

Multipl Skleroz ve Gebelik: İki Olgu Sunumu

MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY: REPORT OF TWO CASES

Dr. Bülent DEMİR,^a Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN,^b
Dr. Süleyman GÜVEN,^c Dr. Yusuf TAMAM^d

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ergani Devlet Hastanesi, DİYARBAKIR

^bMaternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Ünitesi, Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, ANKARA

^cKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır Asker Hastanesi,

^dNöroloji AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Özet

Multipl skleroz; etiyojisi bilinmeyen, genellikle genç erişkin dönemde başlayan ve en sık görülen kronik demiyelinizan nörolojik hastalıktır. Hastalık kadınlarda çoğunlukla doğurganlık döneminde ve gebeliğin planlandığı süreçlerde görülür ancak obstetrik pratiğinde nadir görülen bir durumdur. 1. olgu: 25 yaşında primigravid hasta, gebeliğinin 36. haftasında 6 yıldır multipl skleroz nedeni ile takip edilen kliniğimize refere edildi. Takiplerinde problemi olmadı ve 38 haftada normal spontan vajinal yol ile 2800 gr. canlı bebek doğurdu. Postpartum takiplerinde relaps görülmedi. 2. olgu: 23 yaşında gravida 2, para 1 olan hasta, 37. gebelik haftasında 4 yıllık multipl skleroz öyküsü nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Multipl skleroz tanısını 1. doğum sonrası alevlenme döneminde almış, bu gebeliğinde de sık idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş, 39. haftada da spontan vajinal yolla 3700 gr. sağlıklı bir erkek çocuğu doğurtuldu. Postpartum takiplerinde relaps görülmedi.

Multipl skleroz gebelik sonuçlarını, doğum eylemini ve doğum şeklini değiştirmez ve gebeliğin üzerine de olumsuz etkisi mevcut olmayıp, postpartum dönemde alevlenmeler gösterebilir.

Abstract

Multiple sclerosis is the most common demyelinating neurologic disease that attacks young adults. The exact etiologic factors are unknown. The disease is generally presented in women with reproductive ages and who are planning to conceive. However multiple sclerosis and pregnancy is an uncommon condition in daily obstetric practice. Case 1: 25 years old primigravid woman at 36th gestational weeks was referred to current clinic with the previous history of 6 years of multiple sclerosis. Routine antenatal care was unremarkable. At 38th week gestation 2800 g healthy infant was delivered via vaginal route. Postpartum care was also unremarkable for relapse. Case 2: 23 years old gravida 2, para 1 woman at 37th gestational weeks admitted to current clinic with the previous history of four years of multiple sclerosis. The previous history revealed that the initial diagnosis of multiple sclerosis was made by disease relapse in postpartum period of first pregnancy. Furthermore, antenatal care was only remarkable for recurrent urinary tract infections. At 39th week gestation 3700 g healthy male infant was delivered via vaginal route. Postpartum care was also unremarkable for relapse.

Multiple sclerosis does not really affect the pregnancy outcome, labor, and delivery choice. In addition, there has been no significant effect of MS on pregnancy, but there may be acceleration in disease relapse in the postpartum period.

Key Words: Multiple sklerosis, pregnancy

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, gebelik

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:246-250

Multipl skleroz (MS), beyin ve spinal kordun değişik alanlarında inflamasyon ve miyelin hasarı ile karakterize alevlenme ve remisyonlar gösteren kronik, progressif bir

hastalık olup genellikle genç yaşlarda başlayan nörolojik bozukluktur. Prevalansı 10/100000 ile 200/100000 arasında değişmektedir.¹ Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte immün yetmezlik, infeksiyon, travma, emosyonel baskı, allerji, hormonlar, vitamin eksikliği ve gebelik, hastalığa yatkınlaştırıcı risk faktörleri olarak bilinmektedir.²

Araştırmalar MS'nin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Östrojenlerin kadınları otoimmün hastalıklara duyarlı kıldığı bilinmektedir. Sjögren sendromunda Kadın/Erkek oranı 20/1 iken, MS'da 2/1'dir.³

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2006

1. olgu 10. ulusal perinatoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur (10-13 Nisan, İstanbul).

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Bülent DEMİR
Ergani Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, DİYARBAKIR
drbd@mynet.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

MS'li hastalarda %50-90 oranında cinsel fonksiyon bozuklukları görülür. Erkeklerde erektil, ejakülatuar disfonksiyon; kadınlarda genital duyuşsal kusurlar, vajinada kuruluk, libido kaybı sık görülen problemlerdendir.⁴ Ancak MS'nin fertilitte oranları, düşük, prematürite veya preeklampsi üzerine etkisini araştıran retrospektif çalışma sonuçlarına göre; MS gebelik komplikasyonlarını arttırmamakta ve fertilitteyi negatif yönde etkilememektedir.⁵

MS'nin kadın doğurganlığı üzerine olumsuz etkisi olmadığı bilinmesine rağmen, ailelerin kendi istekleri ile çocuk sahibi olmayı istemedikleri de bilinmektedir.⁵ MS'li hastalarda gebelikte özellikle 3. trimesterde relaps hızı azalırken, postpartum ilk 3 ayda relaps hızının arttığı bilinmektedir.⁶

Bu çalışmada kliniğimize gebeliğin 36. ve 37. haftasında başvurmuş olan 2 MS olgusu sunulmuş ve bu nadir olgulara obstetrisyen gözü ile yaklaşım literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Yirmi beş yaşında primigravid hasta, gebeliğin 36. haftasında MS nedeni ile kliniğimize refere edildi. Anamnezinde, 6 yıl önce sol gözde görme kaybı, sol hemihipoestezi ve sol hemiparezi gelişmesi üzerine yapılan değerlendirmede MS tanısı aldığı ve nöroloji polikliniğinde takip edildiği öğrenildi. Düzensiz aralıklar ile prednizolon tedavisi almış ve son 5 yıldır hiç atak geçirmemişti. Nörolojik muayenesinde patoloji tespit edilmedi. Rutin gebelik tetkiklerinde anormal bir bulgu saptanmadı. Şimdiye kadar antenatal takipleri yapılmamıştı. Obstetrik ultrasonografide fetal biyometri ortalama 36 hafta ile uyumlu, amnion sıvısı normal sınırlarda, gros fetal anomali tespit edilmedi. 38 haftaya kadar takip edilen olgunun spontan doğum eylemi başladı. 2800 gr. ağırlığında, 48 cm boyunda ve 8/10 Apgarlı, sağlıklı bir erkek çocuğu, normal vajinal yolla doğurtuldu. Olgu postpartum 2. günde sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Hastanın kontrollerinde bebeğini ilk 3 ay sadece anne sütü ile beslediği daha sonra sütünün azalması üzerine mamayla beslemeye devam ettiği öğrenildi. Do-

ğumdan sonra 3. ve 6. aylardaki takiplerinde relaps gözlenmedi.

Olgu 2

Yirmi üç yaşında gravida 2, para 1 olan hasta, 37. gebelik haftasında polikliniğimize başvurdu. Anamnezinden 5 yıl önce çift görme, halsizlik, konuşma bozukluğu şikayeti ile doktora başvurduğu ancak tanı konulmadığı ve şikayetlerinin giderek azaldığı öğrenildi. Obstetrik öyküsünden 4 yıl önce normal vajinal yolla termde sağlıklı doğum ile sonuçlanan gebeliği olduğu öğrenildi. Doğumdan 1 ay sonra, idrar tutamama, alt ekstremitelerde hemihipoestezi, yürümede zorluk ve sol gözde görme kaybı gelişmesi üzerine hastaya MS tanısı konulduğu ve nöroloji polikliniğinde takip edildiği öğrenildi. İki yıl interferon β -1b, 30 mgr (6000.000 IU, Avonex® flk., Gen ilaç, Ankara, Türkiye) haftada 1 kullanmış ve tedaviyi bırakmış, daha sonra da hiç atak geçirmemiş. İkinci gebeliğinde şimdiye kadarki antenatal takiplerinin başka bir merkezde yapıldığı ve herhangi bir problem olmadığı öğrenildi. Yapılan nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Obstetrik ultrasonografide fetal biyometri 37 hafta ile uyumlu, amnion sıvısı normal sınırlarda, gros fetal anomali tespit edilmedi. Rutin gebelik tetkiklerinde idrar yolu enfeksiyonu dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Hasta 39. haftada spontan vajinal yolla 3700 gr. ağırlığında, 50 cm boyunda ve 8/10 apgarlı, sağlıklı bir erkek çocuğu doğurtuldu. Olgu postpartum 2. günde sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Hastanın bebeğini ilk 1 ay anne sütü ile beslediği daha sonra sütünün azalması üzerine mamayla beslemeye devam ettiği öğrenildi. Doğumdan 3. ve 6. ay sonraki takiplerinde de relaps gözlenmedi.

Her 2 olguya bu yayın ile ilgili bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalandı.

Tartışma

MS klinik belirtileri; güçsüzlük, koordinasyon bozukluğu, el ve ayaklarda hissizlik, ekstremitede, gövdede, yüzün bir yanında parestezi, görme bozukluğu, intansiyonel tremor, spastisite, disartri, nistagmus, idrar yapma zorluğu olarak özetlenebilir.^{2,7} MS tanısı, en az bir ay aralıkla olan ve 24

saatten fazla süren 2 atak geçirilmesi ve en az 2 farklı lezyonun varlığı ile klinik tablonun açıklanabilmesi veya klinik olarak tam belirgin olmadığı durumda bazı tetkikler yardımı ile ikinci bir lezyonun gösterilmesiyle konulur.⁸ Ayırıcı tanıda, genetik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları (herpes, kızamık, Lyme, sifiliz...) inflamatuvar hastalıklar (Behçet, SLE, myasteni, nörosarkoidozis...), metabolik hastalıklar (kobalamin, folat eksikliği), tümörler, psikiyatrik hastalıklar (Depresyon, anksiyete), toksik ajan maruziyeti (radyasyon, nitroz oksit toksisitesi), vasküler olaylar, yapısal bozukluklar düşünülmelidir.⁹

MS lezyonlarının görüntülenmesinde en hassas yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olup hastaların takibinde önemli yer tutar. MRG'de demiyelinizasyon alanlarında multifokal beyaz cevher lezyonlarının görülmesi tanıya yardımcıdır.^{2,9}

Klinik prezantasyon atipik olduğunda ve/ya MRG yeterli destek sağlayamadığında laboratuvar bulguları önem taşımaktadır. Laboratuvar olarak da beyin omurilik sıvısı (BOS)'da artmış immunglobulin G (IgG) oligoklonal bantlar, merkezi sinir sisteminde artmış IgG sentezinin gösterilmesi ve anormal VEP: Uyarılmış potansiyel kaydında P100 dalga latansında uzama ile tanı desteklenir.⁹

MS çok değişik bulgular ve klinik seyir gösterir. Klinik seyrine göre; relaps eden-düzelen MS, sekonder progressif MS, primer progressif MS, Progressif-relaps eden MS olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır.⁷

MS, kadınlarda çoğunlukla doğurganlık döneminde ve gebeliğin planlandığı süreçlerde görülür. MS hastalarının %10-20'sinde başlangıç bulgularının gebeliğe denk geldiği bilinmektedir. Gebelikte bir çok hastada stabilizasyon ve remisyon izlenirken, postpartum dönem ise riskli kabul edilir. Relaps artışı postpartum ilk 3 ayda daha belirgindir. Ancak postpartum 2. 3 aydaki risk, gebelik öncesi riske eşdeğerdir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde postpartum dönemde relaps görülmesine rağmen, temelde gebelik hastalığın ilerlemesini etkilemez. Gebelik öncesi dönemde şiddetli hasta-

lık bulguları olan olgular postpartum dönemde relaps açısından daha yüksek riske sahiptir.¹⁰

Postpartum dönemde atakların artmış olduğu bilinmesine karşın,¹⁰ Sadovnick ve ark.¹¹ relapsların gebelikte ve postpartum dönemde değişmediğini bildirmişlerdir. Gebelikte relaps azalması ve postpartum dönemde relaps artışının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak güncel araştırma sonuçlarına göre MS'li hastalarda intratekal antikor düzeyleri, gebeliğin geç dönemlerinde postpartum dönemde olandan daha fazladır. Th1 hücre hastalığı olan MS'nin gebelikte Th2 cevabını arttırması nedeni ile gebelikte relapsların az olduğuna inanılmaktadır. Bu etkinin postpartum dönemde ortadan kalkması ile relaps artışı olmaktadır.¹²

Postpartum dönemdeki relaps artışının diğer bir olası nedeni, hormonlardaki azalma ve prolaktin salınımındaki artış olabilir.¹³ Postpartum dönemde atak geçiren kadınların bebeklerine bakım vermesi, hastalığın neden olduğu fonksiyon kaybı nedeni ile mümkün değildir. Yorgunluk, bitkinlik çok şiddetli olabilir. Bu nedenle annenin yanında mutlaka bir yardımcısının olması gerekmektedir.⁵ Bizim olgularımızda gebelik boyunca ve postpartum dönemde atak gözlenmedi.

MS'li bir gebenin, prenatal bakımı herhangi bir gebenkinden farklı değildir. MS'nin gebelik, eylem ve doğum üzerine olumsuz etkisi söz konusu değildir. Spontan abortus, konjenital malformasyon veya ölü doğum riskinde artış belirgin değildir. Ancak olgular preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı açısından risk altındadır. Bununla beraber MS'li hastalarda gebelik süresince mesane ve bağırsak disfonksiyonları sık görülür. Üriner sistem enfeksiyonlarında, belirgin bir artış izlenir ve bu durum pyelonefrite kadar ilerleyebilir. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarında, tercihen kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi verilmelidir.^{4,5} Birinci olguda, çok sık olmamakla beraber konstipasyon, 2. olguda ise idrar yolu enfeksiyonu mevcuttu.

MS'li hastalarda doğum eylemi normal seyreder. Sadece obstetrik endikasyonlarda sezaryen yapılır. MS'li hastalarda travayda yorgunluk, bit-

kinlik sık karşılaşılan bir problem olduğu için forseps veya vakum kullanımı gereği olabilir. Anestezi endikasyonu varsa epidural anestezi tercih edilir. Spinal anestezi relapsa yol açabilmesi nedeni ile önerilmemektedir. Yine de doğum sonrası ataklar sık olduğundan tablonun epidural, spinal ya da genel anestezi ile ilişkisinin kurulması zordur.⁵ Bizim her 2 olgumuzda normal vajinal yolla doğum olmuştur.

MS, monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha sık rastlanır ve kardeşlerde yaklaşık %3-5 oranında görülür.⁷ MS'li annelerden doğan bebeklerde MS gelişme riski %3-5 oranında seyrederken, bu oran normal populasyonda %0.2'ler civarındadır. MS'nin prenatal tanısı yoktur. MS'li annelerden doğan bebeklerde konjenital malformasyon, mortalite ve morbidite oranları normal populasyondan yüksek değildir.¹² Confavreux ve ark.,⁶ 241 ve 269 gebeyi analiz ettikleri 2 ayrı çalışmada MS'nin gebelik üzerine olumsuz etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Emzirme postpartum alevlenmeyle ilişkili olmasa da, bu tür bir alevlenme kadının emzirmesini engelleyebilir.^{2,13} Bu nedenle postpartum dönemde annenin yanında mutlaka bir yardımcı bulunması gerekmektedir.

Tedavide amaç, hastalığı veya semptomlarını durdurmaktır MS'nin akut ataklarında prednizon veya kortikotropinler kullanılır. Gebelikte her 2 ilacın kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Özellikle kortikotropinlerin birinci trimesterde kullanımı dişi fetusta virilizasyona, son trimesterde fetal adrenal supresyona neden olabilir. Bu gebelerde spontan abortus, plasental yetmezlik ve yarı damak gelişme riskinde yükseklik olduğunu bildiren yayınların yanında,⁴ son zamanlardaki yayınlarda anomali ve abortus riskinde artış gösterilmedi.⁵

Azotiopürin, relaps eden ve düzelen MS formunda uzun süreli tedavide kullanılır. Gebelikte kullanımı güvenli ancak yenidoğanda immünsüpresyon yaptığı için laktasyon döneminde kullanılması önerilmemektedir. Siklosporin A'nın teratojenitesi kanıtlanmamıştır. Siklofosamid ve Metotresat'ın gebelik ve laktasyon döneminde kullanımları kontrendikedir.^{4,5,7}

β -interferon kullanımı hastalık aktivitesini azaltabilir. Ancak bu ilaçların güvenirliliği henüz ortaya koyulamamıştır. Postpartum intravenöz immünglobulin, relaps eden ve düzelen MS'li hastalarda doğumla ilişkili akut alevlenmeleri önlemede etkili bulunmuştur.^{14,15} İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisinin etkinliğini araştırılan güncel araştırmada 1. gruba tedavi verilmiş, 2. gruba postpartum ilk hafta İVİG verilir iken 3. gruba gebelikte ve postpartum ilk haftada İVİG verilmiştir. Buna göre gebelikte ve postpartum ilk haftada İVİG verilen olgularda relaps oranı %50 oranında azaltılabilmektedir.¹⁶

Sonuç olarak; gebelik, uzun dönemde hastalık seyri üzerine olumsuz bir etki oluşturmaz. MS'li hastaların gebeliğinde, malformasyon, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya ölü doğum riskinin artmadığı bildirilmektedir. Gebelik aşamasında hastanın yorgunluk, fonksiyon kaybı skoru ve hastalığın seyri, gebeliğin ve postpartum dönemdeki seyrin en önemli belirleyicisidir. MS relapsları gebelikte her dönemde azalır. Postpartum relaps sıklığındaki artış nedeniyle de, bu dönemde anneye destek verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
2. Göynümer G, Güzin K, Güran G, Karageyim Y, Süer N. Multipl Skleroz ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 2001;9:42-6.
3. Duquette P. Hormones and pregnancy. *Int MS J* 2003;10:35-6.
4. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: A rationale. *Int MS J* 2003;10:52-9.
5. Bennett KA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Clin Obstet and Gynecol* 2005;48:38-47.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
7. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: Management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2004;115:3-9.
8. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:1-11.
9. Tunali G. Multipl Skleroz'da Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004;2:205-9.
10. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: The children of PRIMs. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:266-70.

11. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, Farquhar R, Yee IM. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994;51:1120-4.
12. Saraste M, Ryyanen J, Alanen A, et al. Cerebrospinal fluid findings in multiple sclerosis patients before, during and after pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar 30, (<http://jnnp.bmjournals.com/cgi/content/abstract/jnnp.2005.085126v1>).
13. Devonshire V, Duquette P, Dwosh E, Guimond C. The immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. *Int MS J* 2003;10:44-50.
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;36:113-4.
16. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-7.