

Bir Olgu Nedeniyle Multipl Skleroz ve Gebelik

MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY: A CASE REPORT

Dr. Gülseren YÜCESOY,^a Dr. Ebru COŞKUN,^a Dr. Emek DOĞER,^a Dr. Sebiha ÖZKAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİT

Özet

On bir yıllık multipl skleroz hastası, 36 yaşında, gravida 3, parite 0 olan bir gebelik olgusu sunuldu. Kliniğimize gebeliğinin 16. haftasında başvuran hastanın dengesinde bozukluk, alt ekstremitelerde güç kaybı mevcuttu. Ayrıca ilk trimesterde tanısı konulan epilepsi nedeniyle antiepileptik ilaç kullanılmakta idi. Antenatal takiplerinde anemisi dışında bir sorun olmadı. Otuz sekizinci haftada delirium tanısı ile psikiyatri servisinde 1 hafta süre ile yatırılıp tedavi edildi. Otuz dokuzuncu haftada elektif sezaryen ile 2900 gram, sağlıklı bebek doğurtuldu. Postoperatif ilk 10 ayda hastada herhangi bir multipl skleroz atağı olmadı. Multipl skleroz varlığı, fertilitiyi etkilemez. Gebelik sonuçlarını, doğum eylemini ve doğum şeklini değiştirmez; ancak postpartum dönemde hastalıkta alevlenme olabilir.

Abstract

A 36 year-old ravid 3, para 0 woman with the diagnosis of multiple sclerosis for 11 years was presented herein. She was admitted to our department at 16th week of gestation. She presented lack of coordination and motor weakness at the lower extremities. She had been using antiepileptic medication due to the epileptic convulsions that she experienced in the 1. trimester of pregnancy. Antenatal follow-up period was uneventful with the exception of maternal anemia. She developed delirium and was hospitalised at the Department of Psychiatry for 7 days at 38th week of gestation. She had given birth to a healthy, 2900 g fetus at 39th week of gestation by cesarian section. No exacerbation of the disease was reported by the patient after 10 months of delivery. Multiple sclerosis appears to have no impact on fertility, pregnancy outcome and does not affect the course of the labour or delivery route. On the other hand postpartum period seems to be related with increased risk of relapse.

Anahtar Kelimeler : Gebelik, multipl skleroz

Key Words: Pregnancy, multiple sclerosis

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:217-221

Multipl skleroz (MS), beyin ve spinal kordun değişik alanlarında inflamasyon ve miyelin hasarı ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Prevalansı 10/100000 ile 200/100000 arasında değişmektedir.¹ Kadınlarda daha sıktır ve genellikle ilk semptomlarını gebelik planlarının yapıldığı 20-30'lu yaşlarda verir.²

Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.³ Monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha sık rastlanır ve kardeşlerde

yaklaşık %3-5 oranında görülür. MS'li anneden doğan bebeklerde hastalığın gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır.⁴

Multipl skleroz varlığının fertilitiyi etkilemediği bilinmektedir. Hastalığın gebelik sonuçlarını, doğum eylemini ve doğum şeklini değiştirmediği ve gebeliğin de MS üzerine olumsuz etkisi olmadığı kaydedilmektedir.⁵ MS'li hastalarda gebelikleri süresince ve özellikle 3. trimesterde relaps hızı azalırken, postpartum ilk 3 ayda relaps hızının arttığı bildirilmektedir.⁶ Gebelik sırasında hastalık aktif döneminde ise kortikosteroid veya bazı durumlarda immünsüpresif ajanlarla tedavi gerekebilir.

Bu çalışmada kliniğimize gebeliğin 16. haftasında başvurmuş olan bir MS olgusu literatür bilgileri ışığında sunulmuş ve irdelenmiştir.

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülseren YÜCESOY
Mazhar Osman Sok. 10/8
Feneryolu/İSTANBUL
gulserene@superonline.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Olgu Sunumu

Otuz altı yaşında gravida 3, para 0, abortus 2 olan hasta, gebeliğinin 16. haftasında antenatal takip için polikliniğimize başvurdu. Anamnezde, 11 yıl önce sağ gözde görme kaybı, sağ hemihipoestezi ve sağ hemiparezi ile ortaya çıkan, dönem dönem 1000 mg prednizolon pulse uygulamaları ve 1 yıl süre ile beta-interferon ile tedavi edilmiş relaps eden-düzelen MS tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Dört yıldır atak geçirmemişti. Ancak gebeliğin 11-12. haftalarında 2 kere epileptik nöbet geçirdiği ve bu nedenle başlanan Karbamazepin 200 mg/gün (Tegretol® tb, Novartis İlaç Şirketi, İstanbul) tedavisini halen kullanmakta olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde serebellar patolojiden kaynaklanan ataksi, dismetri, disdiadokinezi tespit edildi. Rutin gebelik tetkiklerinde anemi (hemogloblin: 8.7 gr/dL; hematokrit: %28) dışında patolojik bir bulgu yoktu. Demir preparatı verildi ve karbamazepin tedavisine devam etmesi önerilerek kontrollere çağrıldı.

Antenatal takiplerinde 38. gebelik haftasına kadar bir sorun olmadı. MS ile ilişkili bulguları aynı şiddette devam etti, epileptik bir atak geçirmede. Ancak bu haftadan itibaren uyku bozukluğu, sinirlilik, kendine kötülük edileceği düşüncesi, bilinç bulanıklığı, kişi, yer ve zaman yöneliminde bozukluk ortaya çıktı. Üç kez tonik klonik generalize nöbet geçiren hasta epilepsi, MS, gebelik ve aneminin tetiklediği multifaktörlere bağlı delirium tanısı ile Psikiyatri Kliniği'ne yatırıldı. Elektroensefalografi (EEG) tetkiki, postiktal dönemde özgü hafif derecede zemin ritmi düzensizliği gösterdi. Kranial MR incelemesinde ise eski MS plakları tespit edildi. Ajitasyonu için Haloperidol 5 mg/gün (Norodol® tb, Ali Raif İlaç Şirketi, İstanbul) tedavisi uygulandı, epilepsi profilaksisi için hastanın kendi kendine gebeliğin 33. haftasında almayı kesmiş olduğu Karbamazepin (200 mg/gün) tedavisi tekrar başlandı.

Obstetrik açıdan değerlendirilen ve fetal iyilik hali tespit edilen hasta tedavisinin 7. gününde taburcu edildi. Psikiyatri kliniğinde yatışı süresince ve sonraki dönemde konvülsiyon geçirmede ancak

ataksi, denge bozukluğu, alt ekstremitelerde güç kaybı ile karakterize MS'in nörolojik bulguları devam etti.

Gebeliğin 39. haftasında genel anestezi altında elektif sezaryen ile 2900 g, sağlıklı bebek doğurtuldu ve aynı seansta hastanın isteği üzerine tüp ligasyonu yapıldı. Postoperatif 4. günde kız kardeşi nezaretinde taburcu edilen hastanın 10 gün kadar bebeğini emzirebildiği, sütünün az olması nedeniyle mamayla beslenmeye geçildiği öğrenildi. Doğum sonrası 10. ayında olan hasta MS'e bağlı hiçbir nörolojik yakınması olmaksızın halen takip edilmektedir. Bu dönem zarfında herhangi bir epileptik nöbet geçirmede.

Tartışma

MS tanısı klinik olarak koyulmaktadır. Hastalarda merkez sinir sisteminde demiyelinizasyona bağlı semptomlar mevcuttur. Hastalık, güçsüzlük, koordinasyon bozukluğu, el ve ayaklarda hissizlik, görme bulanıklığı, intansiyonel tremor, spastisite, idrar yapma ile ilgili sorunlarla kendini gösterir. Semptomlar daha da ilerleyip bir veya daha fazla ekstremitede, gövdede, yüzün bir yarısında parestezi, görmede güçlük, kısmi körlük veya bir gözde ağrıya, retrobulber optik nörit ve skotoma neden olabilir.⁴ Nörolojik muayenede en az 2 lokalizasyon bulgusunun olması, semptomlar arasında en az 1 aylık süre bulunması ve bunları açıklayacak başka bir patolojinin olmaması tanıda önemlidir.⁷ Ayırıcı tanıda, B₁₂ vitamini eksikliği, vaskülit, enfeksiyonlar, sarkoidoz, spinoserebral dejenerasyon ve lökodistrofiler göz önünde bulundurulmalıdır.⁴ Semptomların artışı ve lezyonların yaygınlaşması ile tanı kesinleşir.

Akut ataklar sırasında serebrospinal sıvı incelemesinde total proteinlerde hafif artış, mononükleer hücre pleositozu, total IgG'de yükselme veya oligonal IgG varlığı saptanır.^{4,8} Magnetik rezonans görüntüleme, demiyelinizasyon alanlarında multifokal beyaz cevher lezyonlarının görülmesi tanıya yardımcıdır, ancak gebelerde ilk trimesterden sonra yapılması önerilmektedir.

MS 4 formda görülür.⁴

1. Relaps eden-düzelen MS: Başlangıçta hastaların %85'i bu formdadır. Klinik olarak öngörülemez tekrarlayıcı fokal veya multifokal nörolojik fonksiyonlarda bozulma atakları ile karakterizedir. Hastalığın erken döneminde, ataklar tipik olarak 2-3 gün sürer ve birkaç hafta sonra tam düzelme görülür. Ataklar sıklaşırsa düzelme tam olmayabilir ve geçici bozukluklar oluşabilir.

2. Sekonder progressif MS: Her relaps sonrası hastalıkta progressif kötüleşme olur.

3. Primer progressif MS: Başlangıç tedavisinden sonra progressif olarak kuvvetsizlik gelişir.

4. Progressif-relaps eden MS: Primer progressif MS ile birlikte olan relapslarla karakterizedir.

Gebelikte semptomlar, gebe olmayan MS'li hastalardan farklı değildir ancak bazı kadınlar gebelikte yorgunluk ve duyu semptomlarının daha az olduğunu bazıları ise depresif semptomlarda artış olduğunu ifade etmektedir.⁴ Kronik hastalığa bağlı besinsel eksiklik nedeniyle bu gebeler olgumuzda olduğu gibi anemik olmaya meyillidir. Bazı MS olgularında nörojenik bağırsak ve mesane komplikasyonlarına rastlanması, gebelikte sık gözlenen uterusun basısına bağlı kabızlık ve idrar retansiyonu yakınmalarını arttırır.

MS'de epilepsi sıklığı yaklaşık %1'dir.⁹ Sunduğumuz olgu da gebelik sırasında tanı koyulan ve tonik klonik nöbetler nedeniyle antiepileptik tedavi alan nadir bir MS olgusudur.

Fertiliteyi etkilemeyen ve spontan abortus riskini arttırmadığı kabul edilen bu hastalığın aktivitesi özellikle gebeliğin 2. yarısından sonra giderek azalır. Bu durum gebeliğin immünsüpresif etkisine bağlı olabilir.^{4,10}

MS, gebelik ve doğum sonuçlarını değiştirmemektedir. Confavreux ve ark., 241 ve 269 gebeyi analiz ettikleri iki ayrı çalışmada MS'nin gebelik üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığını kaydetmişlerdir.^{6,11} Mueller ve ark. da MS'li gebelerde gebelik ve doğum seyrini normal gebelerden farklı bulmadıklarını ve konjenital malformasyon sıklığı-

nı da benzer bulduklarını yayınlamışlardır.² Ancak bu olgularda mekonyum aspirasyonu riskinde artış olduğunu kaydetmişler ve aneminin yarattığı kronik intrauterin hipoksinin bunda etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

MS'li gebelerde vakum ekstraksiyonu ile doğum oranı hafifçe artmış olsa da doğum eyleminin etkilenmediği kabul edilmektedir. Sezaryen endikasyonları ise obstetrik nedenlidir. Sunduğumuz olguda sezaryen hastanın psikiyatri kliniğinden taburcu edilmesinin hemen ardından elektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bulber tutulumu olanlarda sezaryen sonrası hipoventilasyon ve atelettaziye dikkat edilmelidir. Spinal anestezi uygulanması, lokal anesteziklerin demiyeline nöronlar üzerine nörotoksik etkileri dolayısıyla postoperatif alevlenmeye neden olabilmektedir. Epidural anestezi, spinal anesteziye göre anesteziklerin intratekal alana daha düşük konsantrasyonda geçmesi nedeniyle daha güvenlidir.⁴

Postpartum ilk 3 aylık dönemde MS'in alevlenme riski vardır.^{6,12} Prolaktin hormonunun yüksek düzeyleri ve emzirmenin immünstimülasyona neden olmasının MS relapslarını predispoze edebileceği düşünülmüştür.⁶ Ancak 227 gebeliğin değerlendirildiği PRIMIS çalışmasında emzirme ile postpartum akut alevlenme riski arasında ilişki bulunamamıştır.¹³ Gebelik öncesi 1 yıllık süreçte geçirilen ataklar, gebelik sırasındaki relapslar ve gebeliğin başlangıcında Krutzke engellilik skalası puanının yüksek olması bu riski arttıran faktörler olarak kaydedilmektedir.¹³ Postpartum alevlenme, MS başlangıç yaşı, annenin yaşı, hastalık süresi, gebelik öncesi relapsların toplam sayısı, önceki gebelik sayısı ve bebeğin cinsiyeti ile de ilişkisiz bulunmuştur.¹³ Ancak alevlenme annenin emzirmesine engel olabilir ve anneyle bebeğinin bakımını zorlaştırabilir. Bu hastalarda depresyon daha sık görülür. Bütün bu nedenlerden dolayı postpartum dönemde annenin yanında mutlaka bir yardımcı bulunması gereklidir. MS hastalarında ilk 3 aylık dönemde rehospitalizasyon oranı 2 kat artmıştır. Olgumuzun postpartum takipleri sorunsuz geçmiş ve gebelik esnasında aynı şiddette devam eden MS'nin nörolo-

jik bulguları, doğum sonrası tümüyle gerileyip düzelmiştir.

MS'nin akut relapsları i.v kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanlar ile tedavi edilir, idame tedavi immünsüpresiflerin uzun dönemli kullanımı ile sağlanır. İlk trimesterde ve laktasyon döneminde kullanımları güvenli olmasa da gebelik sırasında meydana gelen relapsların tedavisinde steroidler tercih edilir. Deksametazon fetusta geçici lökositoz yapabilir. Kronik kullanımının preterm doğum insidansını arttırdığına dair veriler mevcuttur. Birkaç günden fazla kullanımı gerekiyorsa plasentaya geçmeden önce metabolize edilmesi nedeniyle metilprednizolon, deksametazona tercih edilmelidir.⁴ Kısa süreli steroid kullanımının akut relaps süresini kısaltabildiği fakat relaps sıklığı veya prognoz üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı da kaydedilmektedir.^{10,14} Daha önceden çok agresif formda hastalığı olanlarda postpartum dönemdeki alevlenme riski için profilaktik kortikosteroid de verilebilmektedir.¹⁰ Uzun süreli kortikosteroid kullanan MS'li gebelerde doğum sırasında adrenal yetmezliği gelişme olasılığı nedeniyle kortikosteroid dozunu arttırmak gerekebilir.

Azotiopürin (AZA), relaps eden düzelen MS formunda uzun süreli tedavide kullanılır.¹⁰ Gebelikte kullanımı güvenli ancak yenidoğanda immünsüpresyon yaptığı için laktasyon döneminde kullanılması önerilmemektedir.^{4,10} Siklosporin A'nın teratojenitesi kanıtlanmamıştır. Bazı merkezlerde gebelikte kullanılmakta fakat laktasyonda kontrendike kabul edilmektedir.^{4,10} Siklofosamid ve Metotreksat'ın gebelik ve laktasyon döneminde kullanımları kontrendikedir.^{4,10}

Uzun süreli β -interferon kullanımı klinik relaps hızını ve MR'da görülebilen hastalık aktivitesini azaltabilir.^{14,15} Ancak bu ilaçların gebelik sırasında kullanımının güvenliliği henüz ortaya koyulamamıştır.^{10,14} Postpartum intravenöz immünglobulin, relaps eden-düzelen MS'li hastalarda doğumla ilişkili akut alevlenmeleri önlemede etkili bulunmuştur.^{10,16} T hücre aktivasyonu veya sitokin üretimini inhibe ederek veya azaltarak etki etmekte-

tedir. Laktasyon döneminde güvenli olarak kullanılabilen tek tedavi olarak görülmektedir.^{4,10}

Sonuç olarak, gebe kalmak isteyen MS'li hastalar, malformasyon, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya ölü doğum riskinin artmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Komplike olmamış bir MS hastası gebe kaldığında, gebelik sırasında olduğu gibi doğum eylemi ve doğumda da sorun olmamaktadır. Postpartum relaps sıklığındaki artış nedeniyle, bu dönemde anneye destek ve yardım için hazırlıklı olunmalıdır. Ayrıca hastalar, MS hastalığının progressif seyri nedeniyle ailelerini en kısa sürede tamamlamaları konusunda teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
2. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:446-52.
3. Salemi G, Callari G, Gammio M, et al. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: A cohort study. *Acta Neurol Scand* 2004;110:23-6.
4. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: Management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2004;115:3-9.
5. Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl):38-41.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
7. Kumral K, Özdamar N. Demiyelizan Hastalıklar. *Nöroloji ve Nöroşirurji*. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları; 1992;2:290-5.
8. Mavioğlu H, Uzuncan N, Bilgin RR, Gedizlioğlu M, Özses İ, Açıköz N. Multipl skerozlu hastaların beyin omurilik sıvılarında immünglobulin G indeksi. *SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Derg* 1997;3:1-4.
9. Hauser S, Goodkin DE. Multiple sclerosis and other demyelinating disease. In: Fauci AF, Braunwald E, Iselbacher CJ, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. The McGraw-Hill Companies Inc; 1998. p.2409-18.
10. Bodis L, Szupera Z, Pierantozzi M, et al. Neurological Complications of pregnancy. *J Neurol Sci* 1998;153:279-93.
11. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.

12. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC. Multiple sclerosis study: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast feeding. *JAMA* 1988;259:3441-3.
13. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
14. Polman CH, Hartung HP. The treatment of multiple sclerosis: Current and future. *Curr Opin Neurol* 1995;8:200-9.
15. Paty DW. The interferon-beta 1b clinical trial and its implications for other trials. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl):113-4.
16. Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, Noy S, Bar-Hava I, Achiron A. Pregnancy and multiple sclerosis: A 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 1999;82:191-4.