

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE AKUT SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR****Handan MISIRLI, Füsün MAYDA DOMAÇ, Özge YILDIZ****Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Nöroloji Kliniği, İstanbul****ÖZET**

AMAÇ: Serebrovasküler hastalık (SVH) gebelik ve postpartum dönemde yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan önemli nedenlerden biridir. Bu çalışmada gebelik veya postpartum dönemde kliniğimizde SVH tanısı ile takip edilen hastaların gebelik ile ilişkili ve ilişkisiz risk faktörlerini, inme tipini ve prognozu inceledik.

MATERYEL VE METOD: Kliniğimizde 2000-2007 yılları arasında gebelik ve postpartum 1. ay içinde ilk kez geçirilen SVH tanısı ile yatırılarak tetkik edilen 28 hasta incelendi. Tüm hastaların gebelik ve düşük sayısı, gebelik veya lohusalığın hangi döneminde başvurduğu, gebelik ile ilişkili ve ilişkisiz risk faktörleri ile klinik bulguları incelendi. Hastalara rutin hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri, kraniyal BT ve/veya MRI ve lüzum halinde vaskülit testleri, ekokardiyografi, karotis-vertebral arter Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi tetkikleri yapıldı. Prognoz modifiye Rankin işgörmezlik skalası ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaşları 19-42 arasında olup ortalama yaş 29.45 idi. Hastaların 16'sı gebe, 12'si postpartum dönemde idi. En sık 3. trimestrede (9 hasta) SVH görülmüş olup hastaların 6'sı 2. ve 1'i 1. trimestrede idi. Postpartum dönemde ise en sık 2. ve 3. günlerde (2-20 gün) SVH görüldü. Onsekiz hastanın ilk gebeliği olup 10 hasta multipardı. Hastaların 5'inde kalp hastalığı, 4'ünde hipertansiyon, 1'inde antitrombin III eksikliği ve 1'inde protein C ve S eksikliği vardı. İskemik inme 15, venöz sinüs trombozu 7 ve hemorajik inme 6 hastada saptandı. Hastaların 4'ü erken dönemde kaybedildi.

SONUÇ: Gebelik ile ilişkili inmenin nedenini ve inme için yüksek riskli hastaları saptamak önemli olup dizabilite ve ölüm oranını azaltmak için nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile kadın ve doğum kliniklerinin işbirliği gereklidir.

Anahtar Sözcükler: gebelik, postpartum, serebrovasküler hastalık

ACUTE CERABROVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD**SUMMARY:**

PURPOSE: Cerebrovascular disease (CVD) is one of the important reasons for high risk of mortality and morbidity in pregnancy and postpartum periods. In our study, we have investigated the risk factors related/unrelated to pregnancy, type of the stroke and prognosis of the patients that were diagnosed as CVD.

MATERIAL AND METHODS: Twentyeight patients who were hospitalized and investigated with the firstever CVD in the pregnancy and in the 1st month of the postpartum period between years 2000 and 2007 were examined. Patients were evaluated in respect of the number of pregnancy and abortus, admission period of the pregnancy and postpartum, risk factors related/unrelated to pregnancy and clinical findings. Routine hemathological and biochemical tests, cranial tomography and/or magnetic resonans imaging, and if necessary vasculitis tests, echocardiography, carotis and vertebral artery Doppler ultrasonography, magnetic resonans angiography and digital substraction angiography were performed for the patients. Prognosis was evaluated with modified Rankin disability scale.

RESULTS: Patients were aged between 19-42 with an average age of 29.45. Sixteen of the patients were pregnant and 12 were in the postpartum period. CVD was mostly observed in the 3rd trimester (9 patients), while 3 patients were in the 2nd and 1 patient was in the 1st trimester. In postpartum period CVD was mostly seen in the 2nd and the 3rd days (in 2-20 days). Eighteen patients were in the 1st pregnancy and 10 patients were multipara. Five patients had heart disease, 4 had hypertension, 1 had antithrombin III deficiency and 1 had protein C and S deficiency. Ischemic stroke was observed in 15, venous sinus thrombosis in 7 and hemorrhagic stroke in 6 of the patients. Four patients had died in the early period.

CONCLUSION: It is important to understand the reason of the stroke related to pregnancy and patients with high risk for stroke. A cooperation is needed between the clinics of neurology, physical treatment and rehabilitation with gynecology and obstetrics to minimize the disability and mortality ratio.

Key words: pregnancy, postpartum, cerebrovascular disease

GİRİŞ:

Serebrovasküler hastalık (SVH) gebelik ve postpartum dönemde yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan önemli nedenlerden biridir (1). Gebelik serebral olayların riskini 2 kat artırır ve bu risk gebe olan kadınlarda yaşla orantılı olarak artar (2).

Gebelik ve postpartum dönemde SVH görülme oranı 3.8-5/100 000 olup annelerde mortalite oranı %5'dir (3,4). Bu oran eşlik eden kardiyak veya hematolojik başka bir patolojinin eşliğinde daha da artmaktadır. Gebeliğin 2. ve 3. trimestresi ile postpartum 2 haftalık süre SVH açısından riskli olmakla birlikte gebelik ile ilişkili inmenin gebeliğin

hangi döneminde ortaya çıkacağı kesin değildir (5).

Bu çalışmada gebelik veya postpartum dönemde kliniğimizde SVH tanısı ile takip edilen hastaların gebelikle ilişkili ve gebelik dışı risk faktörlerini, inme tipini ve prognozunu inceledik.

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışmada 2000-2007 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde yatırılarak incelenen, gebelik veya postpartum 1. ay içinde ilk kez SVH geçirdiği tespit edilen 28 hasta retrospektif olarak incelendi. Geçici nörolojik bulgusu olan, şuur kaybı ve epileptik nöbet ile başvuran ancak kranial incelemede lezyon saptanmayan hastalar ile intrakraniyal infeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara gebelik ve düşük sayısı, gebelik veya lohusalığın hangi döneminde başvurduğu, gebelikle ilgili risk faktörleri (eklampsi, preeklampsi), gebelik dışı inme için risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kalp hastalığı, sigara kullanımı, migren öyküsü, ailede inme öyküsü), özgeçmişlerinde geçirilmiş tromboembolik hastalık varlığı sorgulandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'TASK FORCE' kriterlerine göre diyabetes mellitus (DM) (açlık kan glikozu ≥ 120 mg/dl), en az 2 farklı ölçümde hiperlipidemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, HDL-C ≤ 35 mg/dl, LDL-C ≥ 130 mg/dl, trigliserid $150 \geq$ mg/dl veya daha önce hiperlipidemi tanısı almış olması), hipertansiyon (inme sonrası 2 farklı zamanda sistolik kan basıncının 150 mmHg, diastolik kan basıncının 90 mm Hg üzerinde olması veya daha önce hipertansiyon tanısı almış olması), kalp hastalığı, en az son 1 yıldır günde 10 adet üzerinde sigara içimi risk faktörleri olarak belirlendi. Diğer risk faktörleri ise düşük öyküsü, hematolojik bozukluklar, periferik damar hastalığı, obstrüktif uyku apnesi ve ailede inme öyküsü olarak belirlendi.

Tüm hastaların açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), elektrolit, tam kan sayımı, koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen), sedimentasyon, ASO, C-reaktif protein (CRP), ile iskemik inme grubundaki hastalara antikardiyolipin antikor (Ig G ve Ig M), lupus antikoagülanı, faktör V Leiden geni, protein S, protein C, antitrombin

III, anti-ds-DNA, antinükleer antikor (ANA), antinükleer sitoplazmik antikor (ANCA) kan tetkikleri ile elektrokardiografi (EKG), kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve /veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yapıldı. Lüzum halinde ekokardiyografi (EKO), karotis-vertebral arter Doppler ultrasonografi, magnetik rezonans anjiyografi (MRA) ve dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) tetkikleri istendi.

Hastaların nörolojik sekelleri modifiye Rankin işgörmezlik skalası (mRS) ile değerlendirildi ve mRS puanı 2 üzeri olanlar sekelli olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 28 hastanın yaşları 19-42 arasında değişmekte olup ortalamayaş 29.45 idi. Aynı süre içinde kliniğimizde 15-45 yaşları arasında SVH geçiren 147 kadın hasta takip edilmiş olup genç kadın inmelilerde SVH oranı %10.8 olarak tespit edildi.

Hastaların 16'sı gebe, 12'si postpartum dönemde idi. Hastalarımızda en çok 3. trimestrede (9 hasta) SVH görülmüş olup 6 hastada 2. trimestrede, 1 hastada 1. trimestrede inme saptandı. Postpartum dönemde ise en çok 2. ve 3. günlerde (2-20gün) SVH meydana geldi. Onsekiz hastada 1. gebelikte, 10 hastada ise sonraki gebeliklerde SVH görüldü.

İskemik inmeli hastaların 10'u gebe (1'i 1. trimestre, 5'i 2. trimestre, 4'ü 3. trimestre) olup 5'i postpartum dönemde idi. Risk faktörleri açısından incelendiğinde 4 hastada hipertansiyon saptandı ve bunların 3'ünde hipertansiyon gebelikte ortaya çıktı. Diğer 2 hastanın özgeçmişlerinde ise zaman zaman tansiyon yükselmeleri olduğu belirtildi. Düşük öyküsü olan 1 hastada antitrombin III eksikliği, 1 hastada protein C ve S eksikliği saptandı. Hastaların 2'sinde eklampsi, 1'inde preeklampsi saptandı. Romatizmal kalp hastalığı olan 2 hasta, aort yetmezliği olan 1 hasta, atrial fibrilasyon olan 1 hasta ile protez kapak olan 1 hastada iskemik SVH gelişti. Bu hastalardan 2 kez mitral ve aort kapak replasmanı yapılan 34 yaşındaki hasta kaybedildi. Hastaların 11'inde mRS puanı 2 üzerinde olup sekelli kabul edildi.

Hastaların 6'sında intraserebral hematoma saptanmış olup 4'ü gebe (3 'ü 3. trimestre, 1'i 2. trimestre) ve 2'si postpartum dönemde idi. Hastaların 3'ünde hipertansiyon, 1'inde sigara öyküsü mevcuttu. İntraparenkimal kanaması olan hastaların 2'sinde putamen+talamusta, 1'inde talamusta ve 1'inde putamende hematoma saptandı. Talamusta hematomu olan hastada

eklampsi HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) ile komplike olmuştu. Subaraknoid hemoraji geçiren hastalara yapılan anjiyografi sonucunda 1 hastada AVM, 1 hastada anterior komunikan arterde anevrizma tespit edildi ve doğumu izleyen aylarda başarılı bir operasyon geçirdi. İkinci gebeliği olan 3. trimestredeki 1 hasta kaybedildi. Hastaların 2'sinde tam düzelme olurken 3'ü sekelli kabul edildi.

Venöz sinüs trombozu 7 hastanın 5'inde postpartum dönemde, 2'sinde gebelikte (3. trimestre) meydana geldi. Beş hastada superior sagittal, 2 hastada ise transvers sinüste tromboz saptandı. Postpartum hastaların 2'si kaybedilmiş olup 3'ünde tam düzelme oldu. Gebe hastaların 1'inde epileptik nöbetler sekel olarak kalırken diğer hasta tam olarak iyileşti. Tablo 1 'de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	İskemik inme (n=15)	Venöz sinüs trombozu (n=7)	Hemorajik inme (n=6)
Gebelik sayısı	12 primipar 3 multipar	4 primipar 3 multipar	2 primipar 4 multipar
Etyoloji	5 kardiyoemboli 3 büyük damar hastalığı 2 laküner 2 eklampsi 2 koagülopati 1 preeklampsi	5 bilinmeyen 2 koagülopati	3 hipertansif 1 anevrizma 1AVM 1 eklampsi (HELLP)
Vasküler risk faktörleri	5 kalp hastalığı 4 hipertansiyon 2 sigara 2 koagülopati 2 eklampsi 1 preklampsi	2 koagülopati 1 sigara kullanımı	3 hipertansiyon 1 sigara
Prognoz	11 sekel 3 iyileşme 1 ölüm	1 sekel 4 iyileşme 2 ölüm	3 sekel 2 iyileşme 1 ölüm

TARTIŞMA:

Gebelik ve lohusalıkta SVH etyolojisi çeşitli olup genellikle ilk gebeliklerde meydana gelir. Altta yatan başka bir hastalık yok ise ölüm nadirdir ve daha sonraki gebeliklerde tekrarlama riski çok düşüktür (5). Hastalarımızın 18'inde ilk gebelikte, 10'unda ise sonraki gebeliklerde inme meydana gelmiş olup rekürrensten söz edilmemiştir.

Gebelik sıklıkla 50 yaş altında olduğu için gebelikle ilişkili inmeler gençlerde görülen inme

risk faktörlerini yansıtmaktadır (6). Vasküler doku yapısı, dolaşım ve koagülopatide meydana gelen fizyolojik hormonal değişiklikler ile patolojik preeklampsi ve eklampsi inme riskini arttırmaktadır (1). Gebelikle ilişkili inmeler; 1) arteryel iskemik inme 2) hemorajik inme 3) serebral venöz sinüs trombozu 4) preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili inme olmak üzere gruplandırılmaktadır (1,6).

İskemik inme için kardiyoembolizm sık nedenlerden olup romatizmal kapak hastalığı, mitral valv prolapsusu, protez kalp kapağı, atriyal fibrilasyon, peripartum kardiomyopati ve paradoksal embolizm nedenler arasındadır (5,6,7,8). Hastalarımızın 5'inde kalp hastalığı saptanmış olup 2'sinde romatizmal kalp hastalığı, 1'inde protez kapak, 1'inde aort yetmezliği ve 1'inde atrial fibrilasyon eşlik etmekte idi.

Gebelikte prokoagulan faktörler (fibrinogen ile faktör V, VII, VIII, IX ve X) ile trombin aktivitesi artar. Koagülasyonu inhibe eden protein C ve S gibi faktörler ile antitrombin III ve fibrinolitik aktivitede azalma olur (5,6,9). Böylece ateromatöz plakta trombüs gelişmesi ile arteryel tıkanma olur (10). Burada seks steroidlerinin de önemi olup östrojen ve bazı progestogenler kan koagülopatisini ve platelet agregasyonunu artırır, kan basıncını yükseltir, serum lipid profilini etkiler ve kan damarlarında patolojik değişimlere yol açar (11). Orak hücreli anemi, Sneddon sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon ve homosistinüri diğer hematolojik nedenler arasındadır. Fibromusküler displazi, ateroskleroz, arteryel diseksiyon postpartum serebral anjiyopati nedenleri arasında olup iskemik inme için diğer nedenler arasında preeklampsi/eklampsi, koryokarsinoma, amniyon sıvısı embolisi ve Sheehan sendromu sayılabilir (6). İskemik inme ile başvuran hastalarımızın 1'inde antitrombin III eksikliği, 1'inde ise protein C ve S eksikliği saptanmıştır.

İntrakranial hemorajiler sıklıkla vasküler anomaliye bağlı olup koagülopati ve preeklampsi/eklampsi diğer nedenlerdendir (8). Daha önce var olan hipertansiyona bağlı olabildiği gibi spontan hemorajiler de görülebilir (7,12). Subaraknoid hemoraji 25 yaş altında AVM, 25 yaş üzerinde ise anevrizma neticesinde genellikle 3. trimestrede meydana gelir (7,13). Gebelik hemodinamik ve hormonal değişikliklere bağlı olarak anevrizma rüptürü riskini arttırmaktadır. Rüptüre anevrizmalar gebe olmayan hastalarda olduğu gibi tedavi edilirken rüptüre olmamış anevrizmalar ancak semptomatik oldukları veya

boyutlarında artma olduğunda tedavi edilirler (14). Çalışmamızda subaraknoid kanama saptanan hastamız 25 yaş üstünde, AVM saptanan hastamız ise 25 yaş altında olup etyoloji ve yaş açısından literatürle uyum göstermektedir.

Gebelik ve puerperal dönemde kilo artışı, varisler, immobilizasyon, preeklampsi, uterusun pelvik ve bacak venlerine yaptığı bası sonucu oluşan venöz staz, koagülasyon faktörlerinde ve fibrinolitik sistemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler hiperkoagülopatiye neden olarak venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (15). Hiperkoagülopati doğum sonrası volüm depleasyonu ve travmaya bağlı olarak artmakta olup postpartum en az 2-3 hafta sürmektedir. İnfeksiyon, doğum sırasında instrümantasyon kullanımı ve sezaryen operasyonu puerperiumda ilave risk faktörleridir (6,16). Serebral venöz sinüs trombozu maternal ölümlerin % 6'sını oluşturmakta olup gebeliğin herhangi bir döneminde olabildiği gibi en sık doğum sonrası ilk 2 haftada görülmektedir. Superior sagittal sinüs en sık etkilenen sinüstür (14). Bizim 7 hastamızda serebral venöz sinüs trombozu tespit edilmiş olup 5 hastada postpartum dönemde, 2 hastada ise gebelikte meydana gelmiştir. Beş hastada superior sagittal, 2 hastada transvers sinüste tromboz saptanmıştır. Postpartum hastaların 2'si kaybedilmiş, gebe hastaların 1'inde epileptik nöbetler sekel olarak kalmıştır.

Eklampsi gebeliklerin %2'sinde görülmekte olup %24-47 iskemi, %14-44 intraserebral hemoraji ile sonuçlanmaktadır (6). Eklampsi nedeni ile ortaya çıkan nörolojik komplikasyonların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sistemik kan basıncında hızlı artış serebral vasküler yapılarda vazokonstrüksiyon ve otoregülasyon kapasitesinin kaybolmasına yol açmaktadır. Vasküler endotel üzerine sitotoksik etkiler kan beyin bariyerinde bozulmaya, permeabilite artışına ve vazojenik ödeme neden olmaktadır (14). Anjiyografik çalışmalar beyinde meydana gelen jeneralize vazokonstrüksiyonun jeneralize serebral hipoperfüzyon oluşturduğunu, özellikle posterior kan dolaşımı ve watershed alanlarda infaktlara yol açtığını göstermiştir (17,18). Hastalarımızın 3'ünde eklampsi ve 1'inde preeklampsi saptanmıştır. Hastaların 3'ü iskemik inme ile başvurmuş olup vertebrobaziler arter dolaşım sistemi içinde infarkt görülmüştür. İntraparenkimal hemoraji olan vakada HELLP sendromu eşlik etmiştir.

Sonuç olarak, gebelik ve postpartum dönemde SVH geçirme riski artmakta olup maternal ölüm veya morbidite riski önemlidir. Gebelikle ilişkili inmenin nedenini ve yüksek riskli hastaları saptamak gerekli olup dizabilite ve ölüm oranını azaltmak için nöroloji, kadın doğum ve fizik tedavi kliniklerinin gerçek anlamda işbirliği gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1.Feske SK. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol.* 2007;27(5):442-452.
- 2.Wiebers DO, Whisnant JP. The incidence of stroke among pregnant women in Rochester, Minn, 1955 through 1979. *JAMA* 1985;254:3055-3057.
- 3.Lays D, Lamy C, Lucas C, Hénon H, Pruvo JP, Codaccioni X, et al. Arterial ischemic stroke associated with pregnancy and puerperium. *Acta Neurol Belg* 1997;97(1):5-16.
- 4.Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
- 5.Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948-2950.
- 6.Sloan MA, Stern BJ. Cerebrovascular Disease in Pregnancy. *Curr Treatment Options in Neurology* 2003;5:391-407.
- 7.Grosset D, Ebrahim S, Bone J, Warlow C. Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:129-131.
8. Liang CC, Chang SD, Lai SL, Hsieh CC, Chueh HY, Lee TH. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1256-1260.
- 9.Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res* 1996;84(3):199-200.
- 10.Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991;78:37-42.
- 11.Lisovoski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(7):576-579.
- 12.Beck DW, Menezes AH. Intracerebral hemorrhage in a patient with eclampsia. *JAMA* 1981; 246:1442-1443.
- 13.Hunt HB, Schitrin BS, Suzuki K. Ruptured berry aneurysms and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:827-837.
- 14.Zak IM, Dulai HS, Kish KK. Imaging of neurologic disorders associated with pregnancy and the postpartum period. *Radiographics* 2007;27:95-108.
- 15.Yılmaz M, Kurtay G, Akar N, Kaya C, Sönmezer M. Gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli gelişen hastalarda aktif protein C rezistansı ve klinik önemi. *T Klin Jinekoloj Obst* 2001;11:73-80.
- 16.Kheliani BA, Mapari UU, Sikandar R. Obstetric cerebral venous thrombosis. *J Pak Med Assoc.* 2006; 56(11): 490-493.
- 17.Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB, Jordan K, et al. Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987; 37: 1555-1557.
- 18.Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111(16):2050-2055.