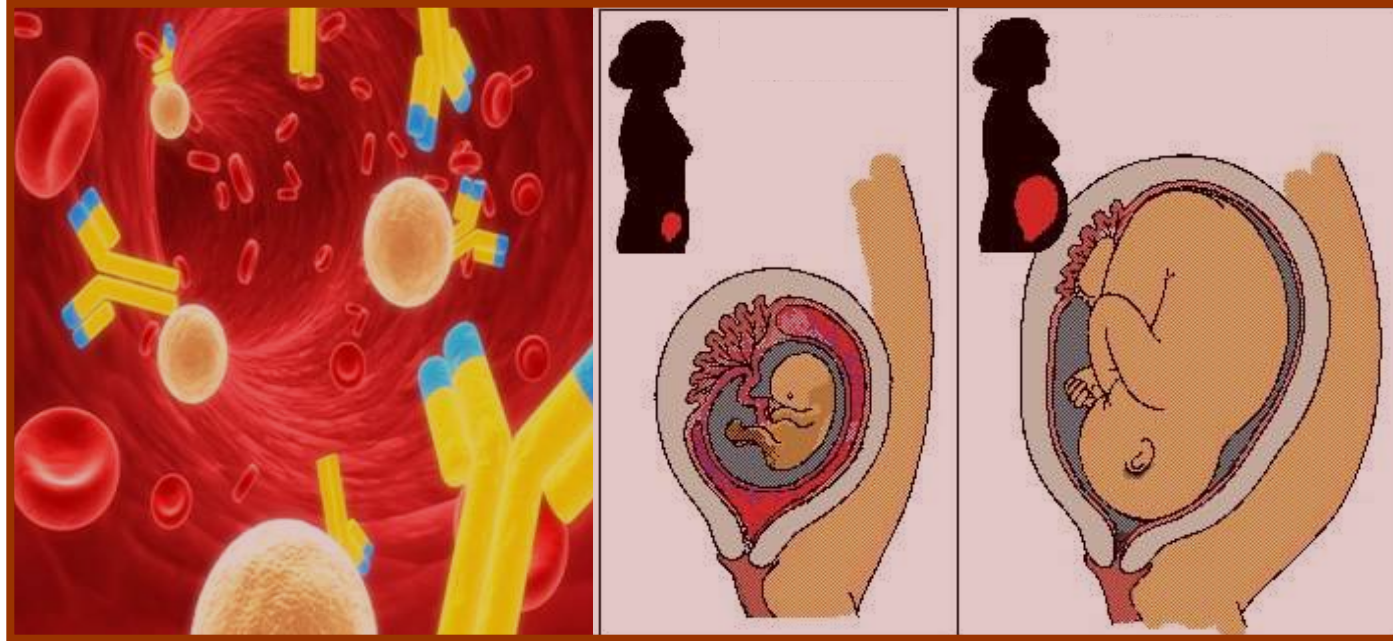


GEBELİKTE SIK KARŞILAŞILAN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

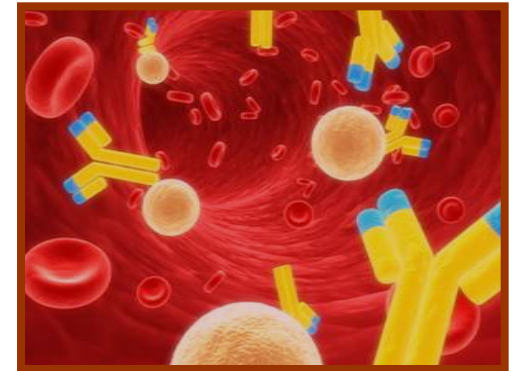


Prof. Dr. FİLİZ YANIK
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı



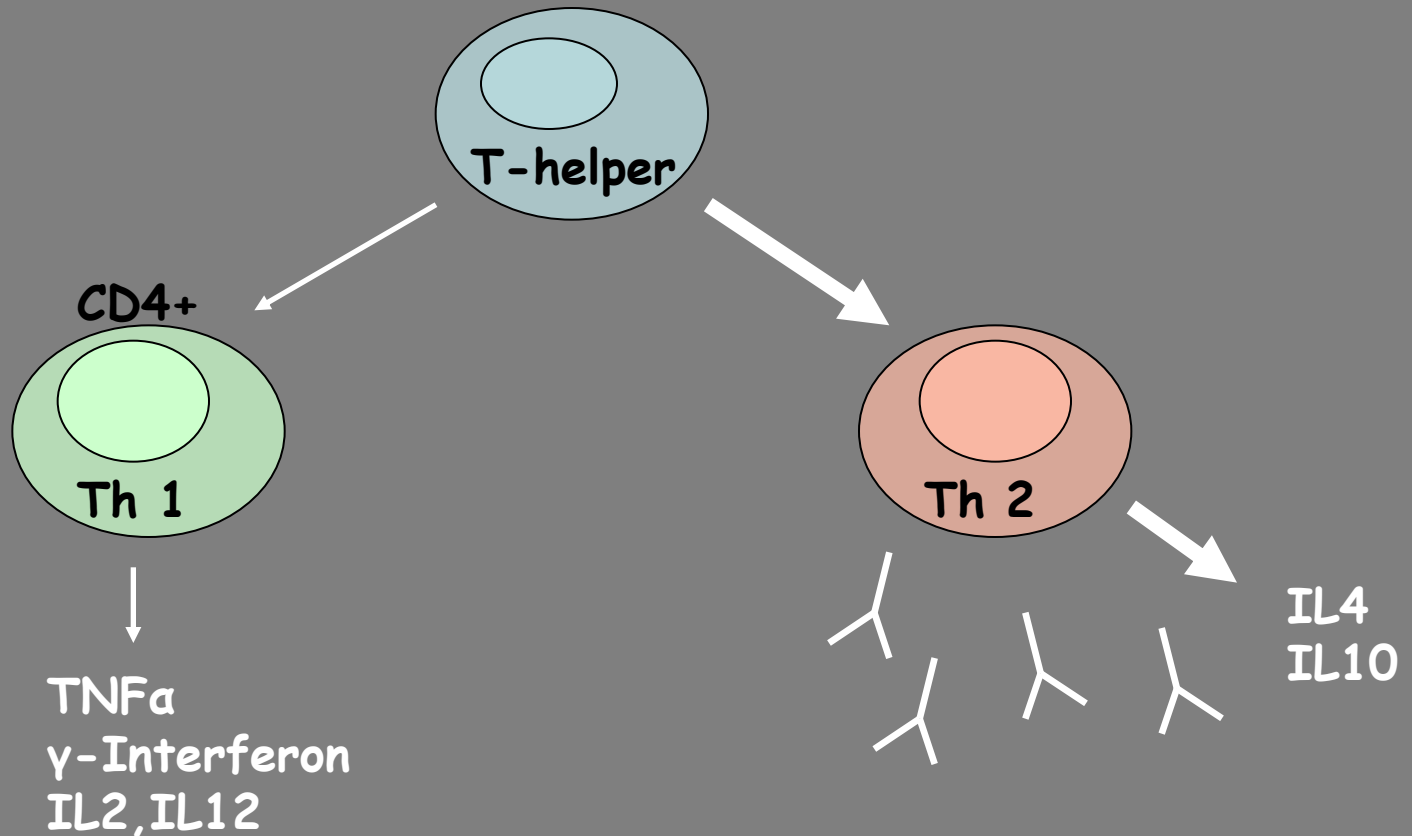
OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Organizmanın anormal şekilde kendi hücrelerine veya dokularına yönlendirdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik tablolarıdır.
- Kadınlarda daha sıktır.
- Daha çok üreme çağlarında görülür.



GEBELİKTE İMMÜN YANIT

- Normal gebelikte fetal allograft rejeksiyonunun engellenmesi için immün tolerans mekanizmaları devreye girer



GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Otoimmün hastalıklar gebeliğin seyrini olumsuz yönde etkileyebilir
- Gebelik otoimmün hastalıkların seyrini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilir
- Transplental geçen otoantikolar fetus ve yenidoğanda problemlere yol açabilir
- Postpartum dönemde hormonal faktörler ve/veya maternal dolaşımında kalan fetal hücreler (mikroşimerizm) otoimmün hastalıkların ortaya çıkışını/seyrini etkileyebilir

GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Otoimmün tiroid hastalıkları
- SLE
- Romatoid artrit
- Ankilozan spondilit
- Sjögren sendromu
- Antifosfolipid sendromu
- ITP



SLE I



- 1/1000 gebelik
- Poliklonal B-lenfosit aktivasyonu → nükleer antijenlere ve hücre yüzey antijenlerine karşı Ak (ANA %96/anti DNA %78; antifosfolipid Ak %40)
- Artrit ve cilt bulguları en sık klinik bulgulardır
- Gebelikte/puerperiumda alevlenmeler olabilir (%35-70) ***Lupus alevlenmesi ve preeklampsinin ayırt edilmesi güç olabilir. Alevlenme sırasında anti-DNA titresi artar kompleman (C3,C4) konsantrasyonu düşer
- SLE'de AFL Ak pozitifliği veya masif proteinüri varlığında Aspirin ve/veya DMAH önerilir

SLE II



- SLE, gebelik kaybı, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), preterm doğum gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir
- **Anti-Ro (anti SS-A) ve/veya anti-La (anti SS-B)** antikorları (%30) → neonatal lupus eritematozus (NLE) (%5): konjenital kalp bloğu (%2), cilt bulguları
- Antenatal dönemde saptanan inkomplet kalp bloğu tedavisinde steroidler etkili olabilir. Neonatal komplet kalp bloğu %20 mortaldir, %66 olguda kalp pili gerekir

ROMATOİD ARTRİT

- 1/1000-1/2000 gebelik
- Sinovial eklemler ve diğer organ sistemlerinin tutulumu
- HLA D4 ile ilişkili
- CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu → sitokin ve Ak (RF) salınımı
- Sinovial sıvı ve dolaşımda immün kompleksler
- %15 olguda sekonder Sjögren sendromu (anti-Ro /anti-La)
- Gebelik sırasında hastalığın seyri genellikle iyileşme gösterir (%54-83); doğumu takiben tekrar alevlenir
- Fetus açısından olumsuz sonuçlar nadirdir



ANKILOZAN SPONDİLİT

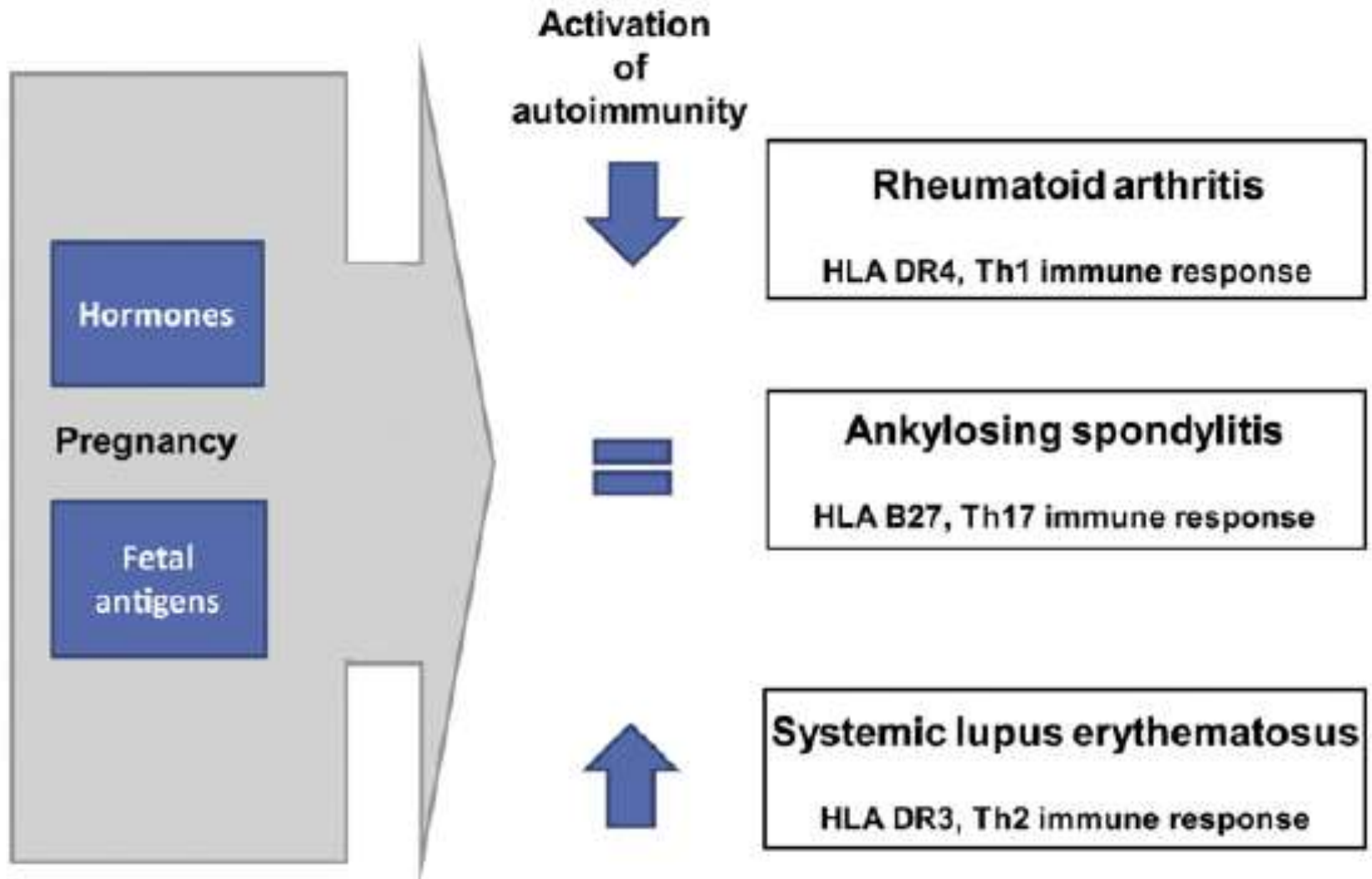
- Öncelikli olarak omurgayı ve sakroiliak eklemi tutan kronik artrit
- HLA B27 ile ilişkili
- Gebelikte klinik bulgular iyileşme gösterebilir, kötüleşebilir, %60'ında değişiklik göstermez
- Gebelik komplikasyonları ile belirgin bir ilişki gösterilememiştir
- Doğum sonrası %50 oranında semptomlarda artış izlenir



SJÖGREN SENDROMU

- Lakrimal ve tükürük bezlerini tutan, göz ve ağız kuruluğuna yol açan bir otoimmün patolojidir.
- SLE'de olduğu gibi, konjenital kalp bloğuna yol açabilen anti-Ro and anti-La antikorları saptanabilir.
- Sjögren sendromu ve diğer gebelik komplikasyonları arasında ise belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

GEBELIKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR



GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Course of maternal disease during pregnancy and fetal risks in some rheumatic diseases

Disease	Autoantibodies with risk for pregnancy	Active during pregnancy	Fetal risks
Rheumatoid arthritis	Rare*	Improves in 50–75% of pregnancies, 10–25% remain active	Rare — limited to very active RA or to therapy
Ankylosing spondylitis	No	60% of patients remain active, 20% flare during pregnancy	No
Systemic lupus erythematosus	Antiphospholipid antibodies, anti-SS-A, anti-SS-B	50% of patients have mild to moderate activity, severe flares occur in about 25% of pregnancies	Miscarriage, intrauterine growth restriction, prematurity, congenital heart block
Systemic sclerosis	Rare	No major effect of pregnancy on disease activity	Intrauterine growth restriction, prematurity
Vasculitis	Rare	No major effect of pregnancy on disease activity	Miscarriage, intrauterine growth restriction, prematurity

* Antiphospholipid antibodies and anti-SS-S/B can occur in other rheumatic diseases as well, but much less frequent than in SLE.

GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

- Antienflamatuar ajanlar: Düşük doz Aspirin gebelikte kullanılabilir, İndometazin ve diğer NSAİ ajanların uzun süreli kullanımı önerilmez. SLE ve romatoid artritli gebelerde antienflamatuar olarak glukokortikoidler (prednizolon) kullanılabilir.
- Gerekli durumlarda hidroklorokin (Plaquenil), siklosporin (Sandimmune), sulfasalazin (Salazopyrin) düşük dozlarda kullanılabilir.
- Sitotoksik ajanlardan siklofosamid ve metotreksat gebelikte kontraendikedir, azatioprin daha güvenli kabul edilebilir.
- TNFa antagonistleri? (Remicade/Enbrel)



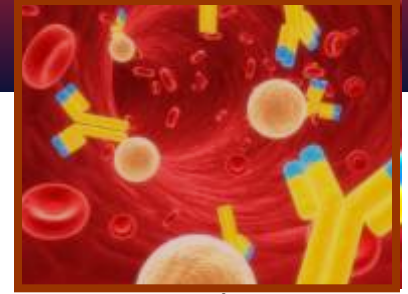
OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

McCarthy F, et al; 2013

		In pregnancy	In breast-feeding
Sulfasalazine	The use of sulfasalazine does not appear to increase risk of kernicterus. Used in treatment of RA. Crosses placenta	Category B early pregnancy Category D late pregnancy Yes (with folate supplementation pre-conception and throughout pregnancy)	Yes
TNF inhibitors including: Etanercept (soluble fusion protein), infliximab (chimeric monoclonal antibody) and adalimumab (humanized monoclonal antibody)	Very limited data and uncertainties regarding association with congenital abnormalities specifically the VACTERL association (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-oesophageal fistula, oesophageal atresia, Renal anomalies, and Limb dysplasia) Crosses placenta but no increase in risk of congenital defects	Category B	Not recommended (insufficient data)
Aspirin		Category C (high-dose aspirin considered category D in 3rd trimester) Yes	Yes
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avoid in third trimester due to risk of premature closure of ductus arteriosus (particularly indomethacin and ibuprofen)	Category C Yes	Yes
Glucocorticoids	Increased risk of orofacial clefts. May increase risk of PPROM, IUGR in the fetus and gestational diabetes, pregnancy induced hypertension, osteoporosis and infection in the mother	Category C (Prednisolone Category B) Yes	With caution (can discard breast milk expressed in hours after ingestion of glucocorticoids)

		In pregnancy	In breast-feeding
Cyclosporin	A calcineurin inhibitor. No increase in congenital malformations	Category C Yes	With caution. Small amounts in breast milk
Hydroxychloroquine	Traditionally an anti-malarial, used for preventing flare-ups in SLE. Crosses the placenta, but no adverse effects seen at doses used in these conditions	Category C Yes	Yes, infants exposed to only 2% of maternal dose
Tacrolimus	No increase in congenital malformations	Category C Yes with caution	With caution
Intravenous immunoglobulin	Crosses placenta after 30–32 weeks gestation and transport across placenta increases with increasing gestation	Category C	Not recommended
Azathioprine	AZA is metabolized to 6-MP in vivo. Fetus lacks enzyme to convert to active form Neonatal immunosuppression rare if dose <2 mg/kg and normal maternal white cell count	<u>Category D</u> Benefit appears to outweigh the risks	With caution, minimal amounts in breast milk
Cyclophosphamide	Alkylating agent Fetotoxic Teratogenic	Category D No, stop 3 months before conception	Not recommended
Retinoids	Teratogenic Fetotoxic	Category X No, discontinue at least 2 years prior to conception	Contraindicated
Methotrexate	Folate antagonist Embryotoxic in early pregnancy and causes skeletal abnormalities and cleft palate later in pregnancy	Category X No, discontinue at least 3 months prior to conception	Not recommended
PUVA	Systemic psoralen and ultraviolet A phototherapy	No FDA category Phototherapy alone appears safe Insufficient data regarding PUVA	Insufficient data

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU I (EDİNSEL TROMBOFİLİ)



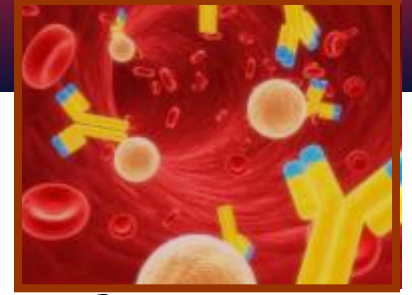
➤ Laboratuvar kriterleri:

Antifosfolipid Ak 12 hf ara ile en az iki kez (+): *Lupus antikoagulan, *Antikardiyolipin Ak (IgG/IgM), *Anti- β 2 glikoprotein I Ak (IgA/IgG/IgM)

➤ Klinik kriterler:

DVT/tromboemboli veya olumsuz gebelik sonuçları: * \geq 10 hf gebelik kaybı, *PE, E veya IUBK'na bağlı <34 hf doğum, * \geq 3 embriyo kaybı

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU II (EDİNSEL TROMBOFİLİ)



➤ Antifosfolipid sendromu:

Aspirin+DMAH gebelikte+ pp 6 hafta →
canlı doğum şansı %70-80

Aspirin (80-100 mg) prekonsepsiyonel,
DMAH gebelik testi (+) olunca başlanır

➤ Yalnız Antifosfolipid Ak (+): Aspirin?



