



Multipl Sklerozda Gebelik ve Postpartum Dönem

Özden Kamışlı*, Sinan Gönüllü*, Suat Kamışlı*, Cemal Özcan*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin kronik ve immün aracılı demiyelinizan bir hastalığıdır. Hastalık özellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. Biz bu yazımızda kendi kliniğimizde takipli MS hastalarının gebelik ve postpartum dönemdeki ataklarını inceledik.

Metod: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim dalı MS polikliniğinde takipli ve hastalığın herhangi bir evresinde gebelik yaşamış MS hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 110 kadın hastanın dosya incelemesi yapıldı. 25 hastanın MS tanısı almadan kısa süre önce ya da MS tanısı aldıktan sonra gebe kaldığı saptandı. 25 hastanın 17'si MS tanısından önce (tanı öncesi grup), 8'i ise MS tanısı (tanı sonrası grup) konulduktan sonra gebe kalmıştı. Gebelikte relaps oranı oldukça düşük (%4) olarak saptandı. Yeni doğanlarda herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Postpartum dönemde atak geçiren hastaların bu atakları genellikle doğumdan sonraki ilk 1-9 ayda yaşadığı görüldü.

Sonuç: Bizim hastalarımızda gebelikte atak oranı oldukça düşüktü. Postpartum dönemde atak riski özellikle ilk üç ayda artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz; Gebelik; Postpartum Dönem.

Pregnancy and Postpartum Period in Multiple Sclerosis

Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a chronic and immune-mediated inflammatory disease of the central nervous system. The disease particularly affects women of childbearing age. In this study we report the pregnancy and postpartum period in multiple sclerosis patients who were followed up in our clinic.

Method: Retrospective data from MS patients who became pregnant at any time of disease were collected in İnönü University Turgut Ozal Medical Center, Department of Neurology Multiple sclerosis clinic.

Results: Data on 110 women MS patients files were examined. There were 25 MS patients who became pregnant. 17 of 25 patients were prediagnosis group, 8 patients were after diagnosis group. Relapse rate in pregnancy was very low in our patients. There was no complications in newborns. The patients who experienced relapse usually had this relapse in 1-9 months after delivery.

Conclusions: Our patients had lower relapse rate (4%) in pregnancy. In postpartum period, the relapse rate increases especially during the first three months after delivery.

Key Words: Multiple Sclerosis; Pregnancy; Postpartum Period.

Giriş

Multipl skleroz genellikle erken erişkin dönemde ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülür. Son epidemiyolojik çalışmalar kadın/erkek oranının giderek arttığını göstermektedir.¹ Bu durum MS'lilerde gebelik ve çocuk doğurma dönemini önemli kılmaktadır. MS'li kadınlar özellikle gebeliğin hastalıklarına etkileri, fetüsün hastalıktan etkilenme durumu ve ilaç tedavilerinin ne şekilde sürdürüleceğiyle ilgilidirler. Hastalar ve gebelik takiplerini yapan kadın doğum uzmanları antenatal takip, doğum eylemi izlemi, müdahaleleri ve doğum şekli açısından da sık olarak

multipl sklerozu takip eden uzmanlardan görüş istemektedirler.

MS atak riskinin gebelikte azaldığı, postpartum dönemde arttığı, gebeliğin MS progresyonuna etkisi olmadığı belirtilmektedir.²⁻⁶ MS'li hastalarda postpartum atak risk artışına karşı birçok tedavi seçeneği ileri sürülmektedir.⁷⁻⁹

MS ve gebelik hakkında bilgilerimizin artması gebe kalan MS hastalarının sonuçlarının yayınlanması ve bu dönemde yapılacak çalışmalara bağlıdır. Birçok ülke kendi serilerinin gebelik verilerini yayınlamaya başlamıştır.^{10,11} Ülkemizde MS ve gebelik hakkında olgu bildirimleri dışında yayınlanmış geniş bir seri

Başvuru Tarihi: 22.02.2011, Kabul Tarihi: 12.09.2011

Kamışlı ve ark.

bulunmamaktadır. Biz bu yazımızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD MS birimince takip edilen MS hastalarının gebelik ve postpartum verilerini inceledik. Hastaların gebelik, doğum ve atak-gebelik ilişkileri ve bebeklerini emzirme süreçlerini sorguladık ve gebelik öncesi ve gebelik sonrası 1 yıl içindeki ataklarını inceledik.

Yöntem

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji AD MS biriminde takip edilen 110 kadın hastanın dosyaları retrospektif olarak gözden geçirildi ve dosyalarda eksik bilgileri olan hastalar ya da takibe gelmeyen hastalar telefon ile arandı. Hastaların gebelik, doğum ve atak-gebelik ilişkileri ve bebeklerini emzirme süreçleri yeniden sorgulandı. Dosya gözden geçirilmesinde gebelik öncesi, gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki atakları incelendi. Ayrıca gebelik ilişkili problemler belirlenmeye çalışıldı.

Hastalar telefonda ve gerekli ise poliklinikte gebelikleri yönünden yeniden sorgulandı. Çocuk sayıları, gebelik sayıları, MS semptomlarının başladığı yaş, MS tanısı aldıkları yaş, MS tanısı almadan önce gebe kalıp kalmadıkları, gebeliklerinin planlı olup olmadığı, gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki tedavi durumları, gebe kalmışlarsa sorun olup olmadığı, doğum yaptıkları yaşları, emzirme durumu, doğumdan sonraki ilk yıl içinde atak durumu ve koruyucu tedavi alıp almadığı soruldu.

Bulgular

Poser¹² veya McDonald¹³ kriterlerine göre MS tanısı konulmuş 110 kadın hastanın dosya incelemesi ve telefon sorgulaması ile 25'inin (%22,7) MS tanısı almadan kısa süre önce ya da MS tanısı aldıktan sonra gebe kaldığı saptandı. Bu hastaların 17'si (%68) MS tanısından önce (tanı öncesi grup), 8'i (%32) ise MS tanısı (tanı sonrası grup) konulduktan sonra gebe kalmıştı. MS tanısı almış hastaların relapsing remitting tip MS oldukları saptandı. Tanı öncesi gruptaki

hastaların 16'sı ilk MS atağını doğum sonrası 1-9 ay içinde (ortalama 3 ay) geçirmişti. Sadece bir hastamız gebeliğin 17 haftasında beyin sapı bulguları ile kliniğimize başvurmuş ve gebelikte MS tanısı almıştı. Tanı öncesi gruptaki 17 hastanın doğum sonrası ilk klinik ataklarında 8'inde (%47) motor ve duysal, 4'ünde (%23) sadece duysal, 3'ünde (%18) beyin sapı/serebellar, 2'sinde (%12) görsel semptomların olduğu saptandı.

Hastaların MS şikayetlerinin başlama yaşı ortalama $25,68 \pm 4,45$, MS tanısı konma yaşı ortalama $27,84 \pm 3,83$ idi. Gebe kalma yaşı ortalama $27,24 \pm 4,21$ idi. EDSS(Expanded Disability Status Scale) skorları gebelik başlangıcında $1,14 \pm 0,56$ olarak saptandı (Hastaların gebelik verileri tablo 1 de özetlenmiştir).

Tanı sonrası grupta 8 hastanın 7'sinin gebeliği planlıydı. Bu hastaların tümü gebelik öncesinde immünmodülatör tedavi (interferon beta 1a, interferon beta 1b ve glatiramer asetat tedavilerinden birini) almaktaydı ve gebe kalmadan üç ay önce almış oldukları tüm ilaçları kesilmişti. Sadece bir hastamız interferon beta 1b tedavisi kullanmakta iken plansız olarak gebe kalmıştı ve gebeliğin 5. haftasında interferon tedavisi kesilmişti. Tanı sonrası gruptaki hiçbir hastanın gebelik döneminde atak geçirmediği ve gebelik ile ilgili sorun yaşamadığı saptandı. Gebeliğin ilk beş haftası interferon beta 1b kullanan hastamızın bebeğinde de herhangi bir anomali izlenmedi. Postpartum 3. ayda 2 hastanın MS atağı geçirildiği tespit edildi.

Bu hastalardan birinde atakta motor ve duysal bulgular, diğerinde duysal bulgular ve ataksinin ortaya çıktığı saptandı. Bu iki hastanın atakları sırasında 5 gün süre ile 1 gr/gün IV metilprednisolon tedavisi uygulandı. Tanı sonrası gruptaki hastaların hepsinde paspartum dönemde koruyucu olarak ortalama 8 ay boyunca (5-12) ayda bir kez 1 gr/gün IV metilprednisolon tedavisi uygulandı ve daha sonra immünmodülatör tedavilerine tekrar başlandı.

Emzirme durumuna bakıldığında MS hastalarından 2'si

Tablo 1. Yirmi beş MS hastasının klinik verileri.

Hastaların özellikleri	MS tanı öncesi grup (n=17), ortalama (\pm SD)	MS tanı sonrası grup (n=7), ortalama (\pm SD)	n (%)
MS semptomlarının başlangıç yaşı	25,29 \pm 4,2	26,5 \pm 5,07	
MS tanısı aldıkları yaş	27,82 \pm 3,5	27,87 \pm 4,58	
Gebelik yaşı	26,29 \pm 3,83	29,25 \pm 4,52	
Gebelik başlangıcındaki EDSS		1,14 \pm 0,56	
Gebelikteki atak			1 (%4)
Gebelik boyunca ilaç almayan hasta sayısı			24 (%96)
Erken dönemde MS ilaçları kullanan hasta			1 (%4)
Emzirme (ilk 6 ay)			23 (%92)

Multipl Sklerozda Gebelik ve Postpartum Dönem

(%25) postpartum dönemde sadece 2 ay emzirirken 6 hasta (%75) ilk 6 ay emzirdikten sonra immünmodülatör tedaviye tekrar başlamayı tercih etti. Gebelik öncesi atak sıklığı ile gebelik sonrası 1 yıl içindeki atak sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tartışma

Multipl skleroz kadınlarda erkekler göre 2-3 kat daha fazla görülür ve bu oran giderek artmaktadır.¹ Hastalıkta genellikle ilk belirtiler, kadınlarda doğurganlığın da yüksek olduğu 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Bu nedenle MS'nin gebeliğe ve gebeliğin MS üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

MS'nin doğurganlık üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir.¹⁴ Buna rağmen gebeliğin ve postpartum dönemin MS atak riskine ve hastalığın ilerlemesine etkileri, kullanılan ilaçlar, fetüsün durumu ve doğum eylemi ve sonrasında bebeğin emzirilmesi ve baskımı ile ilgili çokça soru ve sorun MS'li kadınları çocuk sahibi olma konusunda endişelendirmektedir.

Gebelikte ortaya çıkan hormonal ve immünolojik değişikliklerin gestasyonel dönemde MS ataklarından hastayı koruduğu, postpartum dönemde bu değişikliklerin geriye dönüşü ile hastaların MS atak risklerinde artış olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Çalışmalar gebeliğin hastalığın ilerlemesine kötü bir etki yapmadığını göstermiştir.^{3,6,16} Gebeliğin MS atağından görece koruyucu etkisi özellikle 3. trimesterde çok belirgindir.^{2,17} Fakat MS'nin ilk belirtileri gebelik sırasında da ortaya çıkabilir. Bizim hastalarımızdan biri (%4) ilk MS atağını gebeliğinin 17. haftasında geçirmişti.

MS'li anneden doğan çocuklarda kimi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Özellikle plansız gebeliklerde annenin çeşitli ilaçlar kullanmasının teratojenik etkisi önemlidir.^{5,18}

Olguların 1/3'ünde postpartum dönemde relaps görüldüğü bildirilmektedir. Abramsky MS'li gebelerin %10'unda gebelikte, %30'unda postpartum dönemde atak ortaya çıktığını belirtmektedir.⁴ PRIMIS çalışmasında ise MS atak riski gebelikten 1 yıl önce 0,7/yıl, gebelik döneminde 0,2/yıl, postpartum ilk 3 ayda ise 1,2/yıl olarak bulunmuştur.² Bizim MS tanısı sonrası gebe kalan 8 olgumuzun hiçbirinde gebelikte atak olmadı, 2'sinde (%25) postpartum dönemde atak gelişti. Diğer 6 hastamız ise ilk yılı ataksız olarak tamamladılar.

Gebelik sırasında relaps risk azalması östrojen ve progesteron seviyelerindeki yükselme ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir. Bu hormonal değişikliklerin inflamasyonu baskıladığı düşünülür.¹⁶ Özellikle

progesteronun Th1/Th2 dengesini Th2 antiinflamatuvar yönde değiştirmesi, kısmen INFb ve daha çok Th2 antiinflamatuvar sitokin üretimiyle ve Th1 yanıtının baskılanması atakların azalmasında önemli bir etkidir. Postpartum döneme bakıldığında ise bunun aksine Th1 yanıtın arttığı ve Th2 yanıtın azaldığı görülür.^{16,19}

Multipl sklerozlu bir gebede doğum şekli de çok sorulmaktadır. Multipl sklerozlu bir gebede öncelikle düşünülmesi gereken, o andaki genel durum ve tedavi gereksinimi olup olmadığıdır. Doğum eylemi izlemi ve müdahaleleri ve doğum şekli açısından da MS bir özellik göstermez, sezeryan kararı obstetrik nedenlere göre verilmelidir.¹⁹ MS'li hastalarda patolojik yorgunluk sıkır ve bu doğum eylemini zorlaştırabilir. Doğum için analjezi veya sezeryan için anestezi genel veya epidural olabilir, ancak spinal anestezinin doğum sonrası relapsları artırdığı düşünülmektedir.^{20,21} Spinal anestezi myelin kılıfındaki hasarın artmasına neden olabilir, ayrıca demiyelinize, sklerotik plaklar nedeniyle anestezinin etkinliği azalabilir.²¹ Bizim hastalarımızdan tanı öncesi gruptaki 17 hastanın 15'i normal vajinal yolla doğum yapmışken tanı sonrası 8 hastanın 7'si sezaryenle doğum yapmıştı.

Multiple sklerozlu kadınlarda düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma ve preterm doğum riskinin daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar varken bazı çalışmalar da bunu desteklememektedir. Fatik, perineal güçsüzlük ve spastisite gibi nedenlerle müdahaleli(vakum, forseps) doğum ve sezaryen oranlarında artış bildirilmiştir.¹⁰

Postpartum dönemde relapsları engellemek için profilaktik kortikosteroid ve İntravenöz immunglobulin (IVIg) kullanılmasının faydalı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır.^{7,9,22} Biz de hastalarımıza ortalama 8 ay süre ile ayda bir 1 gr/gün IV metilprednisolon tedavisi verdik. Sadece 2 hastamızda atak gözlendi ve bu atakların şiddeti hafif düzeydeydi.

Postpartum dönemde bebeğini emziren kadınlardaki atak oranı emzirmeyenlere göre daha düşüktür.^{11, 23-25} Langergould ve ark.'larının yaptığı çalışmada postpartum dönemde ilk 2 ay bebeklerini emziren anneler ve bebeklerini hiç emzirmeyen ya da 2 aydan kısa süren emziren MS'li annelerin atak oranları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Emziren grupta atak oranı emzirmeyen gruba göre 1/5 daha az saptanmıştır.²⁴ Bizim MS hastalarımızdan 2'si (%25) postpartum dönemde sadece 2 ay emzirirken 6'sı (%75) ilk 6 ay emzirdikten sonra immünmodülatör tedaviye tekrar başlamayı tercih etti.

Sonuç olarak; multipl sklerozlu hastaların önemli bir kısmı doğurganlık dönemindeki kadınlardır. Genellikle multipl sklerozlu kadın hastalarda gebelik döneminde atak oranında nispeten bir azalma, postpartum

Kamışlı ve ark.

dönemde ise bir artış gözlenmektedir. Multipl sklerozlu kadınlar planlanmamış gebeliklerin yaratacağı sakıncalar konusunda bilgilendirilmeli, postpartum dönemde emzirmeleri yönünde teşvik edilmeli, ancak yine özellikle postpartum dönemde relapsların ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Kaynaklar

1. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-35.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998; 339: 285-91.
3. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 266-70.
4. Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S38-S41.
5. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, et al. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51: 1120-4.
6. Weinshenker BG, Hader W, Carriere W, et al. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology* 1989; 39: 1438-40.
7. De SJ, Chapelotte M, Delalande S *et al.* Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 596-7.
8. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 900-8.
9. Finkelsztejn A, Fragoso YD, Ferreira ML, et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2011 May;113(4):277-80.
10. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16(8):950-5.
11. 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.
12. Poser CM. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an addendum. *Ann Neurol*. 1987; 22(6): 773.
13. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6): 840-6. Review
14. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1308-11.
15. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, et al. The Prevention of postpartum relapses with progestin and estradiol in multiple sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286: 114-8.
16. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, et al. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 676-8.
17. Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, et al. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol* 1984; 16: 229-31.
18. Nazliel B. Multiple skleroz ve gebelik. *Türkiye Klinikleri J Neurol* 2004; 2: 216-9.
19. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 3-9.
20. Bennett KA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 38-47.
21. Dorotta IR, Schubert A. Multiple sclerosis and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 365-70.
22. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000; 6 Suppl 2: S18-S20.
23. Hellwig K, Haghikia A, Agne H, et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1580-1.
24. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958-63.
25. Kiescier BC, Wiendl H. Postpartum disease activity and breastfeeding in multiple sclerosis revisited. *Neurology* 2010; 75: 392-3.

İletişim Adresi: Dr. Özden KAMIŞLI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
MALATYA

Tel: 0422 341 06 600/4905

E mail: okamisli@inonu.edu.tr