cerrahisinden kaçınılmamalıdır. Bu yaklaşım over kanserlerinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir. Gebelikte sık aralıklarla yapılan kontroller sebebiyle genellikle tümörler erken evrede tespit edilir.

Gebelikte Borderline Over Tümörleri

Borderline over tümörleri her evrede fertilite koruyucu cerrahinin uygulanabildiği ve sağkalım oranları oldukça iyi tümörlerdir. Konservatif tedavi ve radikal cerrahi yapılanlar arasında sağ kalım açısından fark yoktur ve her iki grupta da 5 yıllık sağ kalım oranları %95'in üzerindedir.[52,53] Gebelikte de borderline over tümörlerine yaklaşım benzerdir ve konservatif davranılmalıdır.Tanı aracı olarak genellikle transvajinal ultrasonografi oldukça faydalıdır ve kistik kitle içerisinde papiller projeksiyonların olması borderline tümörleri destekleyen bir bulgudur. Tümör belirteçleri daha önce de belirtildiği gibi tanı da faydalı değildir. Ayrıca gebe olmayan kadınlarda da borderline over tümörlerinde belirgin bir tümör belirteci yüksekliği görülmemektedir.[54] Yakın zamanda yayınlanan ve gebelikte adneksiyal kitle nedeni ile opere edilmiş hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, kitlelerin % 45'inin sonuç patalojisi borderline over tümörü olarak bildirilmiş ve bu tümörlerin çoğunun evre I de olduğu görülmüştür.[54] Gebelikte tespit edilen borderline over tümörlerinde tek taraflı kistektomi veya ooferektomi yeterli bir tedavidir. Eğer batın içerisinde şüpheli görülen bölgeler varsa biyopsi yapılmalı ve radikal cerrahiden kaçınılmalıdır.

Gebelikte Malign Epitelyal Over Tümörler

Gebelikte over kanseri tedavisi ile ilgili oldukça az veri mevcuttur. Gebelikte tanı alan over kanserleri genellikle pelviste sınırlıdır ve erken evrededir.[55] Epitelyal over kanserleri içerisinde en sık seröz karsinomlar görülür (%47). Bundan sonra azalan sıra ile, müsinöz (%27), endometrioid (%10) ve berrak hücreli karsinomlar gebelikle birlikte görülen kanserlerdir. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı (%45) ilk trimesterde tanı almaktadır. Gebeliğe eşlik eden epitelyal over kanseri tanısı almış 105 olgunun incelendiği en geniş seride gebelerin %80'inde canlı doğum gerçekleşmiştir ve bunların %57'si termde doğurmuştur.[56] Gebelikte over kanseri tespit edildiğinde standart tedavi olan sitoredüktif cerrahiden kaçınılmamalıdır (Tablo 5). Gebelikte unilateral salpingogoferektomi, omentektomi, pelvik- paraaortik lenfadenektomi ve periton biyopsileri yapılabilir. Gebeliğin devamına yönelik uygulanan bu cerrahi işlemde bir over ve uterus korunur ve uterusa yönelik manipülasyonlardan kaçınılmalıdır. Bu tarz bir sitoredüktüf cerrahide batın içerisindeki tüm tümoral kitlelerin çıkartılmasına azami özen gösterilmelidir. Over kanserlerinin birçoğunda adjuvan kemoterapi gerekmektedir, yalnızca evre IA, IB grade 1 tümörlerde adjuvan tedavi verilmeyebilir.[57] Gebelikte tespit edilen erken evre over kanserinde de fertilite koruyucu evreleme cerrahisi yapılabilir. Gebeliğin devamını arzu eden kadınlarda organ koruyucu cerrahi

prosedür uygulandıktan sonra gereklilik halinde adjuvan tedavi vermekten kaçınılmamalıdır. Gebelikte organ koruyucu cerrahi yöntemin hastaların sağ kalımını olumsuz yönde etkilemediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.[58] Eğer erken gebelik haftalarında tespit edilmiş ileri evre bir over kanseri varsa, gebeliğin sonlandırılması ve standart tedavi önerilmelidir. Gebeliğin devamı çok isteniyorsa sadece seçili bazı olgularda neoadjuvan kemoterapi verilerek gebeliğin tamamlanmasından sonra sitoredüktif cerrahi uygulanabilir. Ancak bu yöntem ile ilgili güvenilir veriler bulunmamaktadır ve hasta ayrıntılı olarak tedavi süreci ve olumsuz sonuçları ile ilgili bilgilendirilmelidir.[59]

Gebelikte sitotoksik kemoterapi ikinci trimesterden itibaren kullanılabilir. Karboplatin ve paklitaksel en sık kullanılan rejimdir ve gebelikte kullanımı ile ilgili veriler de mevcuttur. Kemoterapötik ajanlar plasental bariyeri geçerler ve fetusta olumsuz etkilere sebep olabilir. İlk trimesterde uygulanan kemoterapi malformasyonlara, spontan abortusa ve fetal ölümlere sebep olabilmektedir.[60] İkinci trimesterden sonra ise preterm doğumlar ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkilendirilmiştir.[61,62] Ancak kullanılması gerektiğinde ikinci trimesterde tereddüt etmeden kullanılmalıdır. Kemoterapötik ajanlar plasentayı geçtiği için fetusta miyelosupresyona sebep olabilmektedir bu nedenle 34. haftadan sonra veya doğumdan en az 3 hafta öncesinde kesilmelidir.[63] Aksi takdirde hem annede hem de fetusta meydana gelecek miyelosupresyon puerperyumda ve neonatal süreçte kötü klinik sonuçlara ve enfeksiyonlara sebep olabilir.[63] Over kanseri tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavilerin gebelikte kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır . Bevasuzimab ve PARP inhibitörleri gibi tedavilerin teratojenik etkilerinin bulunması, preeklampsi ve hipertansiyona sebep olabilmesinden dolayı gebelikte kullanımları önerilmemektedir.[64,65]

Sitotoksik kemoterapide önemli bir sorun da emzirmedir. Kemoterapötik ajanlar süte de geçmektedirler ve fetusta organ disfonksiyonlarına ve miyelosupresyona sebep olabilmektedir bu yüzden sitotoksik tedavi yapılırken emzirme önerilmemektedir.[66]

Gebelikte Germ Hücreli Over Tümörleri

Malign germ hücreli tümörler gebelikte en sık görülen malign over tümörleridir.[45] Bunların içerisinde en sık görülen disgerminomdur ve disgerminom aynı zamanda gebelikte en sık görülen malign over tümörüdür. Gebelikte görülen malign over tümörlerinin %30'unu disgerminom oluşturur. Gebelikte ikinici en sık görülen germ hücreli tümör ise yolk salk tümörüdür (endodermal sinüs tümörü). Germ hücreli over tümörleri klasik olarak hızlı büyüyen tek taraflı tümörlerdir, ancak disgerminomların yaklaşık %10'u bilateraldir.[67]

AFP ve laktat dehidrogenaz (LDH) germ hücreli tümörlerde tipik olarak artan tümör belirteçleridir. AFP; yolk salkta, fetal karaciğerde ve gastrointestinal sistemde üretilir ve gebeliğin ikinci trimetsterinin başlarında nöral tüp defekti taraması için kullanılır. Gebelikte tespit edilen yüksek değerler yolk salk tümörünün ve hepatosellüler karsinomun işareti olabilir.[68] LDH izoenzim 1ve 2 disgerminomda yükselen tümör belirtecidir. Gebelikte LDH düzeyinde bir değişiklik görülmez, yüksek değerler bazı preeklamptik gebelerde görülebilir ve aşırı artmış LDH değer-

lerinde disgerminom da akılda tutulmalıdır.[69] Germ hücreli tümörlerin birçoğu erken evrededir. Genellikle gebe uterus ve sağlam overin korunduğu unilateral ooferektomi yeterli bir tedavidir, ancak şüphe varsa karşı overden biyopsi yapılmalıdır. Bilateral ooferektomiye çok nadir olarak ihtiyaç duyulur.[67] Evreleme cerrahisi yapılmış (unilateral ooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, omentektomi, peritoneal biyopsi, makroskobik tüm lezyonların eksizyonu) evre IA disgerminom ve evre 1A, IB grade 1-2 immatür teratomda adjuvan tedavi verilmeden hasta takip edilebilir. Bunun dışındaki tüm evre ve histolojik tiplerde adjuvan kemoterapi gereklidir.[70,71] Germ hücreli tümörler için uygulanan klasik kemoterapi rejimi bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) kombinasyonudur. BEP rejimini kullanan ve 28 haftalık doğan bir fetusta ventrikülomegali ve serebral atrofi tespit edilmiştir.[72] Ancak daha fazla siklus BEP kemoterapisi alan birçok gebede herhangi bir malformasyon bulgusu bildirilmemiştir.[73] Sitotoksik tedavinin genel olarak preterm doğum ve erken membran rüptürü gibi perinatal sonuçlara sebep olduğuna dair veriler mevcuttur ancak, germ hücreli tümörlerde hızlı büyüme ve sık rekürrens görülebildiğinden kemoterapinin gerekli olduğu durumlarda tedavi geciktirilmemelidir.[73]

Gebelikte Sex-Kord Stromal Over Tümörleri

Granüloza ve Sertoli-Leydig hücreli tümörler birlikte tüm over neoplazilerinin %2-3'ünü oluşturur.[74] Granüloza hücreli tümörler en sık perimenopozal veya postmenopozal kadınlarda görülmesine rağmen, %10-20 kadarında reproduktif çağda rastlanır.[74] Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin %75'i reprodüktif çağdaki kadınlardaki görülür. Seks kord-stromal tümörler gebelikte nadiren görülürler. Gebelikte görülen seks kord-stromal over tümörleri gebe olmayan kadınlardaki gibi davranırlar, erken evrede görülürler, yavaş, düşük-grade'li ve sessiz bir seyir gösterirler. Bu nedenle biyolojik davranışları düşük malign potansiyelli tümörlere yakın olduğu için genç gebe olmayan hastalarda olduğu gibi konservatif (yani kapsamlı cerrahi evreleme yapılmaksızın unilateral ooferektomi) yaklaşımlar ile yönetilirler. Fakat her koşulda tüm görünen tümörlerin çıkarılması önemlidir.[75] Bu tümörlerin over desidualizasyonundan, gebelik luteomasından ve gebelikte görülen benign granüloza hücreli proliferasyondan ayrımının yapılması kritik bir öneme sahiptir.

İnhibin B, granüloza hücrelerinden üretilen bir glikoproteindir ve gebelikte plazma düzeyinde belirgin bir değişiklik görülmez. Özellikle yüksek değerleri granüloza hücreli tümör için uyarıcı olabilmektedir.[76] Gebelikte görülen sex-kord stromal tümörler ile ilgili en geniş kapsamlı literaür derlemesi Blake ve ark. tarafından yayınlanmıştır.[77] Bu derlemede 48 olgu değerlendirilmiştir. En sık görülen sex-kord stromal tümör %22 ile granüloza hücreli tümördür, bunu %18 ile tekoma ve % 8 ile leydig hücreli tümör takip etmektedir. Bu olgularda en sık görülen semptom virilizasyondur ve hastaların %26'sında tespit edilmiştir. Olguların % 76'sı evre I 'de tanı almıştır. Hormonal olarak aktif olan bu tümörlerde yüksek miktardaki *östrojen ve androjenin fetusta bir etki yaratıp yaratmadığı akla gelen sorulardan birisidir.* Gebelik, fizyolojisi gereği yüksek miktarda östrojen üretiminin olduğu bir süreçtir, bu sebeple granüloza hücreli t*ümör* tarafından salgılanan östrojenin fetal ve maternal bir etkiye sebep

olmadığı düşünülmektedir. Androjen salgılayan tümörlerde ise plasentanın, üretilen androjenleri aromatize ederek östrojene dönüştürdüğü ve bu mekanizmanın fetusta virilizasyonu engelleyebileceği görüşü ifade edilmektedir. Literatürdeki vakalar incelendiğinde fetusların hiçbirinde virilizasyon bulgusuna rastlanmamıştır.[75,77]

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) jinekoloji ve jinekolojik onkolojide ayrı bir konu başlığı olarak anlatılmaktadır. Ancak bu bölümde fetusun eşlik ettiği komplet mol hidatiformdan bahsedilecektir . Fetusun eşlik ettiği komplet mol hidatiform oldukça nadir görülen bir durumudur.[78]10.000 -100.000 gebelikte bir görülür.[78] Semptomlar canlı gebeliğin eşlik etmediği mol hidatiform ile benzerdir. Uterus fundus yüksekliğinin beklenen haftadan daha büyük olması ve vajinal kanama en sık semptomlardır.[78] Fetusun eşlik ettiği komplet mol hidatiform olgularının değerlendirildiği 130 olguluk derlemede bu olguların 33'ünde (%25) canlı doğum gerçekleşmiştir. Vakaların %30 unda perinatal dönemde preeklampsi gelişmiştir, %33 olguda persistan GTH (gestasyonel trofoblastik neoplazm, GTN) tespit edilirken %22 olguda metastatik GTN ortaya çıkmıştır.[79] Parsiyel mol hidatiform sonrası GTN gelişme riski %4, komplet mol hidatiform sonrası GTN gelişme riski %20 civarındadır buna karşın fetusun eşlik ettiği komplet mol hidatiformda bu risk oldukça yüksektir ve %50 civarındadır.[80] Canlı fetusun eşlik ettiği mol hidatiform olgularında gebeliğin devamı ancak belirli koşullar sağlandığında kabul edilebilir. En başta fetal karyotip değerlendirmesi yapılıp normal olduğu görülmelidir. Aynı zamanda maternal riskleri de azaltmak için erken başlangıçlı preeklampsi olmaması ve serum hCG düzeylerinin pik yaptıktan sonra düşüşe geçtiğinin görülmesi gerekir.[66,80]

Gebelikte Anestezi ve Cerrahi

Gebelikte Anestezi

Gebelerde anestezi uygulanırken, hem anestezik ajanların olası teratojenisitesi hem de gebelik ve anestezik ajanların kullanımından kaynaklanan maternal fizyolojik değişiklikler dikkate alınmalıdır. Analjezik ve anestezik ilaçların büyük çoğunluğu kategori C ilaçlardır. 1998 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan görüş bildirisinde, inhaler ve lokal anesteziklerin, kas gevşeticilerin, narkotik analjeziklerin ve benzodiazepinlerin gebelikte güvenli olduğu bildirilmiştir.[81] 2016 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) , üçüncü trimesterde tekrar eden ve uzamış kullanımı olan genel anestezik ve sedatif ilaçların fetusun merkezi sinir sistemi gelişimini etkileyebileceği hususunda uyarılarda bulunmuştur.[82] İnhaler anestezikler, NMDA antagonistleri ve Propofol yapılan hayvan deneylerinde merkezi sinir sistemine nörotoksik olarak bulunmuştur.[83] Ancak bu çalışmalarda kullanılan dozlar, gebelerde anestezide kullanılan dozlardan oldukça yüksek dozlardır ve bunu kanıtlayacak klinik çalışmalar bulunmamaktadır. 2017'de Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) ve Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin (ASA) yayınladığı görüş bildirisinde, anestezik ilaçlara ve sedatiflere in utero ma-

ruziyetin, fetal beyin gelişimini olumsuz etkilediğine dair kanıt bulunmadığı ifade edilmiştir.[84] Gebelikte anestezi ilaçlarının kullanılmaması gibi bir durum söz konusu değildir, çünkü gebelik esnasında da ameliyatlar devam edecektir. Asıl önemli nokta ilaçları mümkün olduğunda kısa süre ve düşük dozda kullanmaktır.

Gebelikte kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler ile kardiyak output ve dinlenme halinde kalp hızı artar. Toplam kan hacmi % 40 ve eritrositler % 25 oranında artmıştır, bu durum gebelikte hematokriti yaklaşık % 30 oranında azaltan fizyolojik anemiye neden olur. Gebelikte, uterusun büyümesine bağlı intraabdominal basınçların artmasıyla, inferior vena kavadan kalbe venöz dönüş azalır. Gebelik esnasında intraabdominal organların yer değiştirmesi ve oksijen ihtiyacının artmasına bağlı olaral tidal volüm %30-40 artar. Hafif bir solunumsal alkaloz hali mevcuttur. Bu fizyolojik değişiklikler sebebi ile gebe anestezisi diğer insanlardan farklıdır ve anestezi uygulayacak kişi bu değişiklikleri akılda tutmalıdır. Yine gebelerde alt özefagus sfinkter basıncı azalmıştır ve mide boşalması uzamıştır. Bu sebeple aspirasyon riski de daha fazladır. İlerleyen gebelik haftalarında havayolu ödemi de artacağından entübasyonda ince endotrakeal tüpler tercih edilmeli ve oksijen ve karbondioksit basınçları yakın olarak gözlenmelidir.[85]

Gebelikte Cerrahi

Daha önce de tartışıldığı gibi gebelikte cerrahi için en ideal zaman 15-20. haftalar arasındadır.[66] 23-24.haftalar civarında cerrahi uygulanacaksa, büyük uterus, fetal akciğer maturitesi ve cerrahiye bağlı preterm doğum ve neoanatal komplikasyonlar karar vermekte güçlük yaratan durumlardır. Bu durumda fetal akciğer maturasyonu için kısa bir gecikmeye izin verilebilir, ancak birinci ve geç üçüncü trimesterlerde malignite şüphesi ile cerrahi uygulanacaksa herhangi bir gecikmeye izin verilmemelidir.[66] Eğer koşullar ve gebelik haftası uygunsa laparoskopik cerrahi tercih edilmelidir. Laparoskopik cerrahide CO2 pnömoperitoneumuna bağlı metarnal asidoz gelişmesi ve bu asidozun fetüsü etkilemesi ile ilgili teorik endişeler vardır ancak modern anestezi cihazları ile hastanın anlık karbondioksit basıncı ve seviyesi tespit edilebilmekte ve buna müdahale edilebilmektedir. Bu sebeple bilinen bir anne ya da fetüs kaybı bulunmamaktadır.[86,87] Gebelikte en sık yapılan laparoskopik operasyonlar sırasıyla; kolesistektomi, adneksiyal kitle değerlendirilmesi ve apandektomidir.[88] Genel olarak laparoskopik cerrahide daha az ağrı, daha az uterus manipülasyonu, daha kısa operasyon süresi ve daha az hastanede yatış süresi olduğundan laparotomiye göre avantajlıdır. Ancak ilerleyen gebelik haftalarında ve evreleme cerrahilerinde laparotomi daha avantajlıdır.[88] Gebelikte 2233 laparoskopik ve 2491 açık cerrahinin karşılatırıldığı bir çalışmada her iki yöntem arasında, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal malformasyonlar açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir.[89] Amerikan Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahi Derneği (SAGES) tarafından gebelerde laparoskopik cerrahi için bazı önerilerde bulunulmuştur. Buna göre trokar girişleri yapılırken dikkatli olunmalı ve uterusa zarar vermekten kaçınılmalıdır. Batına girişte veres iğnesi yerine açık teknik (Hasson Tekniği) kullanılmalıdır ve gebe hafif sol dekibutis pozisyonunda olmalıdır. Aynı zamanda uterin manipülatörler de kullanılmamalıdır.[90]

Bazı yazarlar tarafından cerrahi sonrası tokolitik amaçlı rektal indometazin önerilmektedir.[91] Bu uygulama 30. Gebelik haftasından sonra patent duktus arteriozisi kapatacağı için önerilmemektedir. Gebelikte cerrahi öncesi ve sonrası proflaktik tokoliz kullanımı tartışmalı bir konudur.[91] Bazı kaynaklarda tokolitik kullanımının preterm eylemi önlemede bir etksinin olmadığı gösterilmiştir.[91]

Cerrahi uygulanacak gebelerde ameliyat öncesi ve sonrası fetal kalp atım hızı ve amniyotik sıvı hacmi mutlaka değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Preop ve postop kompresyon çorapları ve gerektiğinde antikoagülanlarla derin ven trombozu profilaksisi uygulanmalıdır.[84]

Kaynaklar

1. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VZ et al (1996).Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. Obstet Gynecol Surv. 51:125-134
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.(2016) Cancer statistics, Cancer J Clin 66:7-30.
3. Ji YI, Kim KT. (2013) Gynecologic malignancy in pregnancy. Obstet Gynecol Sci 56: 289-300
4. Pavlidis NA.(2002) Coexistence of pregnancy and malignancy, Oncologist 7:279-287.
5. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. (2018) Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol 19:337-346
6. Jolles CJ .(1989) Gynecologic cancer associated with pregnancy. Semin Oncol 16:417-424.
7. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. (1982) Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. Obstet Gynecol 59:735-746.
8. Campion MJ, Sedlacek TV.(1993) Colposcopy in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 20:153-163.
9. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. (2020) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 24:102-131.
10. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al (2020). Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis 24:132-143
11. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. Acta Obstet Gynecol Scand. 92:692-699.
12. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, et al (2016) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth16:74
13. Wu YM, Wang T, He Y, et al. (2014) Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. Arch Gynecol Obstet 289:1071–77
14. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. (2018) Natural History of Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Mode of Delivery. Anticancer Res 38:2439-2442.
15. Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. (1997) Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. Gynecol Oncol 64:153-155.
16. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD (1999) Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neop-

lasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 93: 359-362.

17. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al. (1993) Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. Obstet Gynecol 81:915-918.
18. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. (2018) Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 143:22-36.
19. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, et al. (2005) Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. J Clin Oncol 23:9329-9337.
20. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al. (2001) Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 27:1-7.
21. Ji YI, Kim KT. (2013) Gynecologic malignancy in pregnancy. Obstet Gynecol Sci 56:289-300.
22. Sood AK, Sorosky JI, Krogman S, et al. (1996) Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. Gynecol Oncol 63:294-298.
23. Benhaim Y, Haie-Meder C, Lhommé C, et al. (2007) Chemoradiation therapy in pregnant patients treated for advanced-stage cervical carcinoma during the first trimester of pregnancy: report of two cases. Int J Gynecol Cancer 17:270-274.
24. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT (2011). Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? Gynecol Oncol 120:321-325.
25. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, et al. (2002) Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. Gynecol Oncol 87:185-189.
26. Van Calsteren K, Hanssens M, Moerman P, et al. (2008) Successful conservative treatment of endocervical adenocarcinoma stage Ib1 diagnosed early in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 87:250-253.
27. Alouini S, Rida K, Mathevet P. (2008) Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 108:472-477.
28. Stan C, Megevand E, Irion O, et al. (2005) Cervical cancer in pregnant women: laparoscopic evaluation before delaying treatment. Eur J Gynaecol Oncol 26:649-650.
29. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. (2014) Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer 24:394-403.
30. Karam A (2019) Cervical Cancer in pregnancy. Uptodate https: // www . uptodate . com / contents/cervical-cancer-in pregnancy ? search = cervical % 20 cancer % 20 pregnancy & source = search _ result & selected Title = 1 ~ 150 & usage _ type = default&display_rank=1
31. Goldberg GL, Altaras MM, Block B. (1991) Cone cerclage in pregnancy. Obstet Gynecol 77:315-317.
32. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. (2016) Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ 354:i3633.
33. Kyrgiou M, Mitra A, Paraskevaidis E. (2016) Fertility and Early Pregnancy Outcomes Following Conservative Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Early Cervical Cancer. JAMA Oncol 2:1496-1498.
34. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. (2000) Management of stage I cervical cancer in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 55:633-643.
35. Van den Broek NR, Lopes AD, Ansink A, et al (1995) “Microinvasive” adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. Gynecol Oncol 59:297-299.
36. Neumann G, Rasmussen KL, Petersen LK. (2007) Cervical adenosquamous carcinoma: tumor implantation in an episiotomy scar. Obstet Gynecol 110:467-9.

37. Roberts D, Dalziel S. (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev; (3):CD004454.
38. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF et al. (2005) Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. Obstet Gynecol 105:1098-1103.
39. Webb KE, Sakhel K, Chauhan SP, et al. (2015) Adnexal mass during pregnancy: a review. Am J Perinatol 32:1010-1016.
40. Aggarwal P, Kehoe S. (2011) Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 155:119-124.
41. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. (2007) Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. Crit Rev Clin Lab Sci 44(2):151-178.
42. Struyk AP, Treffers PE. (1984) Ovarian tumors in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 63:421-424.
43. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, et al (1988) Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. Am J Obstet Gynecol 158:1029-1034.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) (2017) Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 10:201-214.
45. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, et al. (2006) Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant?. Gynecol Oncol 101:315-321.
46. Hogston P, Lilford RJ. (1986) Ultrasound study of ovarian cysts in pregnancy: prevalence and significance. Br J Obstet Gynaecol 93:625-628.
47. Heilbrun ME, Olpin J, Shaaban A. (2009) Imaging of benign adnexal masses: characteristic presentations on ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Clin Obstet Gynecol 52:21-39.
48. Mehra R, Dubey S, Goel P, et al (2019) Imaging of Adnexal Mass During Pregnancy [published correction appears in J Obstet Gynaecol India 69:205-206.
49. Krishnansu TS. (2017) Cancer in Pregnancy DiSaia P, Creasman W, Mannel R, McMeekin DS, Mutch D (eds) Clinical Gynecological Oncology, 9th edition, Elsevier pp 368-376
50. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ et al. (2006) Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 16:8-15.
51. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. (1999) Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. Am J Obstet Gynecol 181:19-24.
52. Schuurman MS, Timmermans M, van Gorp T, et al. (2019) Trends in incidence, treatment and survival of borderline ovarian tumors in the Netherlands: a nationwide analysis. Acta Oncol 58:983-989.
53. Demirkiran F, Sal V, Bese T et al. (2016) Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumours: A tertiary centre experience. J Obstet Gynaecol 36(8):1036-1040.
54. Moro F, Mascilini F, Pasciuto T, et al (2019). Ultrasound features and clinical outcome of patients with malignant ovarian masses diagnosed during pregnancy: experience of a gynecological oncology ultrasound center. Int J Gynecol Cancer 29:1182-1194.
55. Morice P, Camatte S, Pautier P et al. (2002) Gynecological cancers and pregnancy: the point of view of the oncology gynecologist. Bull Cancer 89:765-71.
56. Blake EA, Kodama M, Yunokawa M, et al. (2015) Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 186:97-105.
57. Grendys EC Jr, Barnes WA. (1995) Ovarian cancer in pregnancy. Surg Clin North Am 75(1):1-14.

58. Watanabe T, Soeda S, Nishiyama H, et al. (2020) Clinical and reproductive outcomes of fertility-sparing surgery in stage I epithelial ovarian cancer. Mol Clin Oncol 12:44-50.
59. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. (2016) Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 34:3460-3473.
60. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. (1992) Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 152:573-576.
61. Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, et al. (2012) Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. Arch Gynecol Obstet; 286: 283-286.
62. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. (2010) Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. Am J Clin Oncol 33:221-228.
63. Udink ten Cate FE, ten Hove CH, Nix WM et al (2009)nTransient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy. Case report and review of the literature. Neonatology 95:80-85
64. Cross SN, Ratner E, Rutherford TJ, et al. (2012) Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. Rev Obstet Gynecol 5:2-8.
65. Joshi A, Mahfooz S, Maurya VK, et al. (2014) PARP1 during embryo implantation and its upregulation by oestradiol in mice. Reproduction 147:765-780.
66. Korenaga TK, Tewari KS. (2020) Gynecologic cancer in pregnancy. Gynecol Oncol. 157:799-809.
67. Kodama M, Grubbs BH, Blake EA, et al. (2014) Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 181:145-156.
68. Horbelt D, Delmore J, Meisel R, et al. (1994) Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. Obstet Gynecol 84:662-664.
69. Sheiko MC, Hart WR. (1982) Ovarian germinoma (dysgerminoma) with elevated serum lactic dehydrogenase: case report and review of literature. Cancer. 49:994-998.
70. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. (2018). Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29:iv1-iv18.
71. Fonseca A, Frazier AL, Shaikh F. (2019) Germ Cell Tumors in Adolescents and Young Adults. J Oncol Pract 15:433-441.
72. Elit L, Bocking A, Kenyon C, et al.(1999) An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. Gynecol Oncol. 72:123-127.
73. Han JY, Nava-Ocampo AA, Kim TJ, et al.(2005) Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: report of 2 cases. Reprod Toxicol 19:557-561
74. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. (2018) Ovarian cancer statistics, CA Cancer J Clin 68:284-296.
75. Young RH, Dudley AG, Scully RE. (1984) Granulosa cell, Sertoli-Leydig cell, and unclassified sex cord-stromal tumors associated with pregnancy: a clinicopathological analysis of thirty-six cases. Gynecol Oncol. 18:181-205.
76. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. (2007) Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol. 105:365-372.
77. Blake EA, Carter CM, Kashani BN, et al. (2014) Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 175:1-7.
78. Suzuki M, Matsunobu A, Wakita K, et al (1980) Hydatidiform mole with a surviving coexisting fetus. Obstet Gynecol. 56:384-388.

79. Bristow RE, Shumway JB, Khouzami AN, et al. (1996) Complete hydatidiform mole and surviving coexistent twin. Obstet Gynecol Surv. 51:705-709.
80. Matsui H, Sekiya S, Hando T, et al (2000) Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan. Hum Reprod. 15:608-611.
81. Koren G, Pastuszak A, Ito S. (1998) Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 338:1128-1137.
82. FDA Drug Safety Communication (2018): FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women.https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and
83. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA et al. (2014) Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. Anesthesiology. 120:626-638.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) (2019) Practice Bulletin. Non obstetric surgery during pregnancy. Committee opinion number 775
85. Bonnet MP.(2016) Sedation and anaesthesia for non-obstetric surgery. Anaesth Crit Care Pain Med 35:S35-S41.
86. Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K. (1995) Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. Surg Endosc. 9:272-279.
87. Barnard JM, Chaffin D, Droste S, et al (1995) Fetal response to carbon dioxide pneumoperitoneum in the pregnant ewe. Obstet Gynecol 85:669-674.
88. Lachman E, Schienfeld A, Voss E, et al. (1999) Pregnancy and laparoscopic surgery. J Am Assoc Gynecol Laparosc 6:347-351.
89. Reedy MB, Källén B, Kuehl TJ. (1997) Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. Am J Obstet Gynecol 177:673-679.
90. Pearl JP, Price RR, Tonkin AE et al. (2017) SAGES guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy 31:3767-3782
91. Walsh CA, Tang T, Walsh SR. (2008) Laparoscopic versus open appendicectomy in pregnancy: a systematic review. Int J Surg 6:339-344.

DİĞER KANSER HASTALIKLARI

Doç. Dr. Ebru Alıcı DAVUTOĞLU, Prof. Dr. Rıza MADAZLI

Kanser tanısı alan kadınların %20-30 'u 45 yaşın altındadır, gebelikte kanser sıklığı da % 0,02-0,1 arasında bildirilmektedir.[1,2] Günümüzde kadınlar gebeliklerini giderek daha ileri yaşlara ertelemekte, ilerleyen yaşla birlikte de kanser görülme sıklığı artmaktadır. Gebelikte en sık karşılaşılan kanser türleri meme kanseri, melanoma ve servikal kanserdir.[3-5] de Haan ve ark.'nın gebeliğinde kanser tanısı alan 1170 gebeyi analiz ettikleri uluslararası kohort çalışmalarında, sıralama meme, hematolojik kanserler, serviks, over, gastrointestinal kanserler, melanoma ve tiroid kanseri olarak belirlendi.[6] Kliniğimizde yapılan, 2000 ile 2015 yılları arasındaki verilerin retrospektif olarak analiz edildiği çalışmada, 31 kadının gebeliğinde kanser tanısı aldığı, en sık karşılaşılan tiplerinin meme, gastrointestinal sistem ve hematolojik kanserler olduğu saptandı .[7] Gebelikle ilişkili kanser tanısı gebelerin %50'sinden fazlasında doğum sonrası ilk yılda koyulurken, %25'i antenatal dönemde, az bir kısmı da doğum anında koyulur .[8]

Gebeliğin kendisi kanser tanısı koyulmasında gecikmeye neden olabilir. Ortaya çıkan semptomların sıklıkla gebelikle ilişkilendirilmesi, gebelikte ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik değişikliklerin fizik muayeneyi güçleştirmesi, serum tümor belirteçlerinin (β–human koryonik gonadotropin (β-hCG), α-fetoprotein (AFP), ve CA-125) gebelik sırasında yükselmesi ve kullanılan tanısal yöntemlerin seçiminde yaşanılan zorluklar bu etkenler arasında sayılabilir. Tedavi sürecinde yaşanılan etik ve tıbbi ikilemlerde amaç fetusa potansiyel zararı en aza indirirken hasta için en iyi kanser bakımını sağlamaktır. [9]

Gebelikte kanser tanısı ve uygun tedavinin seçilmesi karmaşık bir sorun olmakla birlikte, başarılı sonuç multidisipliner ekip yaklaşımına bağlıdır. Geçmiş yıllardaki yayınlara bakıldığında, hastalığın prognozuna olumlu katkısı olmayan gebelik terminasyonu ve iyatrojenik preterm doğum kararlarının sıkça alındığını görmekteyiz. De Haan ve arkadaşlarının 20 yıllık uluslararası kanser kayıtlarına ulaşarak edindiği veriler, kanser tanısı alan gebelerin, her 5 yılda canlı doğum oranlarının giderek arttığını (RR 1.04, %95 CI 1.01–1.06), preterm doğum (RR 0.93,% 95 CI 0.86–0.99) ve iyatrojenik preterm doğum (RR 0.91, %95 CI 0.84-0.98) oranlarının azaldığını ortaya koydu.[6] Aynı çalışmada erken doğum oranının %48 olduğu, hastaların %67'sinin gebelik süresince kanser tedavisi (%39 cerrahi, %37 kemoterapi, %2 radyoterapi ve diğer) aldığı ve konjenital major malformasyon oranının normal toplumdaki ile benzer (%2.5-3) olduğu bildirildi.[6]

Kanser tedavisi sonrası yaşanılan gebelikler farklı bir kategoride değerlendirilirler. Preterm doğum, perinatal ölüm ve konjenital anomali riskinde, önceki yayınlarda sözü edilen artışın olmadığı, normal popülasyon ile benzer gebelik sonuçları olduğu gözlenmektedir.[10,11]

Meme Kanseri

Gestasyonel ya da gebelikle ilişkili meme kanseri tanımı gebelik döneminde, postpartum ilk bir yıl içinde ya da laktasyon döneminde tanı alan meme kanseri için kullanılır.[12] Gebe kadınlarda en sık karşılaşılan kanser türü olan meme kanserinin sıklığı her 10000 canlı doğumda 1.3-3.2 oranında bildirilmektedir.[8,13] Meme kanserlerinin %2'si gebelikle ilişkili meme kanseridir.[14]

– Tanı

Gebelikle ilişkili meme kanserinde en sık semptom gebelik dışı dönemde de olduğu gibi ele gelen ağrısız kitledir.[15] Bilateral seroanginöz meme başı akıntısı sıklıkla gebeliğin ileri haftalarında gözlenirken daha nadir olan kanlı akıntının mutlaka ultrasonografi ve gerekirse mamografi ile değerlendirilmesi gerekir.[16] Şüpheli mastit ya da meme absesinde, memede gözlenen ödem ya da inflamasyonda, inflamatuar meme kanserini dışlamak için cilt biyopsisi yapmaktan kaçınılmamalıdır.

Kitlenin ayırıcı tanısına yönelik ultrason, ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Fetus için güvenli olmasının yanı sıra kistik ve solid lezyon ayrımında %97 oranında başarılıdır.[17,18] Ultrason aksilladaki lenf nodlarının değerlendirilmesine ve eş zamanlı biyopsi yapılmasına olanak sağlar. Kesin olarak benign, basit, kistik olarak tanımlanamayan her kitle için çekirdek (core) biyopsi yapılmalıdır.[19] Malignite şüphesinde bilateral ve multisentrik hastalığı dışlamak için mammografi yapılmalıdır.[20,21] Mammografinin tanısal duyarlılığı %63 ile %78 arasında değişirken, fetal radyasyon maruziyeti 0.0004 cGy olup kritik eşik değerden (5cGy) uzaktır.[22] Lenf nodu tutulumu olan, T3 ve T4 evre hastalıkta ya da semptom varlığında akciğer, karaciğer, kemik ve beyin gibi uzak metastazların varlığı değerlendirilmelidir. Gebe uterusun diyaframı eleve etmesi nedeniyle diyafram ve akciğer alt loblarındaki şüpheli lezyonların direkt akciğer grafisi ile değerlendirilmesi güç olacağından kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir.[23] Kontrastsız MRG beyin, abdomen ve pelvisin değerlendirilmesinde ilk seçenektir. PET görüntülemenin fetus için güvenirliliği konusunda yeterli bilgi yoktur [24]. Şüpheli kemik metastazında fetus için ihmal edilir radyasyon dozuna sahip radyonüklid (99M-teknesyum) ile kemik görüntülemesi yapılabilir .[25]

– Evreleme

American Joint Committee on Cancer'in meme kanser evrelemesinde önerdiği TNM (Tümor, Lenf nodu, Metastaz) sistemi gestasyonel meme kanseri için de uygulanır. Erken evre, nod negatif hastalarda önemli yeri olan sentinel lenf nod biyopsisinin gebelikte yapılabileceği yönünde kaynaklar [26,27] olsa da American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) tarafından önerilmemektedir.[28] Sentinel lenf nod biyopsisinde fetal radyasyon maruziyeti ve kullanılan boyar maddenin (blue dye) fetusa olası etkileri bu konudaki görüş ayrılığının ve çekincelerin asıl nedenidir.

– Patoloji

Gebelikte en sık karşılaşılan histopatolojik tip invaziv duktal karsinomdur.[29,30,31] Gestasyonel meme kanserlerinde inflamatuar meme kanseri 2.5 kat daha fazla görülmektedir.[32] Gebelikle ilişkili meme kanserleri sıklıkla genç yaş kadınlarda gözlenen meme kanserlerinde olduğu gibi histolojik ve prognostik olarak olumsuz özelliklere sahiptir; artmış lenfovasküler invazyon, yüksek nükleer grade, Ki 67 ve p 53 overekspresyonu sık görülür. [29] Östrojen ve progesteron reseptörü genç yaş tümörlerde sıklıkla negatifken, aynı yaş grubundaki popülasyonla karşılaştırıldığında gebe kadınlarda bu olasılığın daha da yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[29,33]

– Gebeliğin meme kanseri üzerine etkisi

20 yaş öncesinde tamamlanmış bir gebelik varlığı, meme kanseri riskini %50 azaltırken [34,35] nulliparite ya da ilk gebeliğin 35 yaşından sonra olması meme kanser riskini arttırır.[36,37] Gebelik ve emzirme döneminde artan meme angorjmanı ve nodülarite hem hasta hem de klinisyen için tümor dokusunun palpasyonunu zorlaştırır. Gebelikte kanser tanısı en az 2 ay geç koyulur.[9] Bu durum gebelik ve laktasyon döneminde hastaların ileri evrede kanser tanısı almasına neden olur.[38] Gebelik döneminde tanının gecikmesinin bir diğer nedeni de artmış hormon düzeyinin tümor dokusunun hızlı büyümesine neden olduğu ve hastalığın evre atladığını ileri süren görüşler de vardır.

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelikte kanser tedavisi güç olmakla birlikte asıl hedef gebe olmayan olguların standart tedavi protokollerine paralel, ancak fetusun iyilik halini gözeten, bu konuda deneyimli kadın doğum uzmanı, meme cerrahı, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun da dahil olduğu multidisipliner ekiple hastaya özel tedavi stratejilerini belirlemektir.[39,40] Gebelik haftası, hastalığın evresi, ailenin tercihleri de göz önünde bulundurularak hastaya özgün tedavi protokollleri oluşturulmalıdır. Geçmişte elektif terminasyonun, hastalığın prognozunu iyileştirip yaşam süresini uzattığı düşünülse de günümüz verileri bu durumu desteklememektedir.[41] Ancak literatür incelendiğinde ileri evre hastalığı olan kadınların sıklıkla elektif terminasyon seçeneğine yöneldiği görülür [41,42] Gebelik onkolog ve deneyimli bir kadın doğum ekibiyle yakından izlenmelidir. Doğum zamanlaması maternal kondisyona, ilave tedavi gereksinimine ve neonatal beklentiye, doğum şekli ise obstetrik endikasyonlara göre yapılır.

– Tedavi ve ilaçlar

Cerrahi tedavi ; Meme kanserinin kesin tedavisi cerrahidir ve gebeliğin 12. haftasından sonra spontan düşük riski ile olumsuz fetal etkileri minimaldir.[43] Gebelikte metastatik hastalık dışında mastektomi ve aksiller diseksiyon en uygun cerrahi yaklaşımıdır.[44,45] Mastektomi erken evre

hastalıkta (evre 1 ve 2) radyoterapi ihtiyacını ortadan kaldırır.[46] Meme koruyucu cerrahi, ikinci trimesterin sonu ya da üçüncü trimesterde tanı alan ve radyoterapinin doğum sonrasına ertelenebileceği hastalar için uygundur.[47]

Radyoterapi; Adjuvan radyoterapi meme kanserinde lokal kontrolü sağlayıp surviyi arttırır. Gebelikte fetus için potansiyel risklere sahiptir.[25] Gebelik haftasına bağlı olarak birinci trimesterde gebelik kaybı ve fetal anomali; iki ve üçüncü trimesterde gelişme geriliği ve çocukluk çağı kanser riski vardır[48] Meme kanseri için uygulanan radyasyon dozu 46-60 Gy olup fetusa 0.04 -0.15 Gy ulaşır.[48] 16. gebelik haftasından önce fetus için belirlenen eşik doz 0.10-0.20 Gy 'dir ve radyoterapi önerilmez.[48] Bu haftadan sonra fetusun tolere edeceği doz 0.50 -0.70 Gy 'dir. [48] Gebelikte meme kanseri tedavisinde sıklıkla radyoterapiden kaçınılsa da bazı klinik senaryolarda gereklilik olabilir [48,49]

Kemoterapi; US Food and Drug Administration tüm kemoterapotik ajanları kategori D ya da X olarak tanımlamıştır ve organogenez döneminde %15-20 konjenital malformasyon ve fetal kayıp riski vardır.[50] Organogenez dönemi dışında kemoterapinin fetus için iyi tolere edildiği kabul edilir [30,51] İki ve üçüncü trimesterde fetal gelişim kısıtlılığı, prematürite ve düşük doğum ağırlığı sıklığı artar.[51,52] En sık kullanılan tedavi rejimi doksorubisin (Antrasiklin) ve siklofosfamit (AC) ile 5 flurourasil (FAC) kombinasyonudur. Metotreksat amniyotik sıvıda birikir. Teratojenik olduğundan gebeliğin hiçbir evresinde kullanımı önerilmez.[50] Kemoterapi kemik iliği supresyonu yapıp enfeksiyon riskini arttırdığından beklenen doğum tarihinden 3-4 hafta önce kesilmelidir. Taksanların güvenli olduğu kabul edilirken adjuvan kemoterapide yeri olan Trastuzumabın fetal renal hücreler için toksik olduğu, oligohidramnios ve fetal ölüm ile ilişkili olduğu bilinir [53,54] Selektif östrojen reseptör modulatörü olan Tamoksifen abortus, konjenital anomali ve genitoüriner malformasyonlara neden olduğu için gebelikte kullanılmaz[55] Laktasyon döneminde sütü kestiği için tamoksifen, anne sütüne geçişi olduğundan antrasiklin ve siklofosfamid kullanımı önerilmez.[56,57]

Meme Kanseri Sonrası Gebelik

Gebelikle ilişkili meme kanserinde survi, gebe olmayan aynı yaş ve evredeki hasta grubuyla benzerdir[41,59,60] Tedavi süreci sonrasında tekrarlayan gebeliklerin prognoza olumsuz katkısı olmadığı ancak hastalığın rekürrens ihtimali nedeniyle ilk 2 yıl içinde tekrar gebe kalınmaması önerilir[58]

Hematolojik Kanserler

Gebe kadınlarda 4. sıklıkla karşılaşılan kanser türü hematolojik kanserlerden Hodgkin lenfomadır.[61] Hodgkin's lenfomanın (HL) genç yaş kadınlarda artan görülme sıklığına paralel, gebelikte görülme sıklığı 1000 ile 6000 gebelikte 1, daha nadir görülen löseminin sıklığı 75000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[62,63] Fetal gelişim ve survi açısından, standart tanı yöntemleri ile tedavi seçeneklerinin (PET-CT, kemoterapotik rejimler) uygulanmasındaki zorluklar gebeliğin yönetimindeki başlıca sorundur. Nadir görülmesi nedeniyle hematolojik kanserler ve gebelik yönetimi ile ilgili literatürdeki vaka serileri ve retrospektif kohort analizleri yol gösterici olur [64,65]

Hodgkin Lenfoma

Gebelikle ilişkili HL, gebelik dışındaki ile benzer klinik seyre ve prognoza sahiptir.[66] Hodgkin lenfoma genellikle ağrısız lenfadenopati, yorgunluk, nefes darlığı, anemi veya trombositopeni semptomları ile kendini gösterir ve bunların diğer yaygın gebelik semptomlarından ayırt edilmesi zor olabilir.[67] HL'de üst boyun, göğüs ve mediastinumun lenfatik kanalları arasında ardışık ve sıralı bir yayılma paterni tanımlanmıştır ve bu aşamadan sonra karın içi ve dalağa yayılır. Tanı genişlemiş lenf nodundan alınan eksizyonel ya da çekirdek (core) biyopside Reed-Sternberg hücrelerinin görülmesi ile koyulur.[66] İnce iğne aspirasyonu bu hücrelerin tipik morfolojik görüntüsünü değiştirir, bu nedenle tercih edilmez.[9]

– Evreleme

Evreleme için göğüs, abdomen ve pelvis BT, kemik iliği biyopsisi yapılır, seçilmiş vakalarda PET yapılması tartışmalıdır. Kemik iliği biyopsisi gebelikte güvenli olarak yapılabilir ancak iyonizan radyasyon BT ve PET kullanımını kısıtlar. PET tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem kazanır, bu nedenle tedavi bitimine ya da gebelik sonrasına ertelenmelidir.[68] Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınarak yapılan Ann Arbor sistemi kullanılır.[69] Evre I-II erken evre III-IV ileri evre hastalık olarak tanımlanır.[69] Erken evre hastalıkta yaş, sedimentasyon hızı, B semptomlarının (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) varlığı, kitlesel (Bulky) hastalık , tutulu alan sayısı gibi prognostik faktörler de dikkate alınır.[70] Hem erken hem de ileri evre hastalıkta multiajan kemoterapi rejimi uygulandığı için gebelikte evrelemenin kritik önemi yoktur.

– Patoloji

Gebelerde en sık görülen tip genç yaş kadınlarda da sık görülen nodüler sklerozan tip lenfomadır.[66]

– Gebeliğin yönetimi

HL tanısı alan gebeler için terapötik seçenekler hastalığın klinik özelliklerine, ailenin tercihlerine, fetal risklere, tanı anında gebelik haftasına ve potansiyel komplikasyonlara bağlıdır. Terminasyon visseral organ tutulumu ile infradiafragmatik radyoterapi gereksinimi olan ileri evre hastalar için bir seçenek olabililir.[71] Geçmiş yılardaki yayınlar tanının gecikmesi, tedavinin eksik ya da yetersiz uygulanması nedeniyle gebelikte HL seyrinin kötü, progresyonsuz sürenin ve sağ kalımın kısa olduğunu vurgulamaktadır[72,73] Günümüz vaka serilerine bakıldığında gebelikte erken tanı ve multiajan kemoterapi protokolüne geçilmesiyle prognozun gebelik öncesi dönem ile benzer olduğu görüşü kabul edilmektedir[74] Erken evre hastalıkta 5 yıllık survi %90'lardayken ileri evre ve yaygın nodal tutulumu olan hastalıkta %50'lere kadar düşer.[75]

– Tedavi

Kemoterapi; Günümüzde HL tedavisinde ABVD rejimi (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine (ABVD regimen) ile seçili hastalarda radyoterapi uygulanmaktadır[76,77] İlk trimes-

terde kemoterapi uygulanması fetal malformasyon, abortus ve ölü doğum oranında artış ile ilişkili bulunmuştur.[78,79] Bu nedenle solunum sıkıntısı ve B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) olmayan, erken evre hastalıkta kemoterapinin ilk trimester sonlarına kadar ertelenmesi düşünülmelidir. İlk trimesterde ABVD rejiminin güvenilir olduğunu vurgulayan vaka serileri olsa da sadece semptomatik hastalar için kortikosteroid ve vinblastin palyatif tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır.[80] HL tedavisinin ertelenmesi doğumuna 2-3 hafta kalan gebeler dışında düşünülmemelidir. Tedavinin gecikmesi maternal prognozu olumsuz yönde etkiler ve sonraki dönemde relaps riskini arttırır. Kemoterapi preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, kardiyotoksitite ve neonatal miyelosupresyona yol açabilir.[78, 81] Azim ve arkadaşlarının yayınladıkları derleme, HL tanısı alan ve her 3 trimesterde tedavi gören 68 gebenin gebelik sonuçlarını ortaya koymuştur.[102] Bu çalışmada en geniş vaka serilerine sahip Meksika grubunda 26 hastanın yaklaşık üçte biri ilk trimesterde ABVD rejimi almıştır. 18 yıllık takip sürecinde bu gebelerin hiçbirinde düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomali de dahil kemoterapiyle ilişkili sekonder yan etkilerin gözlenmediği vurgulanmıştır.[77] Kalan vakaların 17'si ilk trimesterde kemoterapi almış ve bunların 3 ünde spontan abortus, 6'sında farklı konjenital anomaliler (hidrosefali, yarık dudak-damak) saptanmış ve bu bulgular ilk trimesterde kemoterapi kullanımı ile ilgili görüş ayrılığına neden olmuştur.[105,106]

Radyoterapi: HL tedavisinde kombine kemoterapi rejiminin henüz kabul görmediği yıllarda yaygın ve geniş saha radyoterapi uygulaması yapılmıştır. Sağkalanlarda sekonder kanserlere (meme, akciğer) ve kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu gözlenmesi üzerine bu uygulamaya son verilmiştir.[82,83] Günümüzde radyoterapi kemoterapiye engel durumu olan, boyun bölgesine sınırlı kitlesi olan, evre I ve II hastalıkta uygulanabilir. Abdominal saha koruması ile yapılan uygulamada fetal maruziyet 10 cGy'den azdır.[84] Relaps riskini minimalize etmek için radyoterapi gereksinimi olan hastalara ABVD rejimi gebelikte uygulanmalı, radyoterapi doğum sonrasına ertelenmelidir

Hodgkin Lenfoma Sonrası Gebelik

Gebeliğin kendisinin hastalığın rekürrensi ile ilişkisi gösterilememiştir.[85] Ancak tanı sonrası iki ile üç yıl relaps riski nedeniyle gebe kalınması önerilmez.[85] Rekürren hastalıkta yüksek doz terapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu endikasyonu olduğundan özellikle ilk 6 ay içinde nüks eden hastalar için gebeliğin terminasyonu düşünülmelidir.[86]

Non-Hodgkin Lenfoma

Gebelikle ilişkili Non-Hodgkin (NHL) lenfoma daha nadir görülmesine karşın, HL'den farklı olarak, gebelik dışındaki döneme göre daha agresif seyreder.[72,87] Hastalar çoğunlukla ileri evrede tanı alır ve gebelikte reprodüktif organların (meme, serviks, overler, plasenta) tutulumu daha sıktır.[88,89] Lenfadenopati, mediastinel kitle, B semptomları ve ekstranodal (kemik, karaciğer, akciğer) tutulum ile ortaya çıkar. Halsizlik, nefes darlığı gibi sık görülen semptomların gebeliğin fizyolojik değişikliklerinden ayırt edilmesi zor olabilir. World Health Organization (WHO)

sınıflamasına göre NHL'nın 30'dan fazla tipi vardır. [90] Kaynaklandığı hücre türüne göre (B, T, NK ve plazma hücresi) tanımlanan histolojik subtiplerin klinik seyri farklılık gösterir. Tanı HL ile benzer şekilde, genişlemiş lenf nodundan alınan eksizyonel ya da çekirdek (core) biyopsi ile koyulur.[91]

– Evreleme

HL ile benzer şekilde yapılır.

– Patoloji

Gebelikte en sık karşılaşılan tip diffüz büyük B hücreli lenfoma ve 2. sıklıkla Burkitt lenfomadır.[90] Olguların %30- 40 kadarında görülen diffüz büyük B hücreli lenfomanın bir varyantı da genç yaş kadınlarda sık görülen primer mediastinel büyük hücreli lenfomadır.[90] Anterior mediasten tutulumu nedeniyle dispne ve vena cava superior sendromuyla prezente olur. Sıklıkla çocukluk çağında görülen Burkitt Lenfoma, hızlı 'doubling time' özelliği nedeniyle sıklıkla ekstranodal intraabdominal kitle (barsak, böbrek, karaciğer, dalak, over tutulumu) ile ortaya çıkar. NHL'de tümoral hücrelerin yayılımı HL'dan farklı ardışık ve sıralı bir patern göstermez.

– Gebeliğin yönetimi

NHL tanısı alan gebeler için terapötik seçenekler hastalığın klinik özelliklerine, ailenin tercihlerine, fetal risklere, tanı anında gebelik haftasına ve potansiyel komplikasyonlara bağlıdır. Terminasyon viseral organ tutulumu ile infradiafragmatik radyoterapi gereksinimi olan ileri evre hastalar için bir seçenek olabililir.[77] Geçmiş yıllardaki yayınlar tanının gecikmesi, tedavinin eksik ya da yetersiz uygulanması nedeniyle gebelikte NHL seyrinin kötü, progresyonsuz sürenin ve sağkalımın kısa olduğunu gösterse de günümüz vaka serilerine bakıldığında gebelikte erken tanı ve multiajan kemoterapi protokolüne geçilmesiyle prognozun gebelik öncesi dönem ile benzer olduğu görüşü kabul edilmektedir [.67,73,74] Erken evre hastalıkta 5 yıllık survi %90'lardayken ileri evre ve yaygın nodal tutulumu olan hastalıkta %50'lere kadar düşer.[76]

– Tedavi

Kemoterapi: NHL tiplerinin pek çoğunun tedavisinde RCHOP rejimi (Rituximab, Siklofosfamit, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednison) ile erken evre ya da Bulky hastalıkta küratif amaçlı radyoterapi uygulanmaktadır.[39] HL'da olduğu gibi geniş vaka serilerine sahip Meksika grubunda Aviles ve Neri 29 NHL vakasını CHOP protokolü ile tedavi etmiş, hastaların yarısının ilk trimesterde kemoterapi almalarına karşılık gebelerin hiçbirinde düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomali de dahil kemoterapiyle ilişkili sekonder yan etkilerin gözlenmediği vurgulanmıştır.[77] HL'de olduğu gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle kemoterapinin ikinci trimestere ertelenmesi, semptomatik hastalar için palyatif amaçlı steroid kullanımı düşünülebilir. Burkitt Lenfoma tedavisi gebelikte daha karmaşık bir sorundur. Daha az agresif bir rejim olan RCHOP Burkitt lenfo-

ma tedavisinde yetersiz kalır. Alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, anti mikrotubül ajanlar, anti tümör antibiyotiklerin (Rituksimab,metotreksat, adriamisin, siklofosfamit, vincristine, ifosfamit, sitarabin, etoposid) ve intratekal kemoterapinin birlikte kullanımı hastalar için kür sağlayıcı olsa da ciddi maternal ve fetal riskleri vardır.[73,93] Multidisipliner bir ekip ile, bu hastalara gebeliğin terminasyonu dahil tüm seçenekler, potansiyel toksisiteler ve hastalığın seyri konusunda bilgiler verilmeli, tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir.

Akut Lösemi

Lösemi görülme insidansı 75000 ile 100000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[94,95] Hastalar yorgunluk, ateş, enfeksiyon ve kanama eğilimi, anemi, granülositopeni, trombositopeni ile bulgu verirler. Lökosit sayımı (WBC) akut lenfoid lösemide (ALL) %90 vakada artarken, akut miyeloid lösemide (AML) vakaların 1/3'inde lökopeni ye rastlanır.[95] Gebeliğin hastalığın seyrine ve prognozuna olumsuz etkisi gösterilemese de akut lösemiler tanı koyulur koyulmaz hızla tedavinin başlanması gereken, fatal seyirli hastalıklardır.[94] Periferik yayma, kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik analiz ile tanı koyulur.

– Patoloji

Gebelikte vakaların %90'ı akut lösemi olarak ortaya çıkar.[94] Sıklıkla ilk trimesterden sonra tanı koyulan lösemilerin %60'ı AML, %30'u ALL dir.[75] AML olgularının %10-15'i yaygın damar içi koagülopati (DİK) ile seyreden akut promiyelositik lösemi (APL)'dir.[96]

– Gebeliğin yönetimi

Akut lösemiler gebelik haftasına bakılmaksızın, tanı koyulur koyulmaz tedavinin başlanması gereken durumlardır. İlk trimesterde tanı alan hastalar için yoğun kemoterapi rejiminin fetus için olası riskleri (spontan abortus, konjenital malformasyon,) anlatılarak, terapötik abortus seçeneği sunulmalı ve takiben indüksiyon tedavisine başlanmalıdır.[97,98,99] Onkolojik açıdan bakıldığında abortus hastalığın prognozunu iyileştirmez.[102] Ancak hem tedavinin hem de hastalığın neden olduğu ciddi kemik iliği supresyonu, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hastayı tehlikeye atar.[104] Bir diğer açıdan bakıldığında, uygulanacak yoğun tedavi rejimi, kadının ileriki yaşamında tekrar gebe kalma şansını ortadan kaldırabilir.[102]

Tedavi

Multiajan kemoterapi rejiminde AML için antrasiklin (idarubisin veya doksorubisin) ve sitarabin; APL için antrasiklin, sitarabin ve all-trans-retinoik asit; ALL için antrasiklin, vinkristin, siklofosfamit, prednison ve asparaginas protokolü uygulanır. İlk trimesterde sitarabin kullanımı ekstremite deformitesiyle ilişkili bulunmuştur.[100,101] İki ve üçüncü trimesterde sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu kullanılan 52 AML hastasının gebeliğinde %11.5 intrauterin ölüm, %11.5 prematür doğum, %9.6 konjenital anomali (ekstremite deformitesi,VSD,kardiyomiyopati), %5.7

fetal gelişim kısıtlılığı, %5.7 fetal pansitopeni görülürken %50 olgu gebeliğini sorunsuz olarak tamamlamıştır.[102] APL tedavisinde yeri olan all-*trans*-retinoik asit ilk trimesterde %85 kardiyak ve nörolojik malformasyonlarla ilişkli bulunmuştur.[101] ALL hastalarının rejiminde yeri olan metotreksat teratojenik olup, aminopterin sendromuyla (kranial disostos, mikrognati, kulak anomalileri) ilişkilidir. 20 haftadan önce tanı alan ALL hastalarında gebelik tahliye seçeneği aileyle konuşulmalı, metotreksat içermeyen kombine rejimler ile üçüncü trimestere kadar takip ve annenin pansitopenik olmadığı bir dönemde 32. haftalarda doğum düşünülmelidir[103]

Kronik Lösemi

Kronik lösemiler gebelikte görülen lösemi vakalarının sadece %10'unu oluşturur.[107] Olguların çoğu kronik miyeloid lösemi iken (KML), ileri yaşa özgün olan kronik lenfoid lösemi (KLL) ile gebelikte çok nadiren karşılaşılır[107] KML matür miyeloid hücrelerin üretiminde artış ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların çoğunda trombositoz ve hafif normokrom normositer anemi görülür. Trombosit fonksiyonları sıklıkla anormal olsa da hemoraji, trombositopeni olan hastalarda görülür. Sessiz seyirli olan hastalıkta tedavi doğum sonrasına ertelenebilir. Ciddi sistemik semptomların varlığı, otoimmun hemolitik anemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ya da semptomatik lenf nodu büyümesi olan hastalarda tedavi gereklidir[107] Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib), interferon-α ve lökoferez gebeliğin iki ve üçüncü trimesterinde uygulanabilir.[107]

Malign Melanom

İnsidansı giderek artan malign melanom, gebelikte rastlanan kanserlerin %8 kadarını oluşturmaktadır.[2] Melanoma olgularının 1/3'ü genç erişkin dönemdeki kadınlarda ortaya çıkarken, %1 ile %3.3 kadarı gebelik ya da laktasyon döneminde tanı koyulan vakalardır.[2,4,39] Agresif seyirli bir cilt kanseri olan melanomada hedef cilt ile sınırlı olduğu dönemde tanıyı koyup tedavi etmektir. Gebelik dışındaki dönemde olduğu gibi, pigmente bir lezyonda meydana gelen kontur ve renk değişikliği, kabarıklık, kaşıntı, kanama veya ülserasyon durumunda biyopsi yapılmalıdır.

– Evreleme

Agresif bir cilt kanseri olan melanomada, lezyon bazal membran sınırını aşıp dermisi invaze ettiğinde metastaz potansiyeline sahiptir.[108] Tümör kalınlığının (Breslow kalınlığı) artması, bölgesel lenf noduna metastaz ihtimalini arttırdığı için, kötü prognoz belirtecidir[109] Prognozun belirlenmesinde American Joint Committee on Cancer tarafından geliştirilen TNM (primer tümör, rejyonel lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılır.[109]

– Gebeliğin melanoma üzerine etkisi

Gebelikle ilişkili melanomaların diğer melanomalardan daha kötü prognozlu olduğuna dair görüş birliği yoktur[110] Yıllar önce kabul edilen bu görüşün aksine güncel literatür verileri gebelikle ilişkili melanomaların daha kötü prognoza sahip olmadığını ortaya koymaktadır[39,111,112] Tüm bu

çelişkili verilerin ardından Byrom ve arkadaşlarının yayınladıkları sistematik derleme ve meta analiz, aynı yaş ve evrede olup, gebelikte tanı koyulan melanoma olgularında mortalite oranının anlamlı ölçüde fazla [pHR 1.56 (95% CI 1.23–1.99)] olduğunu ortaya koydu.[113] Gebelikte kötü seyir ile ilgili öne sürülen hipotezlerden biri tanının geç koyulmasıdır. Melanomaların üçte ikisinin mevcut nevüslerde ortaya çıktığı bilindiği için, gebelikte nevüslerde gözlenen renk değişikliklerinde vakit kaybetmeden biyopsi yapılmalıdır[108,114] Gebelikte artan lenfanjiogenez, melanomaların sentinel lenf nodu metastazı için çok güçlü bir prediktördür.[107,115] Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) metastatik melanomalarda yüksek oranda eksprese edilir ve prognostik faktör olarak kabul edilir.[116] PAPP-A, IGF1 aktivitesini indükleyerek melanoma hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırır.[116] Seks hormonlarının melanosit sayısı ve melanin üretimini arttırdığı bilinse de melanoma progresyonu üzerine etkisi ortaya koyulmamıştır[117,118] Son yıllarda çalışmalarda östrojen reseptör β (ER β) üzerinde yoğunlaşmış ve bu reseptör ekspresyonunun az olduğu tümörlerin daha agresif seyrettiği gösterildi[119] Gebelikte ortaya çıkan immun toleransın tümor hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir[113]

– Melanomanın gebelik üzerine etkisi

Gebelikte kanser tanısı alan diğer hastaların aksine, melanomalı hastalarda preterm doğum, sezaryen doğum ve ölü doğum oranlarında artış olmadığı gösterilmiştir[120,121]. Melanoma plasenta ve fetusa en sık metastaz yapan tümördür. Vakaların %30 kadarında plasentaya metastaz gösterilmiş olmasına rağmen fetus sıklıkla etkilenmeden doğar.[122,125] Etkilenmiş fetuslarda prognoz kötüdür, intrauterin ölüm olasılığı yüksektir. Tümor dokusunda gösterilmiş büyüme faktörleri ve onkofetal antijenlerden üzerinde en fazla çalışılmış olanlardan biri IGF-2 mRNA-binding protein 3 (IMP-3) 'dir. Embriyogenez sırasında önemli rolü olan IMP3' ün özellikle metastatik melanoma dokusunda yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.[126] IMP3, bu gebelerin gebelik haftasına göre daha büyük (LGA)'lı doğum yapma nedeni olabilir.

– Gebeliğin Yönetimi

Cerrahi küratif tedavi seçeneğidir ve gebeliğin her döneminde güvenli olarak yapılabilir.[124] Histopatolojik tanı ve evreleme sonrasında, cerrahi sınır pozitif olan hastalar için geniş lokal eksizyon ve sentinel lenf nod (SLN) biyopsisi gerekliliği ortaya çıkar. Teknesyum kullanılarak yapılan SLN örneklemesi fetus için minimal risk taşır ve fetal radyasyon maruziyeti <5 mGy ile eşik değerin (100 mGy) altında kalır.[110] Metastatik hastalıkta tedavi hasta için bireyselleştirilmelidir. İmmünoterapi gibi adjuvan tedavi seçeneklerinin güvenilirliği konuşunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid Kanseri

En sık görülen endokrin gland tümörü olan tiroid kanseri insidansı 100.000 gebelikte 14.4 olarak bildirilmektedir.[127] Son 20 yılda tiroid kanseri sıklığındaki artışın en önemli nedeni ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmasıdır.

– Tanı

Boyun muayenesi sırasında ele gelen şüpheli her kitle ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir. 2 cm'nin üzerinde, sınırları düzensiz, mikrokalsifikasyonlar içeren, solid, ağrısız nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile histopatolojik tanıya gidilmelidir[128] Tiroid kanserinde sıklıkla tiroid fonksiyon testleri normaldir. Suprese olmuş TSH düzeylerinde fonksiyonel nodül olasılığı akılda tutulmalı, biyopsi öncelikli tercih olmamalıdır.

– Patoloji

Tiroid kanserlerinin %75-80 'i iyi diferansiye papiller tiroid kanseri, %15-20'si meduller tiroid kanseridir.[128]

– Gebeliğin Yönetimi

Gebelikte ya da gebelik sonrası 12-24 ay içerisinde tanı koyulan diferansiye tiroid papiller karsinom ile ilgili retrospektif çalışmalar survi ve hastalıksız sağkalım oranlarının gebe olmayan grup ile benzer olduğunu ortaya koymuştur.[129,130] Bu verilerden farklı olarak İtalya'da refere bir merkezde yapılan 2 çalışma bu hastalarda rekürrens ve persistens oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir[131,132] Bu iki çalışmanın en önemli sonucu cerrahinin doğum sonrası döneme ertelenmesinin hastanın survisine olumsuz katkısının olmadığıdır. Diferansiye tiroid karsinomlarının tedavisi cerrahidir. Sıklıkla ikinci trimesterde yapılan total tiroidektominin maternal ve fetal risklerinin minimal olduğu, gebe hastalarda endokrin komplikasyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir[133,135] Gebeliğin ilk trimesterinde tanı koyulan ve izlem kararı alınan iyi diferansiye papiller karsinomalar sonografik olarak takip edilmelidir. 24. haftada kitlede sonografik olarak büyüme (%50 volüm, %20 çap artışı) ya da metastatik lenf nodu saptanması durumunda cerrahi kararı alınmalıdır.[127] Postoperatif dönemde TSH düzeyleri 0.1-0.5 mIU/L arasında tutulacak şekilde tiroksin replasmanı yapılmalıdır.[136] Pek çok vakada postoperatif dönemde uygulanan radyoaktif iyot tedavisi gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir.

Kolorektal Kanserler

Gebelikte nadir görülen kanser tiplerinden kolorektal kanserin sıklığı 13.000 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir.[137] Pellioni ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları sistematik derlemede 119 gebe değerlendirilmiş ve hastaların %12'sinin birinci , %41'inin ikinci ve % 47'sinin üçüncü trimesterde tanı aldığı; ortalama tanı yaşının 32 (17-46) olduğu belirlendi.[138] Genel popülasyonda kolon kanserlerinin %20-25'i rektum kanseri olmasına karşın gebelerde %65-85'i rektum kaynaklıdır. [137,139]

– Tanı

Karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık gibi gebelikte sık görülen semptomlar klinik tabloyu maskeleyebilir. Diğer yandan tanı için altın standart olan kolonoskopi ve biyopsiden gebelik döne-

minde kaçınılması bu dönemde kanserlerin yaklaşık yarısının metastatik hastalık evresinde yakalanmasına neden olur.[137,138] Günümüzde endoskopik işlemlerle ilgili tecrübe artmış ve uygun hastanın belirlenmesi şartıyla gebelikte de bu işlemlerin güvenli olarak yapılabileceği son çalışmalarla ortaya koyulmuştur.[140,141] Genç yaşta müsinöz komponentin yoğun olduğu karsinomlara daha sık rastlanması hastaların ileri evrede tanı almasının bir nedeni olabilir. [142,143]

– Gebeliğin yönetimi

Gebelik haftası, hastalığın evresi, acil ya da elektif tedavi gereksinimi tedavi şeklini belirlemede önemlidir. Gebelikle ilişkili kolon kanserlerinin biyolojik olarak daha agresif özellikte olmasına karşın, aynı yaş ve evredeki hastalarla benzer prognoz ve sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterildi.[138,144] Hastanın ve tedaviyi üstlenen ekibibin fetal ve maternal riskleri gözeterek karar vermesinin zor olduğu ikinci trimesterdeki hastalar prognoz açısından en kötü grubu oluşturur. İlk trimesterde tanı alan hastalar uygun planlamanın ardından cerrahiye hazırlanırken, üçüncü trimesterdeki hastalarda tedavi doğum sonrasına ertelenir. Tedavinin geciktirilmesinin hastalığın progresyonuna ve sağkalım oranlarının azalmasına neden olur.[138]

Santral Sinir Sistemi Kanserleri

Baş ağrısı, bulantı, kusma, vizüel değişiklikler ve konvülziyon ile prezente olabilen santral sinir sistemi tümörlerinin tanısında gecikmemek için inatçı semptomların varlığında kontrastsız MRG ile görüntüleme yapmaktan kaçınılmamalıdır.[145] Tedavi tümör etiyolojisine ve gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. Kafa içi basıncı azaltmak için steroid ve profilaktik antiepileptik tedavi yanında gebelikte hızlı büyüyen menenjiom ve hipofiz adenomlarında cerrahi rezeksiyon önerilir.[146] Kemoterapi sıklıkla gebelik sonrasına ertelenirken saha korumalı radyoterapi iki ve üçüncü trimesterde uygulanabilir.[145] Ikınma eylemi sırasında kafa içi basıncın artışını engellemek için genel anestezi altında sezaryen ile doğum önerilir.

Kemoterapötik İlaçlar

Teratojenisite, gebelikte kemoterapi uygulanan tedavi sürecinde temel endişe kaynağıdır. Gestasyonel hafta, uygulanan doz, plasental geçişin derecesi ve maruz kalma süresi gibi birçok faktörden etkilenir.[149] İlaçların tamamı hayvan teratojenisite testlerine tabi tutulur ve sonuçlar ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından risk kategorilerine ayrılır.[5] Bu sisteme dayanarak, çoğu kemoterapötik ajan C, D veya X sınıfına girer. Bununla birlikte, hayvan teratojenisite testlerinin sonuçları, her zaman insanlardaki sonuçlarla korele olmayabilir ve insanlarla ilgili veriler çoğunlukla kısıtlıdır. İlk trimesterde kemoterapi uygulanması konjenital malformasyon riskini %3-5'lerden %10-25'lere çıkardığı tahmin edilir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde teratojenisite riski önemli ölçüde azalır ve muhtemelen kemoterapiye maruz kalmayan gebe kadınlardan farklı değildir.[2,9]

Antimetabolit Ajanlar

Antimetabolitler DNA veya RNA sentezi sırasında substrat olarak hareket ederek hücresel metabolizmayı inhibe eder.[148] Bu ilaç sınıfı metotreksat, 5-florourasil, gemsitabin, kapesitabin, sitarabin ve 6-merkaptopürini içerir. Metotreksat, bir folik asit antagonistidir. Folat antagonistlerinin en teratojenik antineoplastik ilaçlar arasında olduğu bilinmektedir.[147,148] Gebeliğin ilk üç ayında yüksek doz metotreksata maruz kalmak düşük, iskelet anormallikleri ve merkezi sinir sistemi kusurları ile ilişkilendirilmiştir.[148,149] İki ve üçüncü trimesterde düşük doğum ağırlığı ve miyelosüpresyona yol açar .[150]

Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanlar DNA'ya bağlanıp çapraz bağlar oluşturarak zincir hasarına neden olurlar. Siklofosfamid, ifosfamid, klorambusil ve dakarbazin alkilleyici ajanlar arasında yer alır. Alkilleyici ajanların birinci trimesterde gastrointestinal, genitoüriner, oküler ve iskelet sistemi anormallikleri dahil olmak üzere teratojenik potansiyele sahip olduğu gösterildi.[147,149] Uygun endikasyonda iki ve üçüncü trimesterde kullanımı güvenli kabul edilir.[149]

Antitümör Antibiyotikler

Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin ve daunorubisin), bleomisin, daktinomisin ve mitomisin C'yi içerir. Antrasiklinlerin nispeten yüksek molekül ağırlığı (idarubisin hariç) ve plazma proteinlerine bağlanma kapasitesinin yüksek olması nedeniyle transplasental geçişinin ve muhtemel teratojenisite oranının düşük olduğu gösterildi.[151] Antrasiklinlerin tolere edilebilirliği kardiyotoksisite ile sınırlıdır ve potansiyel fetal kardiyak risk konusunda endişe duyulmaktadır.[152]

Vinka Alkaloidleri

Vinka alkaloidleri, mikrotübüllerin oluşumunu önler ve böylece hücre döngüsünün M fazında mitozu durdurur. Vinkristin ve vinblastin, insanlarda teratojenik etkiye sahip değillerdir ve ileri gebelik haftalarında iyi tolere edilirler .[147]

Platin Analogları

Organik platin türevleri, hücre fazına spesifik olmadan DNA ile çapraz bağ yaparak iş görürler. Jinekolojik kanserlerde (over ve serviks) sıklıkla kullanılan platin türevi ajanların fetusta ventrikülomegali, mikroftalmi ve işitme güçlüğüne yol açtığı gösterilmiştir.[153]

Taksanlar

Mikrotübül inhibitörleri grubunda olan taksanlar over, meme ve serviks kanserinde sıklıkla kombine rejimlerle birlikte kullanılır ve ilk trimesterden sonra kullanımının fetus açısından düşük riskli olduğu kabul edilir.[154]

Tamoksifen

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerinde kullanılan bir ajandır. Kraniyofasiyal malformasyonlar ve ambigius genitalya gibi olumsuz fetal etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmaz.[151,154]

Trastuzumab

Monoklonal antikor olan Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü (HER2) ye bağlandığı için HER 2 pozitif meme kanseri ve ileri uterus seröz karsinomlarında kullanılır. Ancak ikinci veya üçüncü trimesterde ağır oligohidramniosa neden olduğu için gebelikte kullanımı önerilmemektedir.[155]

Radyoterapi

İyonize radyasyon, gestasyonel hafta, uygulanan saha ve maruz kalınan fetal doz gibi faktörlere bağlı olarak teratojenik etkili bir ajandır.[147] Genel olarak, gebelikte maruz kalınan radyasyon dozu 0.1 ile 0.2 Gray (Gy) eşik dozundan daha yüksek doza ulaştığında riskin ortaya çıktığı düşünülmektedir; bu nedenle gebelikte kabul edilir üst sınır 0.05 Gy olarak tanımlanmaktadır.[147,150] İyonize radyasyon maruziyetinin çocukluk çağı kanser riskini artırdığı ve fertiliteyi etkilediği yönünde görüşler vardır.[147]

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 63:11–30.
2. Pentheroudakis G, Pavlidis N. (2006) Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. European Journal of Cancer, 42:126–140.
3. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM (2014) Cancer and pregnancy: an overview for obsetricians and gynecologists. Am J Obstet Gynecol, 211:7–14.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 68:7–30.
5. Amant F, Han SN, Gziri MM, et al. (2015) Management of cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 29 :741–753
6. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. (2018) Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol, 19: 337–46
7. Davutoglu EA, Madazlı R, Yılmaz N et al. (2017) Pregnancy in cancer patients and survivors; experience of a university hospital in Turkey Journal of Obstetrics and Gynaecology, 37:1015-1019
8. Smith LH, Danielsen B, Allen ME et al. (2003) Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol, 189:1128–1135.
9. Salani R, Bixel K, Copeland L (2021) Malignant Disease and Pregnancy In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1063-1077

10. Clark H, Kurinczuk JJ, Lee AJ, Bhattacharya S. (2007) Obstetric outcomes in cancer survivors. Obstet Gynecol, 110:849–854.
11. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L.(2001) Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population-based cohort study from Sweden. PLoS Medicine ,3:e336
12. Knabben L, Mueller MD (2017) Breast cancer and pregnancy Horm Mol Biol Clin Invest, 32 :26-37
13. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. (1996) Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. Obstet Gynecol Surv, 51:125–134
14. Dorregan WL. (1995) Breast carcinoma and pregnancy. Cancer of the breast. Philadelphia: Saunders, 732–741
15. Cordoba O, Llurba E, Saura C et al. (2013) Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. Breast, 22:515-9
16. Framarino-Dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A (2017) Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? BMC Cancer, 17 :777.
17. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, et al. (1998) Gestational breast cancer. Can Assoc Radiol J, 49:172–180
18. Kopans DB, Feig SA, Sickles EA (1996) Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review (comment). Cancer, 77: 208–209
19. Collins JC, Liao S, Wile AG (1995) Surgical management of breast masses in pregnant women. J Reprod Med, 40:785–788
20. Nicklas AH, Baker ME.(2000). Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol, 27:623–632
21. Kopans D. Janower ML, Linton OW, et al. (1996) Mammography and radiation risk. In: Radiation Risk: A Primer. Reston, VA: J Am Coll Radiol, 21
22. Martinez MT, Bermejo B, Hernando C, et al (2018) Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol, 230:222-227
23. Shellock FG, Crues JV (2004) MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. Radiology, 232 :635–52
24. Hsieh TC, Wu YC, Sun SS, et al. (2012) FDG PET/CT of a late-term pregnant woman with breast cancer. Clin Nucl Med, 37 :489–91
25. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (2004) Practice Bulletin Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Number 299, Obstet Gynecol, 104 :647–51
26. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol, 14:218–221
27. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. (2007) Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. Lancet Oncol, 8:79–81
28. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer J Clin Oncol, 23:7703–7720
29. Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al. (2003) Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features.Cancer, 98 :1055-60
30. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. (2005) Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol, 23: 4192–7.
31. Tobon H, Horowitz LF (1993) Breast cancer during pregnancy. Breast Dis, 6:127–134
32. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al (1997) . Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Int J Cancer, 72:720–727
33. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. (1997) Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a ca-

se-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer, 72:720–727

34. Dall G, Risbridger G, Britt K (2017) Mammary stem cells and parity-induced breast cancer protection-new insights. J Steroid Biochem Mol Biol, 170: 54–60
35. Horn J, Vatten LJ (2017) Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. Int J Womens Health, 9: 265–272.
36. Albrektsen G, HeuchI, HansenS, Kvale G. (2005) Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. Br J Cancer, 92 :167–175
37. Newcomb PA, Trentham-DietzA, HamptonJM, et al. (2011) Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. Cancer, 117 :1946–1956
38. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. (1996) Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol, 87:414–418
39. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD (2009) Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry- based cohort study. J Clin Oncol, 27: 45–51
40. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P et al. (2009) Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. Breast J, 15:461–7
41. Nugent P, O'Connell TX. (1985) Breast cancer and pregnancy. Arch Surg, 120: 1221–4
42. Clark RM, Chua T (1989) Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. Clin Oncol, 1:11–8
43. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. (2002) Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. J Am Coll Surg, 194:54–64
44. Woo JC, Yu T, Hurd TC. (2003) Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg, 138:91–98
45. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. (1999) Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol, 17:855–861
46. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med, 347 :1227–32
47. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. (2002) Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy Surgery, 131:108–110
48. Mazonakis M, Damilakis J. (2017) Estimation and reduction of the radiation dose to the fetus from external-beam radiotherapy. Phys Med, 43:148–52
49. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. (1998) Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 40 :995–9
50. Ebert U, Loffler H, Kirch W. (1997) Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther, 74:207–220
51. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. (1999) Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. Cancer, 86 :2266–72
52. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. (1992) Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 166:781–787
53. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. (2013) Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Clin Breast Cancer, 13 :16–23
54. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. (2013) Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat, 137 :349–57
55. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. (2001) Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy–case report and literature review. Gynecol Oncol, 80 :405–8
56. Shaaban MM. (1975) Suppression of lactation by an antiestrogen, tamoxifen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 4

:167–9

57. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. (2014) Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res, 16 :500

58. Helewa M, Levesque P, Provencher D, et al. (2002) Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. J Obstet Gynaecol Can, 24:164–184

59. Murphy GC, Mallam D, Stein S, et al. (2012) Current and recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. Cancer, 118:3254–3259

60. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. (2013) Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol, 31:2532

61. McCormick A, Peterson E (2018) Cancer in Pregnancy Obstet Gynecol Clin N Am, 45:187-200

62. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, et al. (2017) The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. Eur J Haematol, 99 :385–91

63. Horowitz NA, Henig I, Henig O, et al. (2018) Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma, 59 :610–6

64. Amit O, Barzilai M, Avivi I. (2015) Management of hematologic malignancies: special considerations in pregnant women. Drugs, 75 :1725–1738

65. Odelia A, Erel J, Chava P, et al. (2017) Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case-based questionnaire. Int J Clin Oncol, 22 :190–199

66. Horowitz NA, Benyamini N, Wohlfart K et al. (2013) Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. Lancet Oncol, 14:275–82

67. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al.(1992) Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. Br J Cancer, 65 :114–7

68. Juweid M, Stroobants S, Hoekstra O, et al. (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol, 25:571–578

69. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res, 31: 1860–61

70. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. (2014) Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 25;70–75

71. Shanbhag S, Ambinder RF. (2018) Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin, 68: 116–32

72. Gelb A, van de Rijn M, Warnke R, et al. (1996) Pregnancy-associated lymphomas. a clinico- pathologic study. Cancer, 78: 304–310

73. Evens A, Advani R, Lossos IS, et al. (2011) Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis Blood, 118:623

74. Dilek I, Topcu N, Demir C, et al. (2006) Hematological malignancy and pregnancy: a single- institution experience of 21 cases. Clin Lab Haematol, 28:170–176

75. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeckle M, et al. (2015) Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. N Engl J Med, 373 :1824–1834

76. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 29 :19–29

77. Aviles A, Neri N. (2001) Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received

chemotherapy in utero. Clin Lymphoma, 2:173–177

78. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. (2004) Anthracyclines during pregnancy: embryo- fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol, 15:146–150

79. Horowitz NA, Lavi N, Nadir Y, et al. (2016) Haematological malignancies in pregnancy: an overview with an emphasis on thrombotic risks. Thromb Haemost,116:613–617

80. Calsteren KV, Heyns L, DeSmet H et al. (2010) Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcome. J Clin Oncol, 28:683–689

81. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al. (2002) Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood, 100:1989–1996

82. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. (2002) Long- term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol, 20:2101–2108

83. Kal HB, Struikmans H. (2005) Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol, 6:328–333

84. Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. (2015) Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol, 34 :337–344

85. Mendler JH, Friedberg JW. (2009) Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 14 :425–432

86. Evens AM, Advani R, Press OW et al. (2013) Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol, 31:4132–9

87. Pohlman B, Macklis R. (2000) Lymphoma and pregnancy. Semin Oncol, 27:657–666

88. Kirkpatrick AW, Bailey DJ, Weizel HA. (1996) Bilateral primary breast lymphoma in pregnancy: a case report and literature review. Can J Surg, 39:333–335

89. Antic N, Colovic M, Cemerikic V et al. (2000) Disseminated Burkitt's-like lymphoma during pregnancy. Med Oncol, 17:233–236

90. Jaffe E, Harris N, Stein H et al. (2001) World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press

91. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP (2004) Utility of fine- needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol, 22:3046– 3052

92. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. (2001) Efficacy and safety of combined rituximab chemotherapy during pregnancy. J Clin Oncol, 19: 3439

93. Lam MS. (2006) Treatment of Burkitt's lymphoma during pregnancy. Ann Pharmacother, 40:2048–2052

94. A. Aoki, N. Yoneda, S. Yoneda et al. (2011) Massive postpartum hemorrhage after chemotherapy in a patient with acute promyelocytic leukemia, J. Obstet. Gynaecol. Res. 37: 1759–1763.

95. Ngu SF, Ngan HY. (2016) Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 33:86–101

96. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. (2010) Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol, 28: 683–689.

97. Abadi U, Koren G, Lishner M (2011) Leukemia and Lymphoma in Pregnancy Hematol Oncol Clin N Am, 25:277-291

98. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi (2001) A. Acute leukemia during pregnancy. A single institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma, 41:571–7

99. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. (2005) Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. Cancer, 104:110–7

100. Cardonick E & Iacobucci A (2004) Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol, 5: 283–291

101. Shapira T, Pereg D & Lishner M. (2008) How I treat acute and chronic leukemia pregnancy. Blood Rev, 22:

247–259

102. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA (2010) Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. Cancer Treat Rev, 36: 110–121
103. El-Hemaidi I, Robinson SE (2012) Management of haemotological malignancy in pregnancy Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 26 :149–160
104. Pentheroudakis G, Pavlidis N. (2006) Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. Eur J Cancer, 42:126–40
105. Wiebe VJ, Sipila PE. (1994) Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol, 16:75–112
106. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. (1987) Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. Cancer, 60:1143–50
107. Berman E. (2018) Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia. J Natl Compr Canc Netw, 16 :660–662
108. Liu V and Mihm MC. (2003) Pathology of malignant melanoma. Surg Clin North Am, 83: 31–60
109. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol, 27: 6199–6206
110. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. (2008) Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington.
111. Shiu MH, Schottenfeld D, Maclean B et al. (1976) Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. Cancer, 37: 181–187
112. O'Meara AT, Cress R, Xing G, et al. (2005) Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. Cancer, 103: 1217–1226
113. Byrom L, Olsen C, Knight L, et al. (2015) Increased mortality for preg- nancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29: 1457–1466
114. Driscoll MS and Grant-Kels JM. (2007) Hormones, nevi, and melanoma: an approach to the patient. J Am Acad Dermatol, 57: 919–936
115. Khosrotehrani K, Nguyen Huu S, Prignon A et al. (2011) Pregnancy promotes melanoma metastasis through enhanced lymphangiogenesis. Am J Pathol, 178: 1870–1880
116. Prithviraj P, Anaka M, McKeown SJ et al .(2015) Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion. Oncotarget, 6: 15953–15965
117. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ et al. (2014) Pregnancy and skin. J Family Med Prim Care, 3: 318–324
118. de Giorgi V, Gori A, Grazzini M, et al. (2011) Estrogens, estrogen receptors and melanoma. Expert Rev Anticancer Ther, 11: 739–747
119. Zhou JH, Kim KB, Myers JN et al.(2014) Immunohistochemical expression of hormone receptors in melanoma of pregnant women, nonpregnant women, and men. Am J Dermatopathol, 36: 74–79
120. Bannister-Tyrrell M, Roberts CL, Hasovits C, et al. (2015) Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994–2008. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 55: 116–122
121. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T et al. (2012) Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population- based linkage study. BJOG, 119: 1572–1582
122. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM (2003) Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. Cancer, 97: 2130–2133
123. Sebire NJ, Jauniaux E (2009) Fetal and placental malignancies: pre- natal diagnosis and management. Ultrasound Obstet Gynecol, 33: 235–244

124. Altman JF, Lowe L, Redman B et al. (2003) Placental metastasis of maternal melanoma. J Am Acad Dermatol, 49: 1150–1154
125. Broer N, Buonocore S, Goldberg C et al. (2012) A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. J Surg Oncol, 106: 36–40
126. Sheen Y-S, Liao Y-H, Lin M-H, et al. (2015) IMP-3 promotes migration and invasion of melanoma cells by modulating the expression of HMGA2 and predicts poor prognosis in melanoma. J Invest Dermatol, 135: 1065–1073
127. Sullıvan A (2019) Thyroid nodules and thyroid cancer in pregnancy Clin Obstet Gynecol, 62:365-372
128. Alexander EK,Pearce EN,Brent GA et al (2017) 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid, 3: 315-389
129. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, et al. (1994) Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 120:1191–1193
130. Moosa M, Mazzaferri EL. (1997) Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab, 82: 2862–2866
131. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. (2010) Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol, 162:145–151
132. MessutiI, CorvisieriS, Bardesono F et al. (2014) Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. Eur J Endocrinol, 170:659–666
133. Tan GH, Gharib H, Goellner JR et al. (1996) Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med, 156:2317–2320
134. Loh KC. (1997) Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. Thyroid, 7: 107–113
135. Hegedus L. (2004) Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med, 351:1764–1771.
136. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. (2007) management of thyroid dys- function during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 92:S1
137. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. (1993) Colon and rectal cancer in pregnancy. Dis Colon Rectum, 36:172–178
138. Pellioni G, Similis C, Kontovounisios C (2017) Colorectal Cancer Diagnosed During Pregnancy: Systematic Review and Treatment Pathways. Eur J Gastroenterol Hepatol, 29:743–753
139. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. (2002) Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 52:23–47
140. Savas N (2014) Gastrointestinal Endoscopy in Pregnancy. World J Gastroenterol, 20;15241-52
141. Kamani L, Achakzai M, Ismail F et al. (2019) Safety of endoscopy and its outcome in pregnancy Cureus, 11; e6301
142. Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL (1985) Colorectal carcinoma in pregnancy. Arch Surg, 120:636–40
143. Hill JA, Kassam SH, Talledo OE. (1984) Colonic cancer in pregnancy. South Med J, 77:375–8
144. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. (2013) GLOBOCAN 2012 v10, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
145. Bonfield CM, Engh JA. (2012) Pregnancy and brain tumors. Neurol Clin, 30:937–946
146. Nguyen NMP, Khawajkie Y, Mechtouf N, et al. (2018) The genetics of recurrent hydadidiform moles: new insights and lessions from a comprehensive analysis of 113 patients. Mol Pathol, 31:1116-1130
147. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al. (2013) Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 6 :160–170
148. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR.(2012) Teratogen update: methotrexate. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 94 :187–207

149. Ngu SF, Ngan HY. (2016) Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 33:86–101
150. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. (2004) Impact and treatment of cancer during pregnancy. Expert Rev Anticancer Ther,. 4:889
151. Framarino-Dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. (2017) Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? BMC Cancer, 17 :777
152. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. (2006) Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol, 17 :286–288
153. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. (2008) Use of platinum derivatives during pregnancy. Cancer, 113 :3069–3074
154. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. (2012) Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. Oncology, 83 :234–238
155. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al (2013) Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat, 137 :349–357

BÖLÜM 21

GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

Prof. Dr. Rıza MADAZLI, Uzm. Dr. Didem KAYMAK

Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı fetus ve yenidoğana olası riskleri açısından anneler açısından ciddi kaygılar uyandıran bir durumdur. Hekimler açısından da, fetus ve yenidoğan üzerine etkilerinin bilinmesi ve ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi gereken, mediko-legal sorunlara yol açabilecek bir durumdur. Yirminci **yüzyılın s**ağlık alanındaki en büyük facialarından biri "Talidomid Faciası"dır. Gebelerde sedatif ve antiemetik etkinliği nedeni ile 1957 yılından itibaren yaygın şekilde kullanılan talidomid, 10.000'den fazla bebeğin başta ekstremite defektleri olmak üzere çeşitli konjenital malformasyonlarla doğmasına neden olmuştur.[1] Bu deneyimle de birlikte gebelikte ilaç kullanımı konusunda dikkatli davranılmaya, olası olumsuz etkilerinin prospektüslere yazılmasına ve bu konunun standardize edilmesine uğraşılmaktadır.

Anne adayında mevcut kronik hastalıklar veya gebelikte tanı koyulan hastalıklar nedeniyle ilaç kullanımı gerekli olabilir. Gebelikte ilaç kullanımı sıktır, gebelerin yaklaşık %90'ı gebelikleri süresince en az bir ilaç kullanmaktadır.[2] The US Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilaçların etkinlik ve güvenilirlikleri onaylanmaktadır.[3] Gebelikte ilaç kullanımının güvenilirliği kavramı içine kadın için zararsız olmasının yanı sıra teratojenik ve embriyo-fetotoksik olmaması da girer. Emzirme döneminde ise süte anlamlı oranda geçmemesi veya geçerse de yenidoğan üzerinde olumsuz etkisinin bulunmaması anlamına gelmektedir. Ancak gebe ve emziren kadınlar ilaçların etkinlik ve güvenilirlilik çalışmalarına çoğunlukla dahil edilmediklerinden dolayı bu konudaki veriler çoğu ilaç için yetersizdir, hayvan deneylerine ve gözlemlere dayanmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %1-3'ünde konjenital anomali mevcuttur ve konjenital anomalilerin yaklaşık %2-3'ü gebelikte ilaç kullanımına bağlıdır.[4] Terotojen, embriyo veya fetusta kalıcı olarak gelişimsel, yapısal veya fonksiyonel bozukluğu neden olan etmenlerdir.[2] Kesin olarak teratojen olduğu bilinen ilaçların sayısı oldukça az ve sabittir. Ancak teratojenik etkisi kesin olarak bilinmeyen ilaçların sayısı ise oldukça fazladır. Teratojenik etkiyi ortaya koyabilmek için yapılması gereken randomize kontrollü çalışmalar çoğunlukla etik değildir, yorumlar olgu bildirimleri üzerinden yapılmaktadır ve ilacın teratojenik etkisinin genel popülasyondaki bazal riski anlamlı olarak arttırdığını ortaya koyabilecek olgu sayısı çoğunlukla mevcut değildir.

FDA (1979), ilaçların gebelikteki etkilerine yönelik yapılan deneysel hayvan ve insan çalışmalarının sunumuna bir standardizasyon getirme amacı ile gebelikte kullanılan ilaçları A,B,C,D ve X kategorilerine ayırdı.[5] İlaç prospektüslerinde de FDA gebelik risk kategorileri bulundurmalarını zorunlu tuttu.[3] FDA A,B,C,D ve X kategorileri aşağıdaki gibi tanımlandı; [6]

A- Gebelerde yapılan yeterli kontrollü çalışmalarda ilacın fetus üzerine olumsuz etkisinin olmadığı belirlenmiş ilaçlar

B- Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetusta teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur, ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetuste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetuste teratojenik etki bulunamamıştır.

C- Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etkisi saptanmasına karşın gebelerde yeterli kontrollü çalışma yoktur ya da hayvanlarda veya gebelerde bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

D- Fetusta teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılamaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilecek ilaçlardır.

X- Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etkisi kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Kullanılan ilaçların ancak % 0.7'si kategori A'dır, %65–70'i kategori C'dir, yeni çıkan ilaçlar ise hayvan deneylerinde teratojenik olmayıp, insanlarda yeterli veri olmadığından kategori B'dir.[3,7]

Bahsi geçen FDA kategori sistemi ile ilgili kaygılar ortaya çıkmıştır ve bunlar a-fazlasıyla basitleştirilmiş bir risk anlatımı nedeni ile riski iletmekte yetersiz kalınması b- A'dan X'e gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkarması c- aynı kategoride yer alan ilaçların teratojenik etki potansiyellerinin benzer olduğuna dair yanlış bir algıya neden olması d- etkinin şiddeti, sıklığı, dozu, süresi, kullanım yolu, etkilenim zamanı ya da etki tipi açısından ayırt ettirici olmaması e- hayvan ve insan verileri arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmakta yetersiz olması başlıkları altında toplanabilir.[8] Bahsedilen kaygıları gidermeye yönelik olarak FDA 2014 yılında Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) adı altında gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımının güvenilirliği konusunda yeni bir sistem ortaya koydu ve ilaç prospektüslerinde yeni sisteme göre yazılmasını önerdi.[9] İlaç prospektüslerinde gebelik başlığı altında 1- gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili kayıt sistemi mevcut ise verilere ulaşım bilgisi 2- Risk özeti; insan ve hayvan çalışmalarının ve bulgularının yazılı olarak özeti 3- Klinik değerlendirme; hastalığın maternal ve fetal etkileri, gebelikte ilaç dozu düzenlenmesi, maternal yan etkiler, fetal/neonatal olumsuz etkiler, doğum üzerine etkileri 4- Data; hayvan ve insan çalışmalarına ait verilerin sunulması. PLLR sistemi ilacın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili gebelere detaylı bilgi sunmakta, yarar ve zararlarını ortaya koymakta ve kullanan kişiyi de karar mekanizmasının içine sokmaktadır.

Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili, İsveç'de Swedish Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS)[10] ve Avustralya'da Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) [11] risk kategorileri ortaya koyuldu. FASS sisteminde risk kategorileri A, B_1,B_2,B_3,C ve D olarak, ADEC sisteminde bunlara ilave olarak FDA X'in aynısı olan X kategorisi de mevcuttur. Kategorilerin tanımlamaları aşağıda belirtildiği gibidir;

A- Çok sayıda gebe tarafından kullanılan ve teratojenik etkisi gösterilmemiş ilaçlar

B- Yeterli insan verisi yok, sınıflama hayvan çalışmaları sonuçlarına göre düzenlenmekte

B_{1-} Hayvan deneylerinde teratojenik etki gösterilmemiş

B_2- Hayvan çalışmaları yetersiz

B_3-Hayvan çalışmalarında teratojenite riski artmış, ancak yeterli insan verisi yok

C- Farmakolojik özelliklerinden dolayı fetus üzerinde teratojenik olmayan olumsuz etkileri beklenen ilaçlar

D- Hayvan ve/veya insan çalışmalarında teratojenik etkisi gösterilmiş ilaçlar

X- Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etkisi kesin olarak kanıtlanmış ve gebelik sırasında kullanılmaması önerilen ilaçlar

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan ilaçlar, FDA kategorileri ve güvenilirlikleri ile ilgili bilgiler aşağıda özetlendi.

I- Enfeksiyon İlaçları

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Antibakteriyel ilaçlar				
Beta laktamlar				
Penisilin	B	güvenli	güvenli	
Sefalosporin	B	güvenli	güvenli	
İmipenem/ Meropenem	B/C	? kısıtlı data	güvenli	Yeni kuşak karbapenemlerden doripenem ve ertapenemin alternatifleri olduğu sürece gebelikte kullanımı önerilmemektedir.
Piperacilin/ Tazobaktam	C	? kısıtlı data	güvenli	
Aztreonam	B	güvenli	güvenli	
Amoksisilin/ Klavulonik asit	B	güvenli	güvenli	Yenidoğanda nekrotizan enterekolit risk artışı ile ilişkilidir.
Kinolon	C	güvenli değil	? kısıtlı data	Hayvan deneylerinde kemik ve kıkırdak hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Kinolona in-utero maruz kalan fetuslarda kemik ve kıkırdak hasarı gösterilemese de gebelik ve laktasyonda alternatif ajan kullanılması önerilmektedir.

Makrolid	B/C	güvenli	güvenli	
Eritromisin	B	güvenli	güvenli	
Klaritromisin	C	güvenli	? kısıtlı data	
Azitromisin	B	güvenli	güvenli	
Aminoglikozitler				
Gentamisin	C	güvenli	güvenli	Hayvan deneylerinde fetal nefrotoksisite, ototoksiste, nöroktoksisite ile ilişkili olduğu österilmiştir. Tobramisinin oftalmik kullanımı gebelikte güvenlidir.
Streptomisin	D	güvenli değil	güvenli	
Tobramisin	D	güvenli değil	güvenli	
Amikasin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Tetrasiklin	D	güvenli değil	? kısıtlı data	Fetusta nöral tüp defekti, yarık damak ve kardiyovasküler anomali risk artışı ile ilişkilidir. Oral olarak alımından sonra süte geçiş miktarı azdır.
Linkozamidler				
Klindamisin	B	güvenli	güvenli	
Linkomisin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Glikozitler				
Vankomisin/ Teikoplanin	B	güvenli	güvenli	
Diğer				
Nitrofurantoin	B	güvenli	güvenli	
Linezolid	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	

Metranidazol	B	güvenli	güvenli	
Trimetoprim-Sulfametaksazol	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Trimetoprime ilk trimesterde düşük, kardiyovasküler anomali, nöral tüp defekti ve yarık damak riskinde artış ile ilişkilidir. Sulfamateksazol yenidoğanda kernikterus ile ilişkilidir. Gebelikte kullanımında veriler sınırlıdır. G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde anne emziriyorsa kullanımı önerilmemektedir.
Topikal Antibiyotikler				
Azelaic asit	B	güvenli	güvenli	
Klindamisin	B	güvenli	güvenli	
Eritromisin	B	güvenli	güvenli	
Metranidazol	B	güvenli	güvenli	
Mupirocin	B	güvenli	güvenli	
Polimiksin B	B	güvenli	güvenli	
Retapumulin	B	güvenli	güvenli	
Basitrasin	C	güvenli	güvenli	
Benzol peroksit	C	güvenli	güvenli	

Dapson[1]	C	güvenli	? kısıtlı data	En sık fetal yan etki hemolitik anemidir. 3. trimesterde kullanımından kaçınılmalıdır. Emzirmede kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Alternatif ajan önerilmektedir.
Mafenide	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Mafenide yanık tedavisinde gram pozitif bakteriler için kullanılır. Özellikle bozulmuş cilt bariyeri olan hastalarda sistemik emilim yüksek olarak görülebilir. Annedeki potansiyel yarar düşünülerek gebelikte kullanılabilir.
Neomisin	C/D	? kısıtlı data	güvenli	Oral aminoglikozitlerin aksine fetal toksisite gösterilmemiştir. Maternal fayda göz önünde bulundurularak gebelikte kısa süreyle küçük yüzeylerde kullanılabilir.
Sodyum C sülfasatamid	? kısıtlı data	? kısıtlı data		

Fusidik asit	?	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan y ada dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Anne sütüne geçişi bilinmemektedir.

Emzirme döneminde topikal antibiyotiklerin kullanımında, bebeğin annede tedavi edilen cilt bölgelerine doğrudan temas etmediğinden emin olunmalıdır.

Antiviral ilaçlar

Asiklovir	B	güvenli	? kısıtlı data	
Valasiklovir	B	güvenli	güvenli	
Famsiklovir	B	güvenli	? kısıtlı data	
Gansiklovir	C	güvenli değil	? kısıtlı data	Hayvan deneylerinde yarık damak, mikroftalmi, renal agenezis ve hidrosefali ile ilişkilidir.
Sidofovir	C	güvenli değil	? kısıtlı data	Hayvan deneylerinde yumuşak doku ve iskelet anomalileri ile ilişkilidir
Ribavirin	X	güvenli değil	güvenli değil	Yüksek dozlarda ekstremite, santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir
Oseltamivir	C	güvenli	güvenli	

Zanamivir	C	güvenli	güvenli	
Amantadin/ Rimantadin	C	güvenli değil	güvenli	Hayvan deneylerinde santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir.
Topikal antiviral ilaçlar				
Trikloroasetik Asit	-	? kısıtlı data	güvenli	
Squarik asit	-	? kısıtlı data	güvenli	
Salisilik asit	C	güvenli	güvenli	Küçük alanda kısa süreli kullanım önerilmektedir.
Podofilin	X	güvenli değil	? kısıtlı data	Kardiyak, kulak ve ekstremite anomalileri ile ilişkilidir.
Podofilox	C	? kısıtlı data	güvenli	Gebelikte küçük lezyonlarda kullanımı güvenlidir.
İmuquimod	C	? kısıtlı data	güvenli	
Antifungal ilaçlar				
Flukanozol	D	güvenli değil	güvenli	İlk trimesterde maruziyet fetal anomali ile ilişkilidir. (150-300 mg). Vajinal kandidiazis için tek doz kullanımı FDA B sınıfıdır.
Itrakonazol	C	? kısıtlı data	güvenli	Hayvan deneylerinde iskelet anomalileri yarık dudak damak ile ilişkilidir.
Vorikanazol	D	güvenli değil	? kısıtlı data	
Posakonazol	C	güvenli değil	? kısıtlı data	Hayvan deneylerinde iskelet anomalileri ile ilişkilidir.

Ketokonazol	C	? kısıtlı data	güvenli	Hayvan deneylerinde ekstremite anomalileri ile ilişkilidir.
Caspofungin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Micafungin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Flusitozin	C	? kısıtlı data	güvenli değil	
Amfoteresin B	B	güvenli	? kısıtlı data	
Griseofulvin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Emzirmede ilk seçenek flukanozol önerilmektedir.
Topikal antifungal ilaçlar				
Klotrimazol	B	güvenli	güvenli	
Diğer azoller (mikonazol)	C	güvenli	güvenli	
Siklopirox	B	güvenli	güvenli	Gebelikte ve emzirmede ilk tercih olarak azol grupları önerilmektedir.
Selenyum Sülfit	C	? kısıtlı data	güvenli	Kısa süreli uygulama yapılabilir. Anne sütünde azalma yapabilir.
Terbinafin grupları	B	güvenli	güvenli değil	Gebelikte ve emzirmede ilk tercih olarak azol önerilmektedir.
Nistatin	C	güvenli	güvenli	
Scabies ve pediculus tedavisi için kullanılan ilaçlar (topikal)				
Lindane	B	güvenli	güvenli	%1'lik solüsyonu önerilmektedir.
Benzil benzoat	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Permetrin	B	güvenli	güvenli	
Ivermektin	C	? kısıtlı data	güvenli	Permetrinden sonra tercih edilir.

II- Antiromatizmal ve İmmünösüpresif ilaçlar

İlaç		FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Glukokortikoidler		C	güvenli	güvenli	1.trimesterde yarık dudak damak risk artışı ile ilişkilidir. Maternal yan etkileri kemik kaybı, osteonekrozis gestasyonel diyabet, hipertansiyon, adrenal yetmezlik. Günlük >60 mg dozda emzirme önerilmez.
NSAIDs	B	güvenli	güvenli		Fetal hemoraji risk artışı ve >30 hafta kullanımda DA erken kapanma ile ilişkilidir. Laktasyonda yenidoğanda kernikterus ve sarılık riskinde artış ile ilişkilidir.
COX-2 inhibitörü	C	güvenli	? kısıtlı data		Fetal hemoraji risk artışı ve >30 hafta kullanımda DA erken kapanma ile ilişkilidir. Laktasyonda yenidoğanda kernikterus ve sarılık riskinde artış ile ilişkilidir.
Hidroksiklorokin	C	güvenli	güvenli		
Metotreksat	X	güvenli değil	güvenli değil		Fetusta kraniosinostoz ve ekstremite anomalileri ile ilişkilidir. Konsepsiyondan 4 ay önce bırakılmalıdır. Folik asit profilaksisi önerilir.

Leflunomid	X	güvenli değil	güvenli değil	İlacın yarıömrü uzun olduğu için gebelik öncesi kesilmesi yeterli değildir. Antidot olarak kolestiramin uygulması yapılır. Kolestiramin tedavisinden sonra 3 siklus beklenilmesi önerilmektedir.
Sülfasalazin	B/D	güvenli	güvenli	Preterm bebeklerde önerilmez.
Azatiopirin	D	güvenli	? kısıtlı data	Laktasyon sırasında azatiopirin kullanımında bebekler tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenebilir. İlaç dozu alındıktan sonra 4-6 saat beklemeyle anne sütündeki konsantrasyon önemli ölçüde azalmaktadır.
Siklofosfamid	D	güvenli değil	güvenli değil	
Siklosporin A	C	güvenli	? kısıtlı data	Süte geçiş oranı düşüktür kullanılan doza ve anne kilosuna bağlıdır. Şüphe durumunda yenidoğanda ilaç düzeyi ölçülebilir.
Takrolimus	C	güvenli	güvenli	
Mikofenolat mofetil	D	güvenli değil	güvenli değil	Yarık damak dudak, kulak anomalileri, hipertelorizm, mikrotia, 5. parmakta brakidaktili, ekstremite anomalileri ile ilişkilidir.

TNFa antagonistleri (İnfiliximab, Etanercept)	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Fetal anomali gösterilmemiştir. Uzun dönem veriler yoktur. Laktasyonda kullanımıyla fetusta immünsüpratif etki yaratacak düzeyler izlenmemektedir. Maternal fayda göz önüne alınarak laktasyonda kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.
Anakinra	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Anakinra yerine gebelikte daha iyi değerlendirilmiş alternatif ajanların kullanılması önerilmektedir. Anne sütüne geçişi bilinmemektedir.
Rituksimab	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.
IVIG	C	güvenli	? kısıtlı data	
İnterferon beta	C	? kısıtlı data	güvenli değil	
G-CSF (Lenograstim/Filgrastim)	C	? kısıtlı data	güvenli değil	Abortus ve fetal anomalileri ile ilişkili olabileceğini belirten vaka raporları mevcuttur.

NSAİD: Non steroid antiinflamtuar ilaçlar

TNF: Tümor nekrozis faktör

IVIG: intravenöz immünglobulin

CSF: Koloni stimüle edici faktör

III- Kardiyovasküler İlaçlar

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Antihipertansif ilaçlar				
Diüretikler				
Kıvrım diüretikleri (Furosemid)	C	güvenli	güvenli	Teorik olarak vasküler kontraksiyon yaparak plasental perfüzyonu azaltabilir fakat sıvı yüklenmesi olan gebelerde kullanılabilir. Yüksek dozları laktasyonu baskılayabilir. Laktasyonda düşük doz 5 gün kullanımı önerilmektedir.
Tiazidler (Hidroklorotiazid)	B	güvenli	güvenli	
Potasyum tutucular				
Spironolakton	D	güvenli değil	güvenli	Erkek fetusta feminizasyon ile ilişkilidir.
Amilorid	B	? kısıtlı data	güvenli değil	
Ozmotik diüretikler (Mannitol)	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Sempatolitikler				
Santral etkililer				
Klonidin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Metildopa	B	güvenli	güvenli	

Adrenerjik nöron blokerleri				
Rezerpin	C	güvenli değil	güvenli değil	Hayvan deneylerinde teratojenite ile ilişkilidir.
Beta blokerler				
Metoprolol	C	güvenli	güvenli	Yenidoğanda bradikardi ve hipoglisemi risk artışı ile ilişkilidir.
Sotalol	B	güvenli	güvenli	Fetal SVT tedavisinde kullanılabilir.
Propranolol	C	güvenli	güvenli	FGK ve yenidoğan hipoglisemi risk artışı ile ilişkilidir.
Alfa blokerler				
Prazosin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Doksazosin	B	güvenli	? kısıtlı data	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Alfa beta blokerler				
Karvedilol	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Labetalol	C	güvenli	güvenli	Gebelikte akut hipertansiyon tedavisi için kısa süreli kullanılır. Yenidoğanda hipoglisemi risk artışı ile ilişkilidir.
Vazodilatatörler				
Hidralazin	C	güvenli	güvenli	
Diazoksit	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Amlodipin	C	? kısıtlı data	güvenli	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Nifedipin	C	güvenli	güvenli	Tokolitik tedavisinde ilk basamak olarak tercih edilir. Eritromisin ile birlikte birlikte kullanılmamalıdır.
Nicardipin	C	güvenli	güvenli	Nifedipin ile ilgili daha çok çalışma mevcuttur. Nifedipin yokluğunda tokolitik tedavide kullanılır. Eritromisinle ile birlikte kullanılmamalıdır
Verapamil	C	? kısıtlı data	güvenli	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Diltiazem	C	? kısıtlı data	güvenli	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.

Anjiyotensin inhibitörleri

ACEi

Kaptopril	D	güvenli değil	güvenli	2-3.trimesterde kullanımında oligohidramnios, renal yetmezlik ekstremite kontraktürü, kraniofasial anomaliler, pulmoner hipoplazi ve patent ductus arteriozusa yol açabilir.
Enalapril	D	güvenli değil	güvenli	

ARB

Losartan	D	güvenli değil	güvenli	
Valsartan	D	güvenli değil	? kısıtlı data	

Diğer

Sodyum nitroprussid	C	güvenli	güvenli değil	Yenidoğan siyanid toksisitesine neden olabilir.Emzirmede kullanımı önerilmemektedir.

ACEi: Anjiyontensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörleri

Antiaritmik ilaçlar

Sınıf 1				
Kinidin	C	güvenli	güvenli	
Procainamide	C	güvenli	güvenli	
Lidokain	B	güvenli	güvenli	
Flecainide	C	güvenli	güvenli	SVT sekonder fetal hidrops tedavisinde kullanılır
Sınıf 2				
Sotalol	B	güvenli	güvenli	
Propranolol	C	güvenli	güvenli	FGK ve yenidoğan hipoglisemi risk artışı ile ilişkilidir.
Sınıf 3				
Amiodarone.	D	güvenli değil	güvenli değil	Fetal tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir.
Sınıf 4				
Verapamil	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Diltiazem	C	? kısıtlı data	güvenli	Alternatif ajanların kullanılması önerilir.
Diğer				
Adenosine	C	güvenli	? kısıtlı data	Maternal fetal taşikardide kısa süreli kullanılabilir.
Digoksin	C	güvenli	güvenli	

İnotropik ilaçlar				
Digoxin	C	güvenli	güvenli	
Epinephrine	C	? kısıtlı data	güvenli	
Norepinefrin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Fenilefrin	C	? kısıtlı data	güvenli	İlk trimesterde kullanımı gastroşizis risk artışı
Dopamine	C	? kısıtlı data	güvenli	
Isoproterenol	C	? kısıtlı data	güvenli	
Antikoagülan ilaçlar				
Heparin	C	güvenli	güvenli	
Enoksaparin	B	güvenli	güvenli	
Deltaparin	B	güvenli	güvenli	
Danaparoid	B	güvenli	? kısıtlı data	
Dabigatran	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Rivoroksaban	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Apiksaban	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Fondaparinux	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Streptokinaz	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Dipiramidol	B	güvenli	güvenli	
Klapidogrel	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Warfarin	X	güvenli değil	güvenli	1.trimesterda kullanımında santral sinir sistemi, göz anomalileri, Dandy Walker malformasyonu, ventral orta hat defekti, 2. Trimesterda kullanımında ise mental retardasyon, mikrosefali, hidrosefali ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek tromboemboli riski olan gebelerde (mekanik kapak) ilk trimesterdan sonra kullanılabilir.

Antihiperlipidemik ilaçlar

Statinler				
Atorvastatin	X	güvenli değil	? kısıtlı data	ekstremite, santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir.
Lovastatin	X	güvenli değil	? kısıtlı data	ekstremite, santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir.
Rosuvastatin	X	güvenli değil	? kısıtlı data	ekstremite, santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir.
Pravastatin	X	güvenli değil	güvenli değil	ekstremite, santral sinir sistemi anomalileri ile ilişkilidir.
Fibratlar				
Gemfibrozil	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Vaka serilerinde gebelikte güvenli olduğu bildirilmektedir.
Fenofibrat	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Niasin				
Nikotinik asit	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Safra asit bağlayıcılar				
Kolestipol	B	güvenli	güvenli	
Kolestiramin	C	? kısıtlı data	güvenli	

IV- Gastrointestinal Sistem İlaçları

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Antiasitler				
Aliminyum hidroksit/	B	güvenli	güvenli	Magnezyum hidroksit nefrolitiazis ve hipotoni ile ilişkili olduğu için uzun süre yüksek doz kullanılmamalıdır. Kalsiyum karbonat alanlarda fazla süt tüketiminde süt alkali sendromu görülebilir.
Klasiyum karbonat	C	güvenli	güvenli	
Simethicone	C	güvenli	güvenli	
Sükralfat	B	güvenli	güvenli	
H2 reseptör antagonistleri				
Simetidin	B	güvenli	güvenli	
Ranitidin	B	güvenli	güvenli	
Nizatidin	B	güvenli değil	güvenli	
Famotidin	B	? kısıtlı data	güvenli	
Proton Pompa İnhibitörleri				
Omeprazol	C	? kısıtlı data	güvenli	
Lansoprazol	B	güvenli	? kısıtlı data	
Pantoprazol	B	güvenli	güvenli	
Rabeprazol	B	güvenli	? kısıtlı data	

Antiemetik ilaçlar				
Pridoksin	A	güvenli	güvenli	
Doksilamin	A	güvenli	güvenli	
Difenhidramin	B	güvenli	güvenli	1.trimesterde kullanımında yarık dudak damak, nöral tüp defekti riskinde zayıf risk artışı ile ilişkilidir.
Dimenhidrinat	B	güvenli	güvenli	Doğum eylemi sırasında fetal bradikardiye neden olabilir.
Meklizin	B	güvenli	güvenli	
Metokloropamid	B	güvenli	güvenli	
Prometazin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Ondansetron	B	güvenli	güvenli	
Granisetron	B	güvenli	? kısıtlı data	İlk seçenek ondansetron önerilmektedir.
Laksatif ve antidiyareik ilaçlar				
Hacim oluşturucu laksatifler				
Metilselüloz	B	güvenli	güvenli	
Psyllium	C	güvenli	güvenli	
Agar	N	güvenli	güvenli	
Osmotik laksatifler				
Laktüloz	B	güvenli	güvenli	
Polietilen glikol	C	? kısıtlı data	güvenli	Alternatif ajanlar önerilmektedir.
Magnezyum sitrat	B	güvenli	güvenli	
Stimülan laksatifler				
Bisakodil	B	güvenli	güvenli	

Sodyum pikosülfat	B	güvenli	güvenli	Uzun süre kullanımdan kaçınılmalıdır
Antidiyareikler				
Loperamid	C	güvenli	güvenli	İlk trimesterde kullanımı önerilmemektedir.
Bizmut salisilat	C	? kısıtlı data	güvenli	

V- Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde kullanılan İlaçlar

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Antiepileptik ilaçlar				
Gabapentin	C	güvenli	güvenli	
Klonozepam	D	? kısıtlı data	güvenli	3.trimesterde kullanımı önerilmemektedir.
Lamotrijin	C	güvenli	güvenli	
Fenitoin	D	güvenli değil	güvenli	Kardiyak anomali ve yarık damak risk artışı ile ilişkilidir.
Fenobarbital	D	güvenli değil	güvenli değil	Kardiyak anomali ve yarık damak risk artışı ile ilişkilidir.
Karbamazepin	C	güvenli değil	güvenli	Kardiyak anomali, yarık damak ve nöral tüp defekti risk artışı ile ilişkilidir.
Topiramate	D	güvenli değil	güvenli	Yarık damak risk artışı ile ilişkilidir.
Valproate	D	güvenli değil	güvenli	Santral sinir sistemi anomalileri, kardiyak anomalililer ile ilişkilidir.

Antiepileptik ilaçların fetal yan etkileri monoterapi ve bölünmüş dozlarla kullanılarak azaltılabilir.

Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

Asetaminofen	B?	güvenli ?	güvenli	Gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.UK verilerinde 28 hafta ve üzerinde kullanımı otizm spektrumu ile ilişkilendirilmiştir.
Sumatriptan	C	güvenli	güvenli	İlk trimesterde konjenital anomali gösterilmemiştir.
Ibuprofen	B	? kısıtlı data	güvenli	1. ve 3. trimesterde kullanımı önerilmemektedir.
Ergotamin	X	güvenli değil	güvenli değil	
Siproheptadin	B	güvenli	? kısıtlı data	

Multiple Skleroz tedavisinde kullanılan ilaçlar

İnterferon	C	?kısıtlı data	güvenli değil	
Glatiramer asetat	B	? kısıtlı data		

VI- Psikotrop İlaçlar

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Benzodiazepinler				
Diazepam	D	güvenli değil	güvenli	Alternatif ajanlar önerilmektedir.
Klonezapam	D	güvenli değil	güvenli	Kalp anomalileri, inmemiş testis, neonatal apne, hipotoni ile ilişkilidir.

Lorazepam	D	güvenli değil	güvenli	
Alprazolam	D	güvenli değil	güvenli değil	
Midazolam	D	güvenli değil	güvenli değil	Hızlı entübasyonda kullanılabilir.
Zolpidem	B	güvenli	güvenli	
Zopiclon	C	güvenli	? kısıtlı data	
Lityum	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Fetusta ebstein anomalisi risk artışı ile ilişkilidir. Yenidoğan beslenme yetersizliği, letarji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yenidoğanda anne de olduğu gibi guatr yapabilir. Doğum sonrası yenidoğan yatış süresini kısaltmak 24-48 saat emzirme önerilmez. Afektif bozuklukların tedavisinde etkin rol oynadığı için gebelikte kesilip kesilmeyeceği tartışmalıdır.
SSRI				
Paroksetin	D	güvenli değil	güvenli	İlk trimester kardiyak anomali ile ilişkilidir
Fluoksetin	C	? kısıtlı data	güvenli	Emzirmede ilk tercih paroksetin ve Citalopramdır.
Sertralin	C	? kısıtlı data	güvenli	Omfalosel ve septal defekt ile ilişkilidir.
Citalopram	C	? kısıtlı data	güvenli	

SnRI				
Venlafaksin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Duloeksetin	C	? kısıtlı data	güvenli	
TCA				
İmiprapin	D	? kısıtlı data	güvenli	
Nortriptilin	D	? kısıtlı data	güvenli	
Diğer				
Bupropion	C	? kısıtlı data	güvenli	
Mirtazapin	C	? kısıtlı data	güvenli	alternatif ajanlar önerilmektedir.
Trazadon	C	? kısıtlı data	güvenli	
Nefazadon	C	? kısıtlı data	güvenli değil	
Atipik antipsikotik				
Aripiprazol	C	? kısıtlı data	güvenli	
Lurasidon	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Olanzapin	C	güvenli değil	güvenli	düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışta artış ile ilişkilidir.
Ketiapin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Risperidon	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Ziprasidon	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Klozapin	B	güvenli	güvenli	

Gebeliğin 20.haftasından sonra SSRI'a maruz kalan çocuklarda persistan pulmoner hipertansiyon rapor edilmiştir. Ayrıca gebelikte SSRI kullanımı otizm spektrum hastalıkları ile de ilişkilendirilmektedir.

SSRI: selektif seratonin reuptake inhibitörleri

SnRI: selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri

TCA:trisiklik antidepresan

VII- Solunum Sistemi İlaçları

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Astım ilaçları				
İnhale bronkodilatör				
Kısa etkili				
Salbutamol	C	? kısıtlı data	güvenli	vaka serilerinde gastroşizis, kalp anomalisi ile ilişkilidir.
Terbutalin	C	güvenli	güvenli	
Uzun etkili				
Salmeterol	C	? kısıtlı data	güvenli	
Eformoterol	C	? kısıtlı data	güvenli	
İnhale kortikosteroidler				
Beklometazon	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Budesonid	C	? kısıtlı data	güvenli	
Flutikazon	C	? kısıtlı data	güvenli	
Lökotrien reseptör				
Antagonistleri				
Montelukast	B	güvenli	güvenli	
Zafirlukast	B	güvenli	güvenli	
Diğer				
Omalizumab	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Teofilin	C	? kısıtlı data	güvenli	
Antihistaminik ilaçlar				
Loratidin	B	güvenli	güvenli	
Setrizin	B	güvenli	? kısıtlı data	

Klorfeniramin	B	güvenli	? kısıtlı data	
Difenhidramin	B	güvenli	güvenli	1.trimesterde kullanımında yarık dudak damak, nöral tüp defekti riskinde zayıf risk artışı ile ilişkilidir.
Ekspektoranlar, mukolitik ajanlar ve antitussifler				
Asetilsistein	B	güvenli	güvenli	
Ambroxol	B	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Kodein	C	? kısıtlı data	güvenli değil	ilk trimesterde kullanımında solunum sistemi malformasyonu pilor stenozu ve kardiyak anomalilerle ilişkili olduğu belirtilmektedir.
Dekstrometorfan	C	? kısıtlı data	güvenli	
Antitüberküloz ilaçlar				
İzoniazid	C	güvenli	güvenli	
Etambutol	C	güvenli	? kısıtlı data	Yenidoğan sarılık risk artışı ile ilişkilidir.
Pirazinamid	C	güvenli	? kısıtlı data	Yenidoğan sarılık risk artışı ile ilişkilidir.
Rifampin	C	güvenli	güvenli	Doğuma yakın kullanıldığında, yeni doğanda K vitamin profilaksisi gereklidir.
Ethionamid/ Prothionamid	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Teratojen olabileceğine dair vaka serileri bulunmaktadır.
Sikloserin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Klofazimin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	

VIII- Antineoplastik ilaçlar

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Alkilleyici ajanlar				
Siklofosfamid	D	güvenli değil	güvenli değil	ilk trimesterde kullanımında imperfore anüs, yarık damak, özefagus atrezisi ile ilişkilidir.2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali gösterilmemiştir.
Dakarbazin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Meklerotamin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	1.trimesterde kullanımı önerilmemektedir.
Busulfan	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Hayvan deneylerinde kemik anomalileri, pilor stenozu, yarık damak, mikroftalmi ile ilişkilidir.1.trimester kullanımı önerilmemektedir.
Antimetabolitler				
Metotreksat	X	güvenli değil	güvenli değil	Fetusta kraniosinostoz ve ekstremite anomalileri ile ilişkilidir. Konsepsiyondan 4 ay önce bırakılmalıdır. Folik asit profilaksisi önerilir. 2-3.trimester kullanımında da konjenital anomali gösterilmiştir.

5 fluorouracil	D	güvenli değil	? kısıtlı data	İlk trimester kullanımı önerilmemektedir. 2-3.trimesterde konjenital anomalide risk artışı gösterilmemiştir.
Bleomisin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Platinler				
Sisplatin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir.
Karboplatin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir.
Antimitotikler				
Vinkristin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir.
Etoposid	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir.
Antibiyotikler				
Bleomisin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir.
Doksorubisin	D	güvenli değil	? kısıtlı data	Özefagial atrezi, mesane anomalisi, kardiyak anomali ile ilişkilidir.
Daunorobosin	D	güvenli değil	güvenli değil	

Taksanlar				
Paklitaksel	D	? kısıtlı data	güvenli değil	2-3.trimester kullanımında pilor stenozu ve Tourette sendromu gösterilmiştir.
Dokataksel	D	? kısıtlı data	güvenli değil	2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir
Diğer				
İmatinib	D	? kısıtlı data	güvenli değil	İlk trimester kullanımında böbrek, isklelet anomalileri ile ilişkilidir. 2-3.trimesterde kullanımında konjenital anomali artışı gösterilmemiştir
Rituksimab	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.
Trastuzumab	D	güvenli değil	? kısıtlı data	2-3.trimesterde kullanımı ağır oligohidramnios İle ilişkilidir.
Bevacizumab	C	? kısıtlı data	güvenli değil	Maternal hipertansiyon ve proteinüri ile ilişkilidir.
Tamoksifen	D	güvenli değil	güvenli değil	Ambigus genitale ve kraniofasyal anomaliler ile ilişkilidir.

IX- Endokrin ilaçlar

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Oral antidiyabetikler				
Metformin	B	güvenli	güvenli	
Tolbutamid	C	? kısıtlı data	güvenli	Fetal hiperinsülinemi ve hipoglisemiye neden olabilir
Gliburid	B	güvenli	? kısıtlı data	
Glypizide	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Endike durumlarda Gliburid önerilmektedir.
Pioglitazone	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Tiroid ilaçları				
Levotiroksin	A	güvenli	güvenli	
Liotironin	A	güvenli	güvenli	
Metimazol	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	İlk trimesterde batın ön duvarı defekti, özefagus atrezisi risk artışı ile ilişkilidir. Maternal fayda gözetilerek gebelikte doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir. Anne sütüne geçişi olduğu için doz hesaplaması yapılmalıdır.
Propiltiourasil	D	? kısıtlı data	güvenli	İlk trimesterde böbrek ve kulak anomalileri risk artışı ile ilişkilidir. Maternal fayda gözetilerek gebelikte doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir.

Hipotalomo-Hipofizer Hormonlar				
Sermorelin	C	? kısıtlı data	? kısıtlı data	
Oktreotid	B	güvenli	? kısıtlı data	
Buserelin	N	güvenli değil	? kısıtlı data	Gebelikte kullanımı önerilmemektedir.
Desmopressin	B	güvenli	güvenli	
Kabergoline	B	güvenli	güvenli değil	
Metirapon	C	güvenli	güvenli	
Bromokriptin	B	güvenli	güvenli değil	Anne sütünü baskıladığı için önerilmez.
Östrojen/Progesteronlar				
Östradiol	X	güvenli değil	güvenli	İlk 6 hafta anne sütünü baskılayabilir.
Medroksiprogesteron	X	güvenli değil	güvenli	

Emziren kadınlarda oral kontraseptif olarak özellikle ilk 6 hafta sadece progesteron içeren ajanlar önerilmektedir. Kombine ajanlar anne sütünü baskılayabilir.

X- Genel-Lokal Anestezikler ve Nöromusküler Blokörler

İlaç	FDA	Gebelik	Emzirme	Not
Genel anestezikler				
İntravenöz				
Tiopental	C	güvenli	güvenli	Tekrarlayan yüksek dozlarda neonatal solunum depresyonu yapabilir.
Propofol	B	güvenli	güvenli	Uzun süreli sedasyonda önerilmez.

Ketamin	D	? kısıtlı data	? kısıtlı data	Kan basıncı yüksek gebelerde kullanılmamalıdır. Uterin kontraksiyonları stimüle edici etkisi vardır.
Etomidat	C	? kısıtlı data	güvenli	Adrenal süpresyon yapabilir. Kardiyak depresif etkileri yoktur. Maternal kardiyak hastalığı olanlarda kullanılabilir.
İnhalasyon				
Desfluran	C	güvenli	güvenli	Uterusta gevşeme yapabilir.
Halotan	C	güvenli	güvenli	Uterusta gevşeme ve yenidoğan solunum depresyonu yapabilir.
Azot protoksit	B	güvenli	güvenli	
Lokal anestezikler				
Lidokain	B	güvenli	güvenli	
Bupivakain	C	güvenli	güvenli	paraservikal blokta kullanılmaz.
Pirilokain	B	güvenli	güvenli	
Kas gevşeticiler				
Süksinilkolin	C	güvenli	güvenli	Gebelikte plazma kolinesteraz aktivitesi düşük olduğu için etki süresi uzayabilir. Uterin kontraktiliteyi arttırabilir. Fetal hipoksi düşünülen vakalarda önerilmez
Roküronyum	C	güvenli	güvenli	

Kas gevşemesini geri döndürmek için kullanılan sugammadeks ve neostigminin bilinen bir teratojenik etkisi yoktur.

Kaynaklar

1- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD (2004) Thalidomide. Lancet, 363:1802-11.

2- Brucker MC, King TL (2017) The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. J MidwiferyWomens Health, 62:308–316

3- Greene MF (2015) FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems Semin Perinat, 39:520 – 523

4- Koren G.(2011) Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. Handb Exp Pharmacol, 205:285-94

5- US Food and Drug Administration (1979) Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. Federal Register, 44:37434–37467

6-US Food and Drug Administration (2008) Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Fed Regist, 73:30831-30868

7- Wilmer E, Chai S, Kroumpouzos G (2016) Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. Clin Dermatol, 34, 401–409

8-Society PACotT.(2007) Teratology public affairs committee position paper: pregnancy labeling for prescription drugs: ten years later. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 79:627-630

9- US Food and Drug Administration (2014) Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Fed Regist, 79: 72064-72103

10-Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR et al.(1996) Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. Drug Saf, 14:69-77

11-Australian Government Dept of Health. (2014) Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. https://www.tga.gov.au/node/ 4013

DİZİN

A

ADAMS T13 118
adneksiyel kitleler 409, 416
Adrenal Hastalıkları 85
Adrenal Yetmezlik (Addison Hastalığı) 87
Akne 371, 372
Akromegali 82
Akut Böbrek Hasarı 171, 172, 173, 174, 181
Akut Lösemi 470
Akut Pankreatit 235
Akut Piyelonefrit 169
Akut Sistit 169
Alfa Talasemiler 110
Alkilleyici Ajanlar 475
Anemi 100, 105, 106, 152, 182
Anksiyete bozuklukları 289, 290
Anoreksiya nervosa 292, 293
Antidepresanlar 283
Antifosfolipid sendrom 113, 148, 149
Anti-La/SSB 146, 147, 151, 152, 159
Antimetabolit Ajanlar 475
Antiromatizmal İlaçlar 157
anti-Ro/SSA 146, 147, 151, 152, 159
antitiroid ilaç (ATI) 65
antitrombin III 127, 133
Antitümör Antibiyotikler 475
Aort Koarktasyonu 22
Aort Stenozu 16
Aort Yetmezliği 18
Apandisit 211
Asemptomatik Bakteriüri 167
Astım 358, 359, 364, 510
Atipik hemolitik üremik sendrom 180
Atopik Dermatit 372
Atrioventriküler Septal Defekt 21

B

Bakteriyel Pnömoni 355
Bakteriyel vajinoz 389
Bariyatrik Cerrahi 215, 219
Başağrısı 244, 251
Behçet Hastalığı 156
Benign Meme Hastalıkları 417
Beta Talasemiler 110
B grubu Beta Hemolitik Streptokok 303
Bipolar Bozukluk 284
Biyolojik DMARD 159, 160
Böbrek Nakli ve Gebelik 193
Böbrek Taşı 193
Borderline Over Tümörleri 452
Budd-Chiari sendromu 223, 231, 232
Büyük Damar Transpozisyonu 22

C-Ç

Cilt Tümörleri 373
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar 385, 394, 395
Çölyak hastalığı 210, 211
COVID-19 Enfeksiyonu 346
Cushing sendromu 86

D

Demir Eksikliği Anemisi 100
Depresif Bozukluklar 279
Derin ven trombozu 109, 135
Dermatomiyozit 259, 372
Dilate Kardiyomiyopati 24
Direk maternal mortalite 1
Diyabetes İnsipidus 84
Diyabetes mellitus 35
Diyabetik Nefropati 191
Diyaliz 182, 186, 187
Düşük moleküller ağırlıklı heparin 250
Duygudurum (Mood) Bozuklukları 279
D Vitamini Yetersizliği 92

E

Ebstein-Barr Virüs 342
Eisenmenger sendromu 11, 20, 23
Endometriozis 400, 401, 402, 403, 405
Epilepsi 241, 242, 243, 244

F

Fallot Tetralojisi 21
Fasioskapulohümeral musküler distrofi (FSHD) 260
Femoral ve Obturator Sinir Nöropatisi 257
Feokromositoma 89
Fetal guatr 67, 68
Fetal kalp bloğu 152
Fetal tiroid 62, 501
Fetal veya Neonatal Alloimmun Trombositopeni 115
Fontan Prosedürü 22
Fox-Fordyce Hastalığı 371

G

Gastroözefagial reflü 208, 210
Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri 179, 226
Gebeliğin atopik erüpsiyonu 377, 378
Gebeliğin Geçici Tirotoksikozu 63
Gebeliğin intrahepatik kolestazı 223, 224, 377
Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu 376
Gebelik kaşınıtısı 377
Gebelikte Anestezi 455
Gebelikte Cerrahi 456
Gebelikte hiperglisemi 35
Gebelikte Hipotiroidi Taraması 71
Germ Hücreli Over Tümörleri 453
Gestasyonel diyabetes mellitus 35
Gestasyonel Pemfigoid (Gestasyonel Herpes) 375
Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar 455
Gestasyonel Trombositopeni 113
Glomerülonefritler 191
Gonore 388, 395
Graves Hastalığı 64, 65, 66
Guillian-Barre Sendromu 258

H

Hedeflenmiş DMARD 159
HELLP Sendromu 177
Hematolojik Kanserler 466
Hemofili 120

Hemoroid 215, 370
Hepatit A 228, 229, 329, 342
Hepatit B 229, 238, 329, 330, 342, 344
Hepatit C 229, 344
Hepatit D 228, 229, 345
Hepatit E 229, 345
Herediter sferositoz 106
Herpes Simpleks Virüs 337, 386
Hidradenitis süppürativa 369, 371
Hiperemezis gravidarum 173, 207, 223, 287
Hiperparatiroidizim 91
Hipertiroidizim , 63, 64
Hipertrofik Kardiyomiyopati 25
Hipofiz Adenomları 81
Hipofiz Apopleksisi 83
Hipofiz Hastalıkları 80
Hipoparatiroidizim 92
Hipopituitarizm 83
Hipotiroidizim 67, 69
Hodgkin Lenfoma 467, 468
Human Immunodeficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu 327
Human papillomavirus 392, 429

I-İ

İmpetigo herpetiformis 379
indirek maternal mortalite 1, 3, 362
İnflamatuvar barsak hastalıkları 212
İnflamatuvar Miyopati 259
İnfluenza (Grip) Enfeksiyonu 354
İnme 245, 248, 250, 252
İnsülin 36, 397
İnsülin analogları 52
İrritabl barsak Sendromu 214
İskemik Kalp Hastalıkları 26
İyot 60, 65, 70
İzole Hipotiroksenemi 69
İzole Septal Defektler 21

K

Kalıtsal Nöropati ve Charcot-Marie-Tooth Hastalığı 259
Kalıtsal trombofililer 127, 129
Karaciğerde Yer Kaplayan Kitle 232
Karaciğer Nakli 233
Kardiyomiyopatiler 24
Karpal Tünel Sendromu 256
Kemoterapotik İlaçlar 474
Kidney Disease Improving Global Outcome 172
Kistik fibrosis 361
Kısıtlayıcı akciğer hastalıkları 361
Kızamıkcık (Rubella) 335
Kızamık (Rubeola) 334
Klamidya 312, 387
Kolelityasis 235
Kolesistit 235
Kolorektal Kanserler 473
Kompresyon ultrasonografisi 132
Konjenital adrenal hiperplazi 89
Konjenital kalp hastalıkları 5, 20
Konstipasyon 208
Koryoamniyonit 311, 319, 320
Kronik Böbrek Hastalığı 182, 185
Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati 258
Kronik Lösemi 471

L

Lenfositik Hipofizit 83
Limb Girdle Musküler Distrofi (LGMD) ve Kongenital Miyopatiler 260
Listerya Enfeksiyonu 307
Lumbosakral Radikülopati 256
Lupus Nefriti 145, 191

M

Malign Epitelyal Over Tümörler 452
Malign melanom 373
Marfan sendromu 10, 11, 12, 14, 20, 24
Maternal morbidite 1, 10
Maternal mortalite 1, 2, 3, 19, 20, 26, 27, 146, 175, 316
Maternal Sepsis 316, 325
Megaloblastik Anemi 105
Meme Kanseri 443, 444, 464, 466
Meraljia Parestetika 257
Migren 246, 247, 274, 507
Mitral stenoz 11, 14
Mitral yetmezlik 16
Miyastenia Gravis 252
Multifokal Motor Nöropati 258
Multipl Skleroz 261, 262, 263, 264, 265, 266, 268, 271, 275
Musküler Distrofi 260
Myoma Uteri 406

N

Nefrotik Sendrom 192
Neonatal otoimmün hipertiroidizm 67
Nevüs 373
Non-Hodgkin Lenfoma 468
Nöromusküler Hastalıklar 252
Nöropatiler 256, 258

O

Obezite 105, 130, 215, 216, 219, 397
Orak Hücre Anemisi (Hemoglobin S) 107
Oral glukoz tolerans testi 189
Otoimmün Hemolitik Anemi 106
Otoimmün hepatit 230
Otoimmün progesteron dermatiti 379
Otoimmün Trombositopeni 114
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı 192

P

Paratiroid Hastalıkları 90
Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri 106
Parvovirüs-B19 Enfeksiyonu 332
Patent Duktus Arteriosuz 21
Pelvik Abse 314
Pelvik Adneksiyal Kitleler 409
Pelvik Organ Prolapsusu 416
Peptik Ülser 209
Peripartum Kardiyomiyopati 25
Pirimer Biliyer Kolanjit 234
Platin Analogları 475
Poliartritis Nodoza 156
Polikistik over sendromu 396
Polimiyozit 259
Portal Hipertansiyon 232, 239
Postpartum psikoz 285, 296
Postpartum Tiroidit 74
Preeklampsi 43, 45, 50, 64, 70, 128, 145, 146, 155, 173, 174, 175, 177, 186, 198, 223, 245, 249, 399, 401
Pregestasyonel Diyabetes Mellitus 45
Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu) 88
Primer Sklerozan Kolanjit 234
Prolaktinoma 80
Psöriazis (Sedef hastalığı) 371
Puerperal Mastit 315
Puerperal (Postpartum) Endometrit 312
Pulmoner emboli 15, 125, 132, 148, 150, 359, 361
Pulmoner Hipertansiyon 27
Pulmoner Stenoz 18

R

Radyoterapi 466, 468, 476
Ritim Bozukluklukları 26
Romatizma hastalıkları 141
Romatoid artrit 152, 160

S

Santral Sinir Sistemi Kanserleri 474
Septik Pelvik Ven Tromboflebiti 315, 321
Servikal Preinvaziv ve İnvaziv Lezyonlar 444
Sex-Kord Stromal Over Tümörleri 454
Sheehan Sendromu 83
Sifiliz 305, 306, 320, 393, 394
Siroz 223, 232, 233
Sistemik Lupus Eritematozus 144, 146, 160
Sistemik skleroz 141, 154
Sitomegalovirüs 336, 340
Şizofreni 294, 295
Sjögren sendrom (SS 151
Subklinik Hipertiroidizim 64
Subklinik Hipotiroidi 69
Su Çiceği (Varisella) 338

T

Takayasu arteriti 23, 141, 155
Taksanlar 475, 514
Talasemi Sendromları 110
Tamoksifen 466, 476, 514
Tiroid Fırtınası 65
Tiroid hastalıkları 59
Tiroid Kanseri 444, 472
Tiroid Nodülleri 74
Tiroid Otoantikorları 73
Toksoplazma 308, 309, 320
Torasik Aort Hastalıkları 23
Trastuzumab 476, 478, 483, 514
Trikomoniazis 390
Trombofililer 127
Trombosit Hastalıkları 112
Trombotik trombositopenik purpura 113, 118
Tüberküloz 357, 364

U

Ülseratif kolit 212
Unfraksiyone heparin 135
Üriner İnkontinans 421
Üriner Sistem Enfeksiyonları 167

V

Valvuler kalp hastalıkları 12
venöz tromboembolik hastalıklar (VTE) 125
Vezikoüreteral Reflü 192
Vinka Alkaloidleri 475
Viral Hepatitler 228, 238, 342
von Willebrand Hastalığı 119
Vulva ve Vajenin Benign Hastalıkları 422
Vulvovajinal Kandidiyaz 395

W

Wilson hastalığı 223, 231

Y

Yara Enfeksiyonu 314
Yardımcı Üreme Yöntemleri 424
Yeme bozuklukları 292

Z

Zika Virüs Enfeksiyonu 346

www.istanbultip.com.tr
istanbultipktbv
istanbultipkitabevi
İstanbul Tıp Kitabevleri
İstanbul Tıp Kitabevleri
0506 866 97 04