

Gebelikte Cilt Hastalıkları

Skin Diseases In Pregnancy

Emel BİTİRGEN¹, Aydın KÖŞÜŞ², Müberra NAMLI KALEM², Müzeyyen DURAN³,
Nermin KÖŞÜŞ²¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Bölümü, Ankara, Türkiye² Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.B.D, Ankara, Türkiye³ Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.B.D., Muğla, Türkiye**GİRİŞ**

Cilt hastalıklarının çoğu gebe ve gebe olmayan kadınlarda eşit sıklıkta izlenir. Fakat gebeliğin neden olduğu hormonal değişiklikler deride belirgin etkiler yapabilir. Bu nedenle gebeliğe özgü ve semptomatik olan dermatozlar da vardır.

Gebelikte görülen cilt hastalıkları üç kategoride izlenir:

-Hormonal cilt değişiklikleri

-Daha önceden var olan deri hastalıkları

-Gebeliğe spesifik hastalıklar (Gebelik dermatozları).

Gebelikteki hormonal değişiklikler stria gravidarum, hiperpigmentasyon, saç ve tırnak değişiklikleri ve vasküler değişiklikler gibi benign durumları içerir. Daha önceden var olan cilt hastalıkları da gebelikte bazı değişiklikler gösterir. Çoğu cilt hastalıkları gebeliğin sonlanması ile gerilerken bazı durumlar tedavi gerektirir.

BENİGN CİLT DEĞİŞİKLİKLERİ**Stria Gravidarum**

Üçüncü trimesterde gebelerin %90'ında izlenir (1,2). Asya kökenli kadınlarda ve zencilerde daha az sıklıkta görülür. Karın, kalça, uyluk, meme ve kollarda pembe-mor renginde atrofik çizgiler şeklinde izlenir. Genç kadınlarda ve iri bebek doğuranlarda risk daha fazladır (3).

Stria nedenleri multifaktöriyeldir. Fiziksel ve hormonal nedenleri olup genetik yatkınlık anahtar rol oynar. Son çalışmalar bağ dokusu içeriğinin azalmasına bağlı olarak stria oluşumu ve pelvik relaksasyon arasındaki korelasyonu göstermektedir (4).

Genellikle asemptomatiktir. Hafif veya orta şiddette kaşıntı izlenebilir.

Tedavide etkinliği kanıtlanmasa da birçok krem ve nemlendirici kullanılmaktadır. Erken dönemdeki striaların eritemi lazer tedavilerine cevap verir. Kırmızı renk zaman içinde solar ama atrofik çizgiler kaybolmaz ve lazer tedavisine cevap vermez

Hiperpigmentasyon

Gebelikte neredeyse tüm kadınlarda değişen derecelerde hiperpigmentasyon

görülmekle birlikte etyolojisi bilinmemektedir. Melanin stimüle edici hormondaki artışın etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Koyu tenli kadınlarda daha şiddetli olarak izlenmektedir. Areola, aksilla ve genital bölge en çok etkilenen bölgelerdir. Linea nigra da linea albanın hiperpigmentasyonu sonucu görülür.

Melasma (kloasma veya gebelik maskesi) gebelikte ilişkili en sık kozmetik problemidir. Gebeliğin ikinci trimesterinde yüzde simetrik olarak kahverengi lekelenmeler tarzında izlenir (5). Gebelerin yaklaşık %70'inde görülür (1). Sentrofasial, malar ve mandibular paternleri mevcuttur (2,5,6). Sentrofasial patern çene, alın, yanak, burun ve üst dudağı kapsar.

Melanin yerleşimine göre histolojik olarak epidermal ve dermal tip olarak ikiye ayrılır. Genellikle iki tipin kombinasyonu izlenir (7,8).

Güneşe ve diğer ultraviyole ışınlar maruz kalmak melasmayı şiddetlendirir. Bu nedenle güneşe daha az maruz kalarak ve geniş spektrumlu güneş kremleri kullanarak şiddetlenmesi engellenebilir. Spesifik bir tedavisi olmasa da genellikle postpartum dönemde geriler. Bazı kadınlarda postpartum dönemde de gerilemeyebilir. Sonraki gebeliklerde veya oral kontraseptif kullanımı ile tekrarlayabilir (1,2).

Postpartum melasmanın tedavisinde topikal tretinoin, hidrokinon ve kortikosteroidler kullanılabilir (9,10).

Kıl ve Tırnak Değişiklikleri

Gebelik sırasındaki endokrin değişiklikler nedeni ile birçok kadında hirsutismus görülür (Figür 1). Genellikle postpartum dönemde geriler. Kıl gelişimindeki uzamış aktif fazdan dolayı gebelikte saç kıllarında kalınlaşma izlenebilir. Postpartum dönemde ise telogen effluvium da denilen saç dökülmesi görülür. Saç dökülmesi birkaç ay hatta bir seneden daha fazla sürebilir (11). Androjenetik alopesiye yatkınlığı olan kadınlarda kalıcı olarak frontoparietal bölgede saç dökülmesi izlenir.

Gebelikte tırnaklar genellikle daha hızlı uzar. Tırnaklarda kırılabilirlikte artış, transvers çizgilenmeler, onikolizis ve subungual keratoz görülebilir (1,2,12).

Bu bulgular genelde postpartum dönemde geriler.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Emel Bitirgen

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Bölümü,

Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0312 291 25 25

E-mail: ebitirgen@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 30/12/2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 01/06/2016

Vasküler Değişiklikler

Gebelik boyunca östrojen seviyesindeki değişiklikler damarlarda dilatasyon, instabilite, proliferasyon ve konjesyona neden olabilir. Periferik damar direncinde belirgin azalma ile damar kan akımında artış izlenir. Böylece metabolizmadaki artış sonucu oluşan fazla ısı atılır. Bu belirtilerin çoğu postpartum dönemde geriler (1).

Gebelikteki vasküler değişiklikler beyaz kadınların üçte ikisinde, zencilerin %10'unda görülür. Daha çok yüzde, boyunda ve kollarda izlenir. Palmar eritem beyaz kadınların üçte ikisinde, zencilerin üçte birinde izlenir. Safenöz, vulvar ve hemoroidal venler gebelerin %40'ında izlenir (1,2,12).

Spider anjiomlar gebeliğin iki ile beşinci ayları arasında beyaz kadınların %67'sinde, siyah kadınların %11'inde izlenir (1,8). Postpartum dönemde %75 oranında geriler (13). Boyun, çene, yüzde (özellikle göz çevresinde) ve kollarda izlenir. Dilate arteriollerin dalları ile çevrelenmesi sonucu izlenir.

Artmış kan akımı ve pelvik damarlardaki instabilite vajinal eritem (Chadwick işareti) ve servikte Goodell işareti de denilen morumsu renk değişikliğine neden olur (1). Özellikle üçüncü trimesterde tüm gebe kadınlarda gingivitis ve kanama ile ilişkili olarak gingival hiperemi ve ödem görülür (1,12).

İlk trimesterin sonlarında veya ikinci trimesterde gingivada koyu kırmızı veya mor nodüller şeklinde piyojenik granülomlar izlenir (Figür 2). Bu lezyonlar tipik olarak postpartum dönemde geriler.

ÖNCEDEN VAROLAN CİLT HASTALIKLARI

Gebelik sırasında önceden varolan bazı cilt hastalıkları değişebilir. Cilt hastalıkları gebeliğin seyrini etkileyebileceği gibi bazı cilt hastalıklarının seyri de gebelikte değişebilir.

Atopik Dermatit

Atopik dermatit kliniği gebelikte genelde kötüleşir fakat bazen de iyileşebilir (14). Gebeliğin atopik erüpsiyonu, kendisinde veya ailesinde atopi hikayesi bulunan gebelerde egzema benzeri veya papüler lezyonlar ile seyreder. Diğer gebelik dermatozlarından daha sık görülür ve daha erken (sıklıkla ikinci trimesterde) başlar. Atopik deri bulguları hastaların %80'inde ilk defa veya uzun bir aradan sonra (çocukluk döneminden sonra) ortaya çıkarken, %20'sinde ise öncesinde bulunan atopik dermatitin alevlenmesiyle ortaya çıkar (15,16).

Üçte ikisinde yüz, boyun, göğüs ön duvarı ve ekstremitelerin fleksural yüzeylerinde yaygın egzematöz lezyonlar gözlenir. Hastaların 1/3'ünde ise papüler lezyonlar ile seyreder.

Deri lezyonları tedaviye hızla cevap verir ve çoğunlukla gebelik sırasında belirgin düzelme olur. Fetal risk oluşturmaz. Diğer gebeliklerde atopiye bağlı sıklıkla tekrar eder (15,16).

Nemlendirici kremler tedavinin esasını oluşturur. Orta derecede potent topikal steroidlerin birkaç gün kullanılması ile lezyonlar genellikle hızla iyileşir. Şiddetli olgularda sistemik steroidler ve antihistaminikler gerekli olabilir. UVB ile fototerapi diğer bir yöntemdir (15,16).

Kandidal Vulvovajinit

Gebe kadınlarda normalden 10-20 kat daha fazla görülebilen hastalıklardan birisidir. Vajinal asiditede değişme ve hormonal değişiklikler gibi faktörlerin etkisiyle Candida albicans gelişimi kolaylaşmaktadır. Kaşıntı, ağrılı miksiyon, yanma ile beraber beyaz krem şeklinde bir akıntı tablosu ile ortaya çıkar.

Vulva tutulumu olduğunda püstül gelişebilir. Bu püstüller histopatolojik olarak subkorneal yerleşimlidir ve spongioform görünüşte olabilir (17,18).

Malign Melanom

Gebelik sırasında gözlenen malign tümörlerin yaklaşık olarak %8'ini oluşturur. Gebelik sırasında oluşan melanomların gebe olmayan dönemde gelişen melanomlara göre kalınlığı daha fazladır. Bunun muhtemel nedeni hem hasta hem de doktor tarafından gebelik sırasında normalde de gözlenebilen renk koyulaşması olduğu düşünülüp tanının geç konulmasıdır (19). Tanı sırasındaki gebelik durumunun 5 yıllık yaşam üzerine etkisi yoktur. Gebe kadında lokalize tümörler için majör prognostik faktör, tümörün vertikal kalınlığı ve lezyonun ülserasyon durumudur (20).

Erken melanomlarda cerrahi, gebelik sırasındaki tedavi seçeneğidir. İzosulfan mavi boya ve teknesyum birlikteliği ile yapılan lenf nodu biyopsisi gebelik sırasında kontrendike değildir (21). İleri evredeki melanomlarda gebe kadında prognoz, risk ve sistemik tedavilerin yararları tartışılmalıdır. Sistemik tedavi uygulamanın kararı gebelik haftasına ve yaşam süresi üzerine etkilerine göre verilmelidir. Erken gebelikte terminasyon düşünülebilir. Melanoma fetus ve plasentaya en sık metastaz yapan tümördür. Ancak fetal ve plasental metastazlar oldukça nadirdir. Melanomlar ile plasental metastaz birlikteliği olabileceği için plasentanin histopatolojik değerlendirilmesinin yapılması gerekir. Placenta metastazı yaygın hastalık ve kötü maternal survey ile ilişkilidir. Sistemik tedavinin placenta ve fetus metastazları üzerine etkisi tam olarak çalışılmamıştır. Figür 3'te bir malign melanom olgusu görülmektedir.

Psöriyazis

Psöriyazis morbiditesi yüksek yaygın bir deri hastalığıdır (22). Gebelerdeki prevalansı bilinmemektedir.

Kronik plaklı psöriyazis daha çok gebeliğin birinci trimesterinin geç dönemleri ile ikinci trimesterde olmak üzere hastaların %40-60'ında gebelikte iyileşir (23). Bu iyileşme T hücrenin proliferatif cevabını azaltan progesteron konsantrasyonu ile ilişkilidir. Psöriyazis kadınların %10-20'sinde gebelikte kötüleşir ve daha yoğun bir tedavi gerektirir. Psöriyazis düşük veya prematür doğum oranlarını etkilemez. Fetal nomali sıklığını arttırmaz. Psöriyazis doğumun zamanını ya da şeklini etkilemez. Figür 4'te bir psöriyazis olgusu görülmektedir.

Psöriyaziste uygulanan pek çok tedavi seçeneği gebelik sırasında potansiyel riskleri de beraberinde getirir. Topikal tedaviler psöriyazis için birinci basamak tedavilerdir. Nemlendiriciler, topikal steroidler ve dithranol gebelikte güvenilirdir. Eğer bu ajanlar ile hastalık kontrol altına alınamazsa, siklosporinle birlikte Ultraviyole B en güvenilir ikinci basamak tedavidir (23). PUVA tedavisi alırken gebe kalan kadınların hiçbirinde kötü fetal sonuçlar rapor edilmemesine rağmen, PUVA mutajenik olarak kabul edilmektedir.

Hem topikal hem oral tüm retinoidler teratojen oldukları için özellikle ilk trimesterde kontrendikedir (24). Teratojenik etkilerden korunmak için oral retinoid tedavisini stopladıktan iki yıl sonra gebelik önerilmektedir.

Metotrexat gebelikte kontrendikedir. Spontan abortus, yank damak ve iskelet anomalileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Metotrexat alımından sonra en az üç ay kadınlar gebelikten korunmalıdır.

Hidroksiüre psöriyaziste ikinci basamak olarak kullanılan neoplastik bir ajandır. Hayvanlarda teratojenik olmasına rağmen, gebelikte bu ajana maruz bırakılan sınırlı sayıda kadında hiçbir problem bildirilmemiştir (25). Eldeki sınırlı bilgiler

karşısında gebelikte kullanılmaması önerilmektedir.

Şiddetli psöriyaziste kullanılan etanercept ve infliximabin gibi ilaçların gebelikte kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Etanercept ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında toksisite veya teratojenite bildirilmemiştir ve insanlar üzerindeki sınırlı bilgilerle fetusa zararlı etkisi olmadığı tahmin edilmektedir (26).

GEBELİK DERMATOZLARI

Gebelik dermatozları gebeliğin pruritik ürtikerli papül ve plakları, gebelikte prurigo, impetigo herpetiformis, pemfigoid gestasyon ve gebeliğin pruritik follikülitini içerir.

Gebeliğin Pruritik Ürtikerli Papül ve Plakları

Gebeliğe spesifik en sık görülen dermatozdur. PUPP şiddetli kaşıntı ile karakterizedir ve üçüncü trimesterde ilk olarak abdomende stria boyunca görülür (27). Kalçalarda, bacağın üst kısımlarında ve ekstremitelerde de izlenir (Figür 5). Yüz genellikle korunur ve nadiren ekzoriyasyon görülür.

İlk gebelikte ve çoğul gebeliklerde daha sık görülür. Etiyolojisi bilinmemektedir. Çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi ciltte oluşan gerginliğin immün reaksiyonu tetikleyebileceğini akla getirmektedir. Histopatolojik bulgular ise nonspesifiktir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Gebeliğe olumsuz bir etkisi de görülmemiştir. Antihistaminik ve topikal steroidler tedavide kullanılabilir. Sistemik steroidler ise şiddetli kaşıntıda tercih edilir. 30 mg/gün prednizolon 7-14 gün süreyle verilir (28).

Doğumdan bir yada iki hafta sonra kendiliğinden geriler.

Prurigo

İnsidansı 1/300 olup her trimesterde görülebilir (1). Üst kol ve bacakların ekstensör yüzlerinde pruritik, ekzoriyasyon gösteren papül ve nodüllerle karakterizedir. Karın cildinde de izlenebilir (Figür 6). Nedeni bilinmemektedir. Anne veya fetus açısından herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Postpartum dönemde haftalar yada aylarca sürmesi çok nadirdir. Fetal ölümler genellikle ilişkili değildir (29,30).

Temel tedavi cildi nemlendirmektir. Bu amaçla ürea (%3-10) ve antipruritik ajanlar (menthol, polidocanol) kullanılabilir. Daha şiddetli vakalarda topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler kullanılabilir. Topikal steroidler ve antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlar.

İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin ikinci yarısında nadir görülen ve püstüleri psöriyazisin bir formu olan cilt hastalığıdır (Figür 7). Gebeliğe spesifik mi yada gebelikle birlikte şiddeti mi artıyor bu konu hala tartışmalıdır (1).

İmpetigo herpetiformisin sistemik belirti ve bulguları bulantı, kusma, diyare, ateş, üşüme, lenfadenopati şeklindedir. Genelde kaşıntı olmaz. Sekonder enfeksiyon, septisemi, hipokalsemi ile birlikte hiperparatiroidizm, hipoalbuminemi gibi sekonder komplikasyonlar görülebilir.

İmpetigo herpetiformisin tedavisinde enfekte olmuş lezyonları tedavi etmek için kortikosteroid ve antibiyotikler kullanılır. Doğumdan sonra hastalık kendiliğinden geriler fakat bir sonraki gebelikte tekrar ortaya çıkabilir.

Pemfigoid Gestasyon

Herpes gestasyon olarak da adlandırılan pemfigoid gestasyon gebeliğin orta-geç dönemlerinde 1/50000 oranında görülen otoimmün bir deri

hastalığıdır (31).

Pemfigoid gestasyon HLA-DR3 ve HLA-DR4 varlığı ile yakından ilgilidir ve nadiren molar gebelik ve koryokarsinom ile de ilişkilidir (28,32).

İmmünolojik çalışmalar dermoepidermal bileşkede karakteristik olarak kompleman 3 depolanmasını göstermiştir. Ig G antikorunun plasentayı geçmesine ve %5-10 arasında değişen oranlarda yenidoğanlarda ürtikeryal, veziküler ve büllöz lezyonların izlenmesine rağmen fetal riskler henüz kanıtlanmamıştır (33).

Plasental yetmezlik erken doğuma ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğmasına neden olabilir.

Gebeliğin geç dönemlerinde gerileyebilir; fakat doğum esnasında tekrar alevlenebilir. Etkilenmiş bireylerde oral kontraseptif kullanımı ve menstrüel siklusla tetiklenen rekürrensler görülebilir (1). Figür 8'de bir pemfigoid gestasyon olgusu görülmektedir.

Tedavi hastalığın evresi ve ciddiyetine bağlıdır. Tedavide amaç vezikül veya büll oluşumunu engellemek ve kaşıntıyı kontrol altına almaktır. Pre-büllöz fazda topikal kortikosteroid ve oral antihistaminikler kullanılır. Şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroidler (0.5-1mg/kg/gün) kullanılır ve dozu yavaş yavaş azaltılarak bırakılır. Refraktör vakalarda immünoforez uygulanabilir. Doğumdan sonra immünsupresif tedavi başlanabilir.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Fetal distres, erken doğum ve ölü doğum gibi riskleri olan genetik olarak yatkın kişilerde, gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan, şiddetli kaşıntı ile karakterize, reversible kolestazın neden olduğu bir klinik tablodur (34). Risk faktörleri Hepatit C, kolelitiazis, kolesistektomi, çoğul gebelik ve anne yaşının ileri olmasıdır (35). Genel olarak insidans 1/1000-1/10000 olarak düşünülmektedir (16,36). Etiyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Safra asit salınımindaki defekte bağlı serum safra asitleri yükselir. Bu da annede şiddetli kaşıntıya neden olur. Safra asitleri sirkülasyona geçerek plasental anoksi ve kardiyak depresyona bağlı olarak fetal komplikasyonlara neden olabilir. Endemik olarak görülmesi ve aile hikayesi genetik bir arka planı işaret etmektedir. Bu hastaların bir kısmında safra asit salınımını sağlayan bazı transport proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon izlenmiştir (37). Gebeliğin üçüncü trimesterinde, çoğul gebelikte daha sık izlenmesi ve oral kontraseptif alımı ile tekrarlaması hastalık etyopatogenezinde hormonların rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (38-40). Olguların %80'inde 30. gebelik haftasından sonra izlenir (40). Deride biriken safra tuzlarına bağlı olarak şiddetli kaşıntı ortaya çıkar. Primer deri lezyonu yoktur. Başlangıçta kaşıntılar geceleri ve lokalize iken daha sonra tüm gün ve bütün vücudu kaplayabilir. Kutanöz lezyonlar kaşınma sonucu oluşur. Olguların yaklaşık %10 ile 20'sinde 1-4 hafta içinde sarılık ortaya çıkabilir (16,28). Hastalarda bulantı, kusma ve anoreksi gelişebilir.

Histopatoloji nonspesifiktir. Direkt ve indirekt immunfloresan testi negatiftir. Safra asitlerinde, özellikle kolik asitte yemek sonrasında artış gebelik kolestazi açısından bir belirteçtir. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif anormallikler (kolesterol, trigliserid, fosfolipitler, alkalin fosfataz, 5-nükleotidaz ve lipoprotein X düzeylerinde artış) bulunur. Nadir olarak hafif orta şiddette bilirubin düzeylerinde artış olur (2-5 mg/dl) Ciddi vakalarda kolestaza sekonder yağ malabsorbsiyonu sonucu kilo kaybı ve vitamin K yetmezliği gelişebilir.

Doğum sonrasında birkaç gün içinde kaşıntı genellikle geriler. Tekrarlayan gebeliklerde ve oral kontraseptif kullanımında tekrarlayabilir. Gebelik kolestazi prematür doğum oranında artış (%19-60), intrapartum fetal distress (%22-33) ve ölü doğum (%1-2) ile ilişkilidir (36). Bu nedenle hızlı tanı, spesifik terapi ve maternal monitorizasyon çok önemlidir.

Hafif kolestazla ilgili kaşıntı topikal nemlendiriciler ve antipruritiklere cevap verir. Yine hafif olgularda lokal tedavi ve ultraviyole B tedavisi kaşıntının giderilmesinde faydalı olabilmektedir.

Hem annenin kaşıntısını gidermek hem de fetal prognozu iyileştirmek için ursodeoksikolik asit tek tedavi seçeneğidir. Önerilen doz 15 mg/kg/gündür. Ara sıra görülen şiddetli diyare dışında yan etkisi görülmez. Diğer ilaçlar (S-adenosyl-L-methionine, dexamethasone, cholestyramine) fetal prognozu iyileştirmez. Cholestyramine yağ emilimini azalttığından K vitamini eksikliğine yol açabilmekte ve intra/postpartum kanama riski oluşturmaktadır. Plasentada anoksiye bağlı fetüs kaybı gebeliğin son haftalarında meydana gelmektedir. Hafif vakalarda 38. gebelik haftasında, şiddetli vakalarda 36. gebelik haftasında induksiyon gebelik kolestazının bu komplikasyonunu azaltmaktadır (41,42).

Pruritik Folikülit

Gebeliğin pruritik foliküliti ikinci ve üçüncü trimesterde eritematöz foliküler papül ve steril püstül olarak kendini gösterir. Adının aksine kaşıntı major özelliği değildir. Tanı klinik olarak konur. İnsidansı 1/3000 olup etiyoloji bilinmemektedir.

Fetusa etkileri konusunda herhangi bir bilgi yoktur. Küçük bir grup hastada fetal doğum ağırlığında azalma gösterilmiştir (29).

Doğumdan sonra bir iki ay içinde spontan olarak geriler. Bakteriyel folikülitle karıştığı için sıklıkla atlanmaktadır.

Tedavide topikal kortikosteroidler, topikal benzoil peroksit, ultraviyole B kullanılır (1).

Kaynaklar

1. Kroumpouzos G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2001;45:1-19.
2. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. J Am Acad Dermatol. 1984;10:929-40.
3. Thomas RG, Liston WA. Clinical associations of striae gravidarum. J Obstet Gynaecol. 2004;24:270-1.
4. Salter SA, Batra RS, Rohrer TE, Kohli N, Kimball AB. Striae and pelvic relaxation: two disorders of connective tissue with a strong association. J Invest Dermatol 2006 ;126:1745-8.
- 5- Errickson CV, Matus NR. Skin disorders of pregnancy. Am Fam Physician 1994; 49:605-610.
6. Eudy SF, Baker GF. Dermatopathology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 1990; 33:728-737.
7. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, et al. Melasma: a clinical, lightmicroscopic, ultrastructural, and immuno^uorescence study. J Am Acad Dermatol 1981; 4:698-710.
8. Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol 1982; 6:977-998.
9. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. Arch Dermatol. 1975;111:40-8.
10. Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolonone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. Cutis. 2005;75:57-62.
11. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. Arch Dermatol. 1993;129:356-63.
12. Martin AG, Leal-Khoury S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. Int J Dermatol. 1992;31:375-8.
13. Barnhill RL, Wolf Jr JE. Angiogenesis and the skin. J Am Acad Dermatol 1987; 16:1226-1242.
14. Kemmett D, Tidman MJ. The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1991;125:59-61.
15. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 395- 404.
16. Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy. JDDG 2006; 9: 748-59.
17. Etidy SF, Baker OF. Dermatopathology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 728-37.
18. Dacus JV. Pruritus in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1990;33:738-745.
19. Pennoyer JM, Grin CM, Driscoll MS: Change in size of melanocytic nevi during pregnancy. J Am Acad Dermatol 1997;36:378-382.
20. Balch CM: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Onc 2001;19:3622-3634.
21. Nicklas AH, Baker ME: Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol 2000;27:623-632.
22. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch Dermatol 2005;141:1537-41.
23. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. J Cutan Med Surg 2002;6:561-70.
24. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. Teratology 1986;33:355-64.
25. Pata O, Tok CE, Yazici G, Pata C, Oz AU, Aban M, et al. Polycythemia vera and pregnancy: a case report with the use of hydroxyurea in the first trimester. Am J Perinatol 2004;21:135-7.
26. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004;99:2385-92.
27. Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vomvouras S, Gruber D, Ruiz C. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients [Published correction appears in J Am Acad Dermatol 1999;40:611]. J Am Acad Dermatol. 1998;39:933-9.

28. Kroumpouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: an evidenced-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1083-92.
29. Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating the clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999; 141: 71-81.
30. Klaus W, Lowell AG, Stephen IK, Barbara AG, Amy SP, David JL. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008: 961-962.
31. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:214-24.
32. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR. Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:483-91.
33. Shimanovich I, Brocker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002;109:970-6.
34. Karen JK, Pomeranz MK. Skin Changes and Diseases in Pregnancy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill, 2008: 955- 62.
35. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57: 47-52.
36. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012- 21.
37. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology.* 2006;43:723-8.
38. Shornick JK. Pregnancy dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, eds *Dermatology.* 2nd ed. Vol 1. New York: Mosby, 2008; 395- 402.
39. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato C S, Williamson C: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy- Specific Disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 10- 4.
40. Kroumpouzou G: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new ? *JEADV* 2002; 16: 316- 8.
41. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A.: Obstetric cholestasis: Outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167- 70.
42. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890- 5.