

Gebeliğe Özel Dermatozlar

Specific Dermatoses of Pregnancy

Ali Haydar Parlak

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Özet

Gebeliğe özel dermatozlar, yalnızca gebelik ve postpartum dönemde görülen, iyi tanımlanmamış, kaşıntılı heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Bu dermatozların terminolojisi oldukça karmaşık olup aynı klinik hastalık için birçok farklı isim kullanılmaktadır.

Gebelik dermatozları hakkında yapılan yeni araştırmalardan elde edilen sonuçlar, geçmişte gebelik dermatozları tanımlanırken gebeliğin intrahepatik kolestazi ve gebelikte atopik egzamanın göz ardı edildiğinin ve bu nedenle terminoloji ve sınıflandırılmalarında yanlışlıklar olduğunu düşündürmektedir. Ambros-Rudolph ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayımlanan yeni sınıflama, gebelik dermatozlarının anlaşılmasını kolaylaştırmakla birlikte bazı yönleri nedeniyle eleştirilmiştir. Bu makalede, gebeliğe özel dermatozlar yeni sınıflandırmaya göre ele alınmaktadır. (*Turkderm 2007; 41 Özel Sayı 1: 1-7*)

Anahtar Kelimeler: Gebelik dermatozları

Summary

The specific dermatoses of pregnancy are composed of pruritic, heterogenous group of diseases that are not defined clearly and encountered only during pregnancy and postpartum period. The terminology of these dermatoses is highly complex and different nomenclature is used for the same clinical presentations.

The results of recent investigations regarding specific dermatoses of pregnancy show that there was misdiagnosis in definition and classification of these diseases as a result of underestimation of intrahepatic cholestasis and atopic eczematous lesions in pregnancy. Although it is criticized in some aspects. In the study of Ambros Rudolph which was published in 2006 presented a new classification of these diseases that make the understanding easier. In this report the specific dermatoses of pregnancy are encountered according to new classification. (*Turkderm 2007; 41 Suppl 1: 1-7*)

Key Words: Dermatoses of pregnancy

Gebeliğe özel dermatozlar, yalnızca gebelik ve postpartum dönemde görülen, iyi tanımlanmamış, heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Gebelikte gözlenen bu dermatozların terminolojisi oldukça karmaşıktır ve aynı klinik hastalık için birçok farklı isim kullanılmaktadır¹⁻³.

Gebeliğe özel dermatozlar, karışıklığı gidermek amacıyla ilk olarak Holmes ve Black tarafından sınıflandırılmış ve yaygın olarak kabul görmüştür^{4,5}. Bu sınıflamada, Pemfigoid (Herpes) Gestasyones (PG), Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (GPE), Gebelik Prurigosu (Prurigo Gestasyones (GP) ve Gebeliğin Pruritik Folliküliti (GPF) gebeliğe özel dermatozlar olarak kabul edilmektedir.

Shornick, 1998 yılında gebelik dermatozlarını yeniden sınıflamıştır⁶. Shornick, GPF'nin, GP den ayrı bir antite

olmadığını belirterek, GP gurubunun içine dahil etmiştir^{3,6}. Ayrıca Gebeliğin İntrahepatik Kolestazını (GİK) ilk kez gebelik dermatozu sınıflamasına ekleyerek, gebeliğe özel dermatozları, PG, GPE, GİK ve GP olarak tanımlamıştır.

PG, GPE ve GİK'nin, klinik ve laboratuvar bulguları ile farklı antite oldukları hemen tüm yazarlar tarafından kabul edilmektedir. Bununla birlikte, GPF, GP'nin ayrı bir antite olup olmadığı hala açıklığa kavuşmamıştır¹⁻³.

Ambros-Rudolph ve arkadaşları 2006 yılında İngiltere ve Avusturya'da iki üniversite hastanesine başvuran 505 kaşıntılı gebe hastada yaptıkları değerlendirmede, olguların %49.7'sinde Gebelik Egzaması (GE) saptadılar¹. Ayrıca, hastalarında GE, GP ve GPF'nin önemli ölçüde örtüşme gösterdiğini ve atopik yatkınlık ile ilişkili olduk-

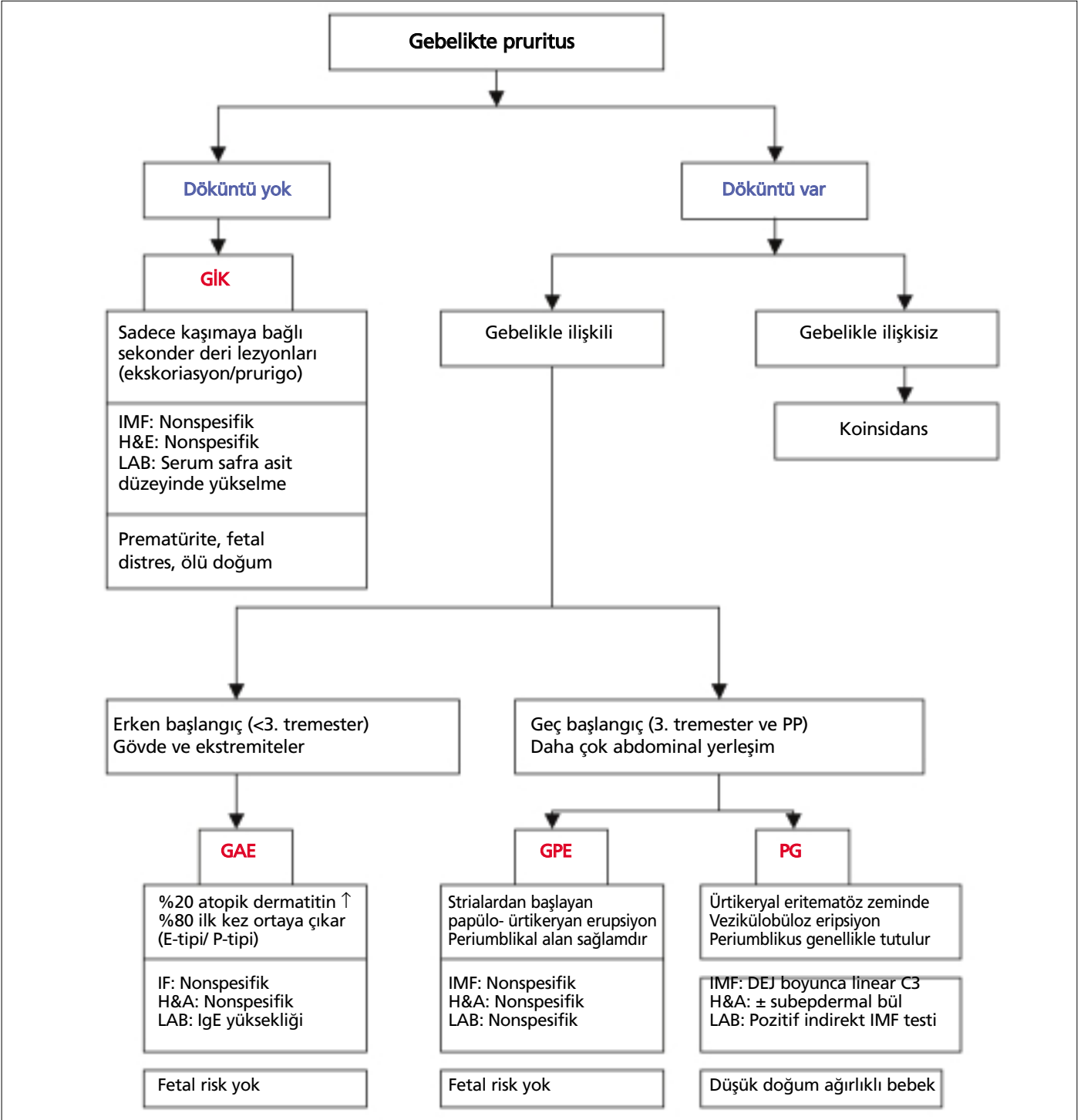
Yazışma Adresi: Dr. Ali Haydar Parlak, AİBÜ, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 14280 Gökçöy, Bolu, Türkiye
Tel.: 0374 253 46 56 Fax: 0374 253 45 59 E-mail: parlak_a@ibu.edu.tr / ahparlak@yahoo.com

Dermatoloji 2007 Bahar Simpozyumu'nda sunulmuştur



larını bildirdiler. Bu nedenle üç tablonun "Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu" (GAE) adı altında toplanması gerektiğini vurguladılar. Ambros-Rudolph ve arkadaşları gebelik dermatozlarını PG, GPE, GİK ve GAE (Tablo 1) olarak yeniden sınıflandırdılar, gebelerde kaşıntıya yaklaşım algoritması geliştirmişlerdir (Şekil 1)¹. Gebelik dermatozları hakkında yapılan yeni araştırmalarda elde edilen sonuçlar, geçmişte gebelik dermatozları tanımla-

nırken GİK ve atopik egzamanın göz ardı edildiğini ve bu nedenle terminoloji ve sınıflandırılmalarında yanlışlıklar olduğunu düşündürmektedir^{1,7,8}. Yeni sınıflama¹, gebelik dermatozlarının anlaşılmasını kolaylaştırmakla birlikte, hemen sonrasında eleştirilmiştir⁹. Bu makalede gebelik dermatozları yeni sınıflandırmaya göre ele alınmakla birlikte, GPF ve GP ayrıca ele alınmıştır.



Şekil 1. Gebelikte kaşıntıya yaklaşım algoritması (1)

GAE- gebeliğin atopik erüpsiyonu, DEJ- dermoepidermal sınır, H&E- hematosilen-eozin, GİK- gebeliğin intrahepatik kolestazi, IF- immunofluorescence mikroskopi, LAB- laboratuvar tetkikleri- GPE- gebeliğin polimorfik döküntüsü, PG- pemphigoid gestationis, PP- postpartum

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Sinonimler: Pruritus gravidarum, Prurigo gravidarum, Obstetrik kolestaz, Gebeliğin tekrarlayan/idiopatik sarılığı.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi (GİK), genetik yatkınlığı olan kişilerde, gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan şiddetli kaşıntı ile karakterize reversibl kolestazdır. Fetüs için ciddi risk oluşturmaktadır. Fetal distres, erken doğum ve ölü doğum en önemli fetüs riskleridir.

Epidemiyoloji

Sıklığı, coğrafik bakımdan dramatik farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da insidansı %0.1-2.4 gebelik arasında değişmektedir. En sık şili'de (%15) görülmektedir¹⁰⁻¹¹. Genel insidansının tahminen 1/1000-1/10000 olduğu düşünülmektedir¹². Hepatit C, kolelitiazis, kolesistektomi, çoğul gebelik ve anne yaşının ileri olması GİK için risk faktörüdür¹².

Etiyoloji ve Patogenez

Maternal kan dolaşımından safra asitlerini metabolize ve sekrete eden enterohepatik sistemde bozukluk nedeniyle serum safra asit düzeylerinin artması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Deride biriken safra tuzları annede şiddetli kaşıntıya yol açar. Annede ayrıca steatore nedeniyle nadiren K vitamini eksikliği görülebilir^{2,3,12}.

Fetal komplikasyonların patogenezini tam olarak anlaşılmamakla birlikte, annedeki toksik safra asitlerinin fetal dolaşıma geçmesi ile fetüste zararlı etkiler ortaya çıkmakta ve kardiyak depresyon ve plasental anoksiye bağlı olarak geliştikleri düşünülmektedir^{2,10-12}.

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber hormonal, genetik, çevresel, mekanik ve muhtemelen beslenmeyle ilgili faktörler rol oynamaktadır^{3,10}.

Genetik yatkınlık: GİK olgularında %50'ye varan ailesel geçiş bulunur³. Yapılan araştırmalarda, safra ifrazatında ihtiyaç duyulan transport proteinlerini kodlayan bazı kolestaz genlerinde (MDR3 [ABCB4], ABCB11 [BSEP] ve ATP8B1 [FIC1]) mutasyon bulunmuştur^{13,14}.

Hormonal faktörler: Gebeliğin 3. trimesterinde, çoğul gebelikte (östrojen seviyesi yüksek) daha sık görülmesi ve oral kontraseptif alımı ile tekrarlaması hormonların rolünü desteklemektedir. Karaciğerin gebelik sırasında plasentada sentez edilen fazla miktardaki seks steroidlerini metabolize etmekte yetersiz kalmasının yanında, kişilerde seks steroidlerine karşı duyarlılığının olduğu düşünülmektedir. GİK hastalarının çoğunda kolestaza neden oldukları gösterilen bazı östrojen (Estriol-16 α -D-glucuronide, estradiol-17 β -glucuronide) ve progesteron (sülfatlanmış progesteron) metabolitleri artmıştır^{2,15-17}. GİK hastalarının safra asidi ve progesteron metabolizmasının normal gebelerden farklı olduğu ve daha fazla sülfatlanmış progesteron oluştuğu gösterilmiştir¹².

Çevresel faktörler: Sıklığı mevsimsel ve coğrafik değişiklikler gösterir. İnsektisitler, diyetteki bazı yağlar ve selenyum eksikliği çevresel faktörler olarak ileri sürülmekle beraber etiyolojideki rolleri doğrulanmamıştır^{15,18}.

Klinik Bulgular

GİK, olguların %80'inde 30. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır¹⁷. Diğer gebelik dermatozlarının aksine pirimer deri lezyonu yoktur, genellikle palmoplantar bölgeden başlayıp ekstremitelere ve gövdeye yayılan şiddetli kaşıntı söz konusudur. Kaşıntı genellikle geceleri artar. Kutanöz lezyonlar kaşıma sonucunda ortaya çıkar. Lezyonların spektrumu hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak, yüzeysel ekskoriyasyondan prurigo nodularise kadar değişebilir¹¹. Özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzleri tutulsa da, aynı zamanda gövdede kaşıntı bulunabilir. Olguların yaklaşık %10 ile 20'sinde 1-4 hafta içinde sarılık ortaya çıkabilir^{2,11}. GİK, gebelerde viral hepatitten sonra en çok sarılığa neden olan ikinci hastalıktır. GİK ile birlikte görülebilecek diğer bulgular koyu renkte idrar, açık renkli gaita, sağ üst kadranda ağrı, öksürük ve üriner enfeksiyondur^{3,19}.

Tanı

Tanı klinik bulgular ve serum laboratuvar değerlerine bakılarak konulur. Serum safra asitlerinde, özellikle kolik asitde yemek sonrasında artış GİK için sensitif belirteçtir. GİK ayırıcı tanısında viral hepatitler, hepatotoksik ilaçlara maruz kalma hikayesi ve diğer kaşıntı nedenleri araştırılmalıdır.

Tablo 1. Gebeliğe Özel Dermatolojiler (1)

Yeni Sınıflama	Sinonimleri
Pemfigoid gestasyon	Herpes gestasyon
Gebeliğin Polimorfik Erupsiyonu	Gebeliğin pruritik üretikeryal papül ve plakları Gebeliğin toksik eritemi Gebeliğin toksemik raşı Gebeliğin geç başlangıçlı prurigosu Gebelik prurigosu
Gebeliğin Atopik Erupsiyonu	Prurigo gestasyon Gebeliğin erken başlangıçlı prurigosu Gebeliğin papüler dermatiti Gebeliğin pruritik folikülit Gebelikte egzema
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi	Gebelik kolestazi Pruritus/prurigo gravidarum Obstetrik kolestaz Gebelik sarılığı

Laboratuvar bulguları: Gebelikte serum total safra tuzu değerlerinin $>10\mu\text{mol/L}$ olması patolojik kabul edilir ve GİK tanısını destekleyen bir bulgudur¹¹. Alkalen fosfataz düzeyinde yükseklik dışında, diğer karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Bazen GGT yükselebilir ve hiperbilirubinemi olguların %10-20 sinde saptanır. Serum bilirubin seviyelerinde hafif ve orta dereceli artış (2-5mg/dl) izlenebilir³.

Histopatoloji: Deri biyopsisinde bulgular spesifik değildir, karaciğer biyopsisinde kolestatla uyumlu değişiklikler gözlenir. Direkt ve indirekt immünfloresan mikroskopisi negatiftir.

Ayırıcı tanı: Kaşıntılı deri hastalıkları, alerjik reaksiyonlar, akut viral hepatit, kronik karaciğer hastalığı ve kolelitiazis düşünülmelidir.

Prognoz

Semptomların büyük bir kısmı doğumdan sonra 24-48 saat içinde iyileşir. Sarılık 1-2 hafta içinde iyileşmekle birlikte safra tuzlarının normal seviyeye gelmesi 2-4 haftayı bulabilir^{3,19}. Diğer gebeliklerde veya oral kontraseptif kullanılınca genellikle tekrarlar. Kaşıntı anne için sıkıntı verici olmakla birlikte en önemli fetal komplikasyonlardır. Sarılığın beraberinde subklinik steatore, vitamin K eksikliğine yol açarak hastada kanama riskini arttırabilir.

Fetal riskler: GİK hastalarında, prematürite (%19-60), intrauterin fetal distres (%22-33) ve ölü doğum (%1-2) oranları oldukça artmıştır¹⁰.

Fetal risk belirtileri: Mekonyumla kirlenmiş amnion sıvısı fetal riski önceden gösteren tek yardımcı bulgudur¹⁵. Serum safra asit düzeyi $40\mu\text{mol/L}$ üzerinde bulunan gebelerde fetal komplikasyon oranının arttığı bildirilmektedir²⁰. Fetüs kaybedilmeden birkaç gün öncesine kadar non-stres testler normal olabilir. Fetüs kaybı genellikle 37. haftadan sonra olmaktadır¹².

Tedavi

Ürsodeoksikolik asit tedavisi sadece annedeki kaşıntıyı gidermekle kalmayıp fetal prognozuda düzeltmektedir. GİK tedavisinde 10-16 mg/kg/gün dozunda kullanılır¹². Hafif diyare dışında pek yan etkisi yoktur. Birçok ülkede GİK için ruhsatlandırılmadığından hasta onayı alınmalıdır. Diğer ilaçlar (S-adenosil-L-metionin, deksametazon, kolestiramin) fetal prognozu değiştirmektedirler. Kolestiramin yağ emilimini azalttığından K vitamini eksikliğine yol açabilmekte ve intra/postpartal kanama riski oluşturmaktadır. Hafif olgularda lokal tedavi ve ultraviyole B tedavisi kaşıntının giderilmesine faydalı olabilmektedir.

Plasentada anoksiye bağlı fetüs kaybı gebeliğin son haftalarında meydana gelmektedir. Nonstres testler ile erken fetal monitorizasyon, hafif vakalarda 38. gebelik haftasında, şiddetli vakalarda ise 36. gebelik haftasında indüksiyon GİK'nın bu komplikasyonlarını azaltmaktadır^{21,22}. Hastaların takibinde dermatolog, hepatolog, jinekolog ve pediatristlerin işbirliği gerekir. Hızlı tanı, spesifik tedavi, yakın obstetrik takip ve annenin özellikle daha sonraki gebeliklerde hastalığın tekrar edebileceği konusunda eğitilmesi gerekir.

Pemfigoid (Herpes) Gestasyones (PG)

Pemfigoid gestasyones, genellikle gebelikte, nadir olarak trofoblastların habis tümörlerinde ve molar gebelikte ortaya çıkan otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hastalık orijinal olarak vezikül ve büllerin herpetiform görünümünden dolayı Herpes gestasyones (HG) olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte PG'in herpetik enfeksiyon ile ilişkisi bulunmamaktadır^{3,23}.

Epidemiyoloji

PG'in görülme sıklığı 1/1700 ile 1/50.000 gebelik arasında değişmektedir^{24,25}. PG sıklığı HLA DR3 ve HLA DR4 haplotipleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca PG hastalarında HLA-B8 oranında da artış saptanmıştır²³. Siyah ırkta nadir görülmesinin HLA DR4 haplotipinin siyah ırkta daha az sıklıkta bulunması nedeniyle olduğu düşünülmektedir²³.

Etiyoloji ve patogenezi

PG gebelikte ilişkili otoimmün bir hastalıktır. Gebelikte ortaya çıkan hormonal ve metabolik değişikliklerin hazırladığı zeminde, otoantikolar bazal membran zonunu (BMZ) hedef alırlar ve C3 birikmesine yol açarlar. PG hastalarının çoğunda öncelikle transmembran hemidesmozomal protein BP180'e (BPAG2, kollojen XVII) spesifik antikolar bulunur^{3,24}. PG antikoları BMZ'na bağlandıktan sonra komplemanı klasik yoldan aktive ederek immünolojik reaksiyonu başlatırlar, daha sonra eozinofil kemoatraksiyonu ve degranülasyonu meydana gelerek dermis ile epidermis arasındaki sınırdaki ayrılmaya neden olurlar³.

Plasental bazal membran antijeni: Antikor oluşumunun neden tetiklendiği hala tam olarak anlaşılamamıştır. PG otoantikolarının, aynı zamanda amniotik bazal membrana bağlanmasından dolayı plasental doku ve deri arasındaki kross-reaktivasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. PG hastalarının plasentalarında Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerinin (paternal) aşırı ekspresyonu, fetoplasental üniteye karşı allojenik bir reaksiyonu başlatır ve plasental membran antijenine karşı otoimmün cevap tetiklenir. Bu antijene karşı gelişen otoantikoların deride bulunan aynı ektodermal orijinli BP180 antijeni ile çapraz reaksiyona girerek immün cevaba yol açtıkları ileri sürülmektedir^{3,19,23}.

Anti-HLA antikoları: Hastalığın etiyojisinde bir başka immünolojik mekanizma PG hastalarının hepsinde Anti-HLA antikolarının pozitif olmasına dayanmaktadır. Gebelerde bulunan tek yabancı (babaya ait) HLA kaynağı plasentadır. PG hastalarında yapılan immünogenetik çalışmalarda, iki major histokompatibilite kompleks molekülünün (HLA-DR3, HLA-DR4) yaygın olduğu bulundu²⁶. Bu her iki alleli taşıyan kişilerde immün yanıt gelişme riski artmıştır¹⁹. PG hastalarının eşlerinde ise HLA-DR2 bulunma sıklığı artmıştır. Buradaki antijenlerin gebelikte immünolojik cevap riskini arttırdıkları ileri sürülmekle birlikte patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Babaya ait faktörler: Holmes ve ark, 25 PG olgusundan 5'inde eş değişikliğinden sonra PG ortaya çıktığını belirtmiş ve paternal antijenlerin etiyojide önemli olabileceğine işaret etmiştir²⁷. Fakat daha sonra yapılan çalışmada eş değişikliği ile PG gelişmesi arasında ilişki kurulamamıştır²⁸.

Klinik özellikler

Genellikle ikinci ya da üçüncü trimesterde (ortalama 21. gebelik haftası) görülmekle birlikte, ilk trimesterde ve erken postpartum dönemde de ortaya çıkabilmektedir². Şiddetli kaşıntı karakteristik özelliğidir ve lezyonlardan günler veya haftalar önce başlayabilir. Lezyonlar tipik olarak önce periumblikal alandan başlar daha sonra kalça, gövde ve ekstremitelere yayılırlar. Genellikle başlangıçta ürtikeryal eritematöz papül, plak ve eritem polimorf benzeri hedef şeklinde lezyonlar ile ortaya çıkar. Daha sonra küçük veziküller ve büyük büller normal deri veya ürtikeryal plakların üzerinden gelişirler. Yüz, mukozalar ve palmo-plantar alanlar nadiren tutulur. Hastalık ismini büllerin herpetiform görünümünden alır, ancak tüm seyri boyunca bül görülmeyen olgular da mevcuttur^{2,23,28,29}.



Prognoz

PG, remisyon ve ekzezerbasyonlar ile seyretme eğilimindedir. Gebeliğin son birkaç haftasında klinik bulgular hafiflemekle birlikte doğumda veya erken postpartum dönemde vakaların %75'inde alevlenme izlenir³. Hastaların çoğu doğumdan birkaç hafta ya da aylar sonra kendiliğinden iyileşir. Doğumdan sonra bazen yıllar sürebilen premenstrual alevlenme ve oral kontraseptif kullanımı sırasında (%25) nüks görülebilir^{2,23,29}. Sonraki gebeliklerde hastalık tekrarlama eğiliminde olduğu gibi, daha erken başlamakta ve şiddetli seyretmektedir. Bununla birlikte PG olgularının %8'inde sonraki gebeliklerde herhangi bir nüks bulgusu ortaya çıkmamaktadır²⁸. Emziren annelerde hastalık seyri hakkında çelişkili yayınlar bulunmaktadır^{2,23,29}.

PG hastalarında, prematürite ve gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek prevalansı artmıştır³. Bunun nedeninin plasentaya karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle hafif plasental yetmezlik oluşmasıdır. Hasta annelerin infantlarında %5-10 oranında geçici kutanöz tutulum görülebilir²⁴. Anne ve bebekte mortalite artışı gösterilememekle birlikte spontan düşük bildirilmiştir. Lawley ve arkadaşları PG'de erken doğum fetal ölüm riskinin arttığını belirttiler fakat daha sonraki çalışmalarda fetal morbidite ve mortalitede artış saptanamadı³⁰. Eğer anne steroid tedavisi almışsa yenidoğan adrenal yetmezlik bakımından takip edilmelidir.

Graves hastalığı, Haşimato tiroiditi, pernisiyöz anemi, ülseratif kolit, alopesia areata, otoimmün trombositopeni ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığı artmıştır^{1,2,25,31}.

Tanı

PG tanısında en sensitif ve spesifik test DIF incelemesidir. Uygun klinik ve histolojik bulgular ile birlikte, DIF'de perilezyonel deride BMZ boyunca lineer tarzda C3 birikimi görülmesi tanı koydurucudur.

DIF yapılamayan olgularda immüno blotting veya (ELISA) yöntemi ile anti-BP180 antikorlarının gösterilmesi gerekir^{25,30,31}. Son yıllarda yapılan çalışmalar, (BP180-NC16A) ELISA tekniğinin, PG tanısı için oldukça yüksek oranda spesifik (96%) ve sensitif (96%) olduğunu göstermektedir. ELISA tekniği ile tespit edilen BP180 antikor düzeyleri ile hastalığın aktivitesi arasında korelasyon olduğu için hastaların takibinde de kullanılabilir^{25,31,32}.

Rutin laboratuvar incelemeleri: Genellikle normaldir, bununla birlikte immünglobulinler ve antitroid antikorları düzeyinde yükseklik ve periferik eozinofili görülebilir¹⁹.

Histopatoloji: Histopatolojik bulgular hastalığın klinik evre ve şiddetine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Erken dönemde ürtikeryal lezyondan alınan biyopside, eozinofil ekzositozu ile birlikte epidermal spongiöz ve dermal papiller ödem saptanır. Dermal papilla gözyaşı damlası görünümünde olabilir. Bül oluşmuş ise subepidermal yerleşimlidir ve dermal papilla genellikle korunmuştur. Dermiste perivasküler lenfosit, histiosit ve eozinofillerden oluşan infiltrat bulunur. Elektron mikroskopisinde BP'den daha fazla bazal hücre nekrozu görülür.

İmmünopatoloji: DIF'de, perilezyonal deride bazal membran zonu boyunca lineer şekilde C3 birikimi saptanması, PG tanısı için altın standarttır. Olguların %25-30'unda ise bu bulguya IgG birikimi eşlik eder²³. BP ve EBA'da benzer paternde DIF sonucu görülür. PG ve BP'de salt-split tekniği ile epidermal parçanın tabanı (bülün tavanı) boyunca antikor birikimi saptanırken, EBA da otoantikorlar bülün tabanına bağlanırlar.

Epitop belirleme çalışmalarında, BP180 NC16A bölgesinde anti-kor ile etkileşen epitoplara belirlenmiş ve NC16A2 (MCW-1)'nin major epitop olduğu saptanmıştır. İmmüno blotting yöntemi ile PG serum örneklerinin %90'nının BP180 proteinin tanıdıkları gösterilmiştir. PG'de BP180 NC16A'ya bağlanan otoantikorların IgG1 ve IgG3 immünglobulin alt sınıfından oldukları görülürken BP'de otoantikorlarının major kısmını IgG4 oluşturmaktadır³³.

Ayırıcı tanı: PG ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalık GPE'dir ve fetal ve maternal prognoz açısından oldukça önemlidir. Farklı klinik seyir göstermelerine rağmen GPE ile PG'in ürtikeryal döküntüsünü ayırmak oldukça güç olabilir. İlaç Erüpsiyonu, ürtiker, kontakt dermatit, impetigo herpetiformis ve dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu gibi diğer otoimmün büllöz hastalıklar gebeliğe özel değildirlir

Tedavi

Hafif olgularda topikal steroid ve oral antihistaminikler (klorfeniramin) ile hastalık kontrol altına alınabilir. Ilık banyolar, kompres ve emolientler pruritusu azaltmada yararlı olabilir. Daha şiddetli olguların tedavisinde ilk basamak 0.3-0.5mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon verilmesidir^{24,25}. Nadir olgularda 80mg/gün dozundan fazla prednizolon ihtiyaç duyulur²⁴. Gebeliğin son haftalarına doğru prednizolon dozu giderek düşürülür, bununla birlikte postpartum dönemde şikayetlerde alevlenme olasılığı, kortikosteroid dozunu bir miktar arttırmayı gerektirebilir.

Postpartum dönemde devam eden dirençli olgularda azotiyopurin, dapson, metotreksat, intravenöz immünglobulin, siklofosamid, pridoksin, plazmaferez ve tetrasiklin/nikotinamid steroide yardımcı ajanlar olarak PG tedavisi için bildirilen ilaçlardır. Bu ilaçlara klinik cevapta değişiklikler gözlenmekte ve güvenilirlikleri sorgulanmaktadır. Yüksek doz steroid gereken hastalarda luteinizan hormon salgılatıcı hormon analogu (LH-RH, Goserelin) ile kimyasal oofektomi yaparak remisyon sağlanabilmektedir^{2,3,24,28}.

Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu

Sinonim: Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları "pruritic ulticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)" Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu, strialarda yoğunlaşan, şiddetli kaşıntılı eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterize selim bir gebelik dermatozudur. Sıklıkla primiparlarda ve gebeliğin üçüncü trimesterinde, nadiren erken postpartum dönemde görülür ve sonraki gebeliklerde genellikle tekrarlamaz³⁴⁻³⁶.

Epidemiyoloji

Gebe kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık 1/130 ila 1/300 arasında değişmektedir². Çoğul gebeliklerde (%13) daha sık görülür²⁸. Erkek bebeği olan kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır. Aşırı kilo alan ve iri fetüsü olan gebelerde daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir fakat bu konuda da çelişkili yayınlar vardır^{34,37-40}.

Etiyoloji ve Patogenez

Abdominal distansiyon: GPE'un etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan görüş, abdominal duvarın aşırı gerilmesi ve bunun sonucu olarak bağdokusunda ortaya çıkan hasarın immunolojik cevabı tetiklediğidir^{38,40}. Lezyonların sıklıkla abdominal duvardaki strialardan başlaması, çoğul gebeliği olan, gebeliği sırasında aşırı kilo alan gebelerde daha sık görülmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardır³⁷.



Hormonal faktörler: Hastalığın gebeliğe özel olması ve çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi hormonal faktörlerin rolünü düşündürmektedir. Vaughan ve arkadaşları, GPE hastalarında hormon düzeylerini, kortizol seviyesinde düşüş dışında normal buldular⁸. Im ve arkadaşları⁴¹, GPE olgularında normal deride bulunmadığı halde, lezyonlu bölgede suprabazal keratinositlerde progesterona karşı pozitif immunoreaktivite bulunduğunu bildirmişlerdir.

Otoimmün hipotez: GPE'in otoimmün bir hastalık olduğuna dair bulgu çok azdır. Çeşitli çalışmalarda derideki ümmün sistemin maternal veya fetal antijenler tarafından aktive edildiği gösterilmiştir⁴²⁻⁴⁵. Histopatolojisinde sıklıkla dermal perivasküler lenfositik infiltrat bulunduğu görülür. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, infiltratın primer olarak T-helper lenfositlerden oluştuğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar GPE hastalarında, lezyonlu bölgelerde dermiste, aktive olmuş T hücreleri (HLA-DR+, CD25+LFA-1+) ile birlikte CD1a+, CD54+ (ICAM-1+) dentritik hücreler ve CD1a+ epidermal Langerhans hücrelerinin belirgin bir şekilde artmış olduğunu saptamış ve çeşitli antijenik uyarılarla derideki immün sistemin aktivasyonu sonucu hastalığın gelişebileceğini ileri sürdüler⁴². Ayrıca değişik araştırmacılar tarafından, cilde migrasyon yapan erkek fetal hücrelerin duyarlı annelerde döküntüye neden olduğu⁴³, plasentanın fetal komponentinde bulunan babaya ait antijenlere annenin göstermiş olduğu cevap alabileceği⁴⁴ ve antiepidermal yüzey antikorunun rolü bulunabileceği⁴⁵ ileri sürülmekle birlikte, günümüze kadar bu konularda görüş birliği bulunmamaktadır.

Genetik faktörler: Herhangi bir HLA grubu ile ilişki kurulamamıştır. Birkaç olgu dışında ailesel geçiş bildirilmemiştir.

Klinik özellikler

Hastalık çoğunlukla ilk gebelikte (%80) ve gebeliğin son haftalarında (ortalama 35.hafta) veya erken postpartum dönemde (%15) görülmektedir^{11,34}. Çoğul gebeliklerde daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli kaşıntı ile ortaya çıkan eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterizedir³⁴. Zamanla olguların %51'inde polisiklik eritem, küçük veziküller, hedef şeklinde veya egzama benzeri lezyonlar görülebilmektedir. GPE karakteristik olarak (%91) alt abdomen ve/veya uyluklarda, striaların üzerinden veya çevresinde başlar³⁷. Döküntü birçok olguda glutea, göğüs ve kolların proksimal kısımlarına yayılır^{34,35}. Ürtikeryal lezyonların striaların üzerinde yoğunlaşması diğer gebelik dermatozlarından ayıran en önemli özelliğidir. Periumbilikal alan PG'in tersine genellikle korunur. Yüz ve palmoplantar alan tutulumu nadiren görülürken, mukozalar tutulmamaktadır. Şiddetli olgularda lezyonlar hızla jeneralize hal alır ve hafif deskuamasyon ile iyileşebilir.

Prognoz

Şiddetli kaşıntının anneye verdiği sıkıntı dışında prognoz son derece iyidir. Genel olarak anne ve bebeğin morbidite ve mortalitesi normal gebeliklerdekine eşittir. Hastalık süresi genellikle 6 haftayı aşmaz ve spontan iyileşir³⁷. Erken doğumun hastalık süresini etkilemediği düşünülmektedir. Daha sonraki hamileliklerde, oral kontraseptif kullanımı sırasında ve menstruasyon ile genellikle tekrar etmez.

Tanı

Klinik özellikler tanı koymada en önemli bulgulardır. Normal gebelerden farklı bir laboratuvar bulgusu ve hormonal değişikliği bulunmamaktadır³⁴.

Histopatoloji: Nonspesifiktir. Üst ve orta dermiste eozinofillerinde bulunduğu mikst hücreli inflamatuvar infiltrat görülür bu

bulguları PG'in pre-büllöz safhasındaki görünümünden ayırmak oldukça güçtür. Epidermal değişiklikler hastalığın dönemine göre değişir. Erken dönemde yalnızca spongiyoz görülürken geç biyopsilerde akantoz, hiper ve parakeratoz görülür. Direkt ve indirekt immüno Floresan genel olarak negatif olarak saptanır^{2,10,37}.

Ayırıcı Tanı: Gebeliğin polimorfik döküntüsünün ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalıklar pemfigoid gestasyon, kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları, viral erüpsiyonlar, pitriazis rozea ve diğer gebelik dermatozlarıdır. Prebüllöz dönemde PG ile klinik ve histopatolojik özellikler (DIF hariç) benzerlik gösterir.

Tedavi

Topikal kortikosteroidli kremler ve nemlendiriciler olguların çoğunda şikayetlerin giderilmesini sağlar. Şiddetli olgularda kısa süreli sistemik prednizolona ihtiyaç duyulabilir. Oral antihistaminikler genellikle faydasızdır.

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu (GAE)

Son çalışmada, GPF, GE, GP hastalarının büyük kısmının aynı zamanda atopi hikayesi taşıdığı, egzama benzeri lezyonlarının bulunduğu ve içice geçtikleri görülmüş ve kavram karışıklığını gidermek için (GPE, PG ve GİK dışında) tüm gebelik dermatozlarını GAE olarak adlandırılmıştır¹.

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu, kendisinde veya ailesinde atopi hikayesi bulunan gebelerde egzama benzeri veya papüler lezyonlar ile seyredir. Diğer gebelik dermatozlarından (Kaşıntılı gebelik dermatozlarının %30-50'sini oluşturur) çok daha sık görülür ve daha erken (sıklıkla ikinci trimesterde) başlar^{1,11}.

Etyoloji ve Patogenez

Mevcut atopik dermatitin kötüleşmesinin yanı sıra, atopik kişilerde deri bulgularının ilk kez ortaya çıkması, tipik olarak gebelikte Th2 immün cevabının baskın hale gelmesi ile ilişkilidir. Gebelikte Th2 sitokinlerinin (IL-4, IL-10) sekresyonunda artma ve dominant hümmoral immünitenin karşısında yer alan hümmoral immünitede azalma ve Th1 sitokinlerinde (IL-2, interferon gama, IL-12) azalma görülür^{1,11}.

Klinik özellikler

Atopik deri bulguları hastaların %80'inde ilk defa veya uzun bir arada sonra (çocukluk döneminden sonra) ortaya çıkarken, %20'sinde ise öncesinde bulunan atopik dermatitin alevlenmesiyle ortaya çıkar^{1,11}. Üçte ikisinde yüz, boyun, dekolte ve ekstremitelerin fleksural yüzeylerinde yaygın egzematöz (E-tipi GAE) lezyonlar gözlenir, 1/3'ünde ise papüler (P-tipi GAE) lezyonlar ile seyredir. Papüler lezyonlar tipik olarak prurigo nodülleri şeklinde ortaya çıkar veya dissemine küçük eritematöz papüller şeklinde olabilirler. Sıklıkla cilt kuruluğu ve atopinin minör kriterlerden bir kısmı görülebilir.

Tanı

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu tanısı konulurken, PG, GPE, GİK ve diğer kaşıntılı dermatolojik tablolar ekarte edilmelidir. Bazen papüler lezyonları GPE'den ayırt etmek oldukça güç olmakla birlikte, lezyonların strialarda yoğunlaşmaması ve daha erken dönemde ortaya çıkması ayırıcı tanıda faydalıdır^{1,11}. Histopatolojisi nonspesifiktir ve klinik tipe göre değişir. Direkt ve indirekt immüflöresans negatiftir. Serumda total IgE seviyesi yüksek bulunur.

Seyir ve prognoz

Deri lezyonları tedaviye hızla cevap verir ve çoğunlukla gebelik sırasında belirgin düzelme olur. Diğer gebeliklerde sıklıkla tekrar eder. Fetal risk oluşturmaz^{1,11}.



Tedavi

Üreli veya antipruritik eklenmiş nemlendirici kremlerin sürülmesi tedavinin esasını oluşturur. Orta potent topikal steroidlerin birkaç gün kullanılması ile lezyonlar genellikle hızla iyileşir. Şiddetli olularda sistemik steroidler ve antihistaminikler gerekli olabilir. UVB ile fototerapi faydalı olabilecek diğer bir yöntemdir¹¹.

Kaynaklar

1. 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
2. Kroumpouzou G, Cohen LM: Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-1092.
3. Shornick JK: Pregnancy dermatoses. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaro JM, ve ark. New York, Mosby, 2003;425-432.
4. Holmes RC, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:65-73.
5. Holmes RC, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:405-412.
6. Shornick JK: Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:172-181.
7. Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechot JF, Grangeon MC, Lorette G: Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994;130:734-9.
8. Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM: A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999;141:71-81.
9. Cohen LM, Kroumpouzou G: Pruritic dermatoses of pregnancy: to lump or to split? *J Am Acad Dermatol* 2007;56:708-709.
10. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
11. Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy. *JDDG* 2006;9:748-759.
12. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:47-52.
13. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M: Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-211.
14. Beuers U, Pusch T: Intrahepatic cholestasis of pregnancy-a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006;43:647-649.
15. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato C S, Williamson C: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy-Specific Disorder. *J SocGynecol Investig* 2002; 9:10-14
16. Reyes H, Simon FR: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.
17. Kroumpouzou G: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new? *J EADV* 2002; 16:316-318
18. Ribalta J, Reyes H, Hernandez I, Fuentes O, Baez M, Gonzalez M, Palma J: Can a selenium deficiency affect the pathogenesis of cholestasis in pregnancy? *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:114-120.
19. Sehard GB, Atkinson SM: Pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:427-432.
20. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474
21. 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
22. 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: 890-895.
23. Al-Fares SI, Jones SV, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:197-206.
24. Al-Fouzan AW, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY: Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol* 2006; 24:109-112.
25. Shimanovich I, Brocker EB, Zillikens D: Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002 ;109:970-976.
26. Nanda A, Al-Saeed K, Dvorak R, Al-Muzairi I, Al-Sabah H, Al-Arbash M, Alsaleh QA: Clinicopathological features and HLA tissue typing in pemphigoid gestationis patients in Kuwait. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:301-306
27. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DC, Timlin D, Bhogal B: Clues to the etiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1983;109:131-13
28. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 255-259.
29. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR: Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:483-491.
30. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI: Fetal and maternal risk factors in Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978;114:552- 555.
31. Castro LA, Lundell RB, Krause PK, Gibson LE: Clinical experience in pemphigoid gestationis: report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:823-828.
32. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F, Nishikawa T, Black MM: Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 2005;141:705-710
33. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G, Döpp R, Partsch K, Bröcker EB, Giudice GJ, Zillikens D: IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol* 1999 ; 113: 140-142.
34. Matz H, Orion E, Wolf R: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP). *Clin Dermatol* 2006;24:105-108.
35. Ahmadi S, Powell FC: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 2005;46:53-58.
36. Lawley TJ, Hertz KC, Wade TR, Ackerman AB, Katz SI: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *JAMA* 1979;241: 1696-1699.
37. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM: Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2006 ;154:54-60.
38. Cohen LM, Capless EL, Kurinski PA, Maloney ME: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy and its relationship to maternal-fetal weight gain and twin pregnancy. *Arch Dermatol* 1989;125:1534-1536.
39. Pauwels C, Bucaille-Fleury L, Recanati G: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy : relationship to maternal weight gain and twin or triplet pregnancies. *Arch Dermatol* 1994;130:801-802.
40. Roger D, Vaillant L, Lorette G: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy are not related to maternal or fetal weight gain. *Arch Dermatol* 1990;126:1517.
41. Im S, Lee ES, Kim W, Song J, Kim J, Lee M, Kang WH: Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2000;15:647-654.
42. Carli P, Tarocchi S, Mello G, Fabbri P: Skin immune system activation in pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Int J Dermatol* 1994;33:884-885.
43. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S, Carosella ED: Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet* 1998;352:1898-1901.
44. Weiss R, Hull P: Familial occurrence of pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:715-717.
45. Trantner A, Ingber A, Sandbank M: Antiepidermal cell surface antibodies in a patient with pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1991;2:306-307.