

Gebeliğe Özgü Dermatozlar ve Tedavileri

Pregnancy Dermatoses and Treatments

**Esmâ İNAN YÜKSEL, Aslı TURGUT ERDEMİR, Enver TURAN,
Ümmühan KİREMİTÇİ, Mehmet Salih GÜREL**

ÖZET

Gebelik dermatozları, gebelikle ve/veya postpartum dönemle ilişkili, kaşıntılı enflamatuvar deri hastalıklarını içeren bir grup hastalıktır. Bazı dermatozlar şiddetli kaşıntı nedeni ile sadece anneyi etkilerken, diğerleri fetal distress, prematürite ve ölü doğum gibi fetal riskler taşır. Bu derlemede çeşitli gebelik dermatozları ve tedavileri tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Gebelik dermatozları; kaşıntı.

SUMMARY

The dermatoses of pregnancy represent a heterogeneous group of pruritic inflammatory skin diseases related to pregnancy and/or the postpartum period. Whereas some dermatoses are distressing only to the mother because of severe pruritus, others are associated with fetal risks, including fetal distress, prematurity and stillbirth. This review discusses the various pregnancy dermatoses and their management.

Key words: *Pregnancy dermatoses; pruritus.*

Gebeliğe Özgü Dermatozlar ve Tedavileri

Gebelik, karmaşık hormonal, immünolojik, metabolik, vasküler ve psikolojik değişiklikleriyle kadın hayatının önemli ve özel dönemlerinden biridir. Bu süreç içinde deride fizyolojik ve patolojik birçok değişiklik olur ve bu değişiklikler anne adayında ciddi anksiyeteye yol açabilir.^[1]

Plasenta tarafından human koriyonik gonadotropin (hcG), human plasental laktojen, human koryonik tirotropin, human koryonik kortikotropin üretilir. hcG artışı 1. trimesterde belirginken sonrasında plato

çizerek sabit kalır. Plasenta ve overler tarafında üretilen östrojen gebeliğin ikinci ayından itibaren dereceli olarak yükselir. Plasenta tarafından salgılanan progesteron hormonu 5. ayda pik yapar.

Gebelik süresince bazı endokrin organlarda da dramatik değişiklikler görülür. Ön hipofiz bezi boyutları iki kat artar, adrenal kortekste hipertrofi görülür, tiroid bezi fonksiyonunda artış görülür.

Deride, deri eklerinde ve damarlarda bulunan hormon reseptörleri nedeniyle deri, ektrin ve apokrin ünite, pilosebase ünite ve vasküler sistemde birçok değişiklik izlenir. Değişiklikler fetoplasental üni-

te tarafından üretilen protein ve steroid yapıdaki çeşitli hormonlara bağlı olarak meydana gelebileceği gibi hipofiz, tiroid ve adrenal bezdeki aktivite artışına bağlı da olabilmektedir.^[2,3] Bu değişiklikler başlıca üç başlık altında toplanabilir (Tablo 1).

Gebeliğe Özgü Dermatozlar

Gebelik dermatozları, yalnızca gebelik ve postpartum dönemde görülen, iyi tanımlanmış, heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Gebelikte gözlenen dermatozların terminolojisi oldukça karmaşıktır ve aynı klinik hastalık için birçok farklı isim kullanılmaktadır. Gebeliğe özgü dermatozlar, karışıklığı gidermek amacıyla birçok kez sınıflandırılmıştır. Ambros-Rudolph ve ark. 2006 yılında İngiltere ve Avusturya'da iki üniversite hastanesine başvuran 505 kaşıntılı gebe hastayı değerlendirmiş ve olgula-

rın %49,7'sinde gebelik ekzeması (GE) tespit etmişlerdir. Ayrıca, hastalarında GE, Prurigo gestasyones (GP) ve gebeliğin pruritik folikülitinin (GPF) önemli ölçüde örtüşme gösterdiğini ve atopik yatkınlık ile ilişkili olduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle üç tablonun "gebeliğin atopik erüpsiyonu" (GAE) adı altında toplanması gerektiğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak, Ambros-Rudolph ve ark. gebelik dermatozlarını Pemfigoid gestasyones (PG), gebeliğin polimorfik erüpsiyonu (GPE), gebeliğin intrahapatik kolestazı (GİK) ve GAE olarak yeniden sınıflandırmışlardır.^[2]

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

Pruritus gravidarum, Prurigo gravidarum, obstetrik kolestaz, gebeliğin tekrarlayan idiyopatik sarılığı olarak da bilinir.

Tablo 1. Gebelikte meydana gelen deri değişiklikleri

1. Fizyolojik değişiklikler

- a) Pigmentasyon değişiklikleri
 - Melasma
 - Meme başı, linea alba, dış genital organlar ve aksiller bölgede hiperpigmentasyon
 - Pigmente nevus ve çillerde artma
- b) Pilosebace unite değişiklikleri
 - Hirsutismus
 - Postpartum telogen effluvium
- c) Bağ dokusu değişiklikleri
 - Sitria gravidarum
 - Skin tag (Molluskum fibrosum gravidarum)
- d) Vasküler değişiklikler
 - Varisler
 - Spider anjiyom
 - Hemanjiyomlar
 - Palmar eritem
 - Gingivada piyojenik granülom (Granüloma gravidarum)
- d) Tırnak değişiklikleri
 - Onikoliz, kolay kırılma, transvers çizgilenme
- f) Glandüler aktivite değişiklikleri
 - Ekrin bez aktivitesinde artış
 - Apokrin bez aktivitesinde azalma
 - Sebase gland aktivitesinde artış

2. Gebeliğe özgü dermatozlar

3. Gebeliğe özgü olmayan dermatozlar

GİK, genetik yatkınlığı olan kişilerde, gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan şiddetli kaşıntı ile karakterize geri dönüşümlü kolestazdır. Diğer gebelik dermatozlarından farklı olarak kaşıntı ve kaşımaya bağlı ekskoriasyonlar eşlik eder. Fetüs için ciddi risk oluşturmaktadır. Fetal distres, erken doğum ve ölü doğum en önemli fetal komplikasyonlardır.

Avrupa'da insidansı %0,1-2,4 gebelik arasında değişmektedir. En sık Şili'de (%15) görülmektedir.^[2] Genel insidansının tahminen 1/1000–1/10000 olduğu düşünülmektedir. Hepatit C, kolelitiazis, kolelistektomi, çoğul gebelik ve anne yaşının ileri olması GİK için risk faktörüdür.

Patogenezinde safra tuzlarının eksresyonundaki bir defekt sonucunda serumda safra asitlerinin yükselmesi önemli rol oynar. Tam olarak bilinmemekle beraber hormonal, genetik, çevresel, mekanik ve muhtemelen beslenmeyle ilgili faktörlerin de etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.^[1]

Klinik bulgular hastaların %80'inde 30. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Primer deri lezyonunun izlenmediği tabloda genellikle palmoplantar bölgeden başlayıp ekstremitelere ve gövdeye yayılan şiddetli kaşıntı söz konusudur.

Kaşıntı geceleri artar. Olguların yaklaşık %10 ile 20'sinde 1-4 hafta içinde sarılık ortaya çıkabilir.

Tanı klinik bulgular ve laboratuvar değerlerine bakılarak konulur.

Serum safra asitlerinde, özellikle kolik asitte yemek sonrasında artış GİK için sensitif bir belirteçtir. Ayırıcı tanı için viral hepatitler, hepatotoksik ilaçlara maruz kalma hikayesi ve diğer kaşıntı nedenleri araştırılmalıdır.^[2]

Semptomların büyük bir kısmı doğumdan sonra günler ve haftalar içinde kaybolur, fakat takip eden hamilelik ve oral kontraseptif kullanımında tekrarlama gösterebilir.^[1]

Ursodeoksikolik asit tedavisi, sadece annedeki kaşıntıyı gidermekle kalmaz aynı zamanda fetal prognozu da düzeltir. GİK tedavisinde 10-16 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Hafif diyare dışında pek yan etkisi yoktur. Diğer ilaçlar (S-adenosil-L-metionin, deksametazon, kolestiramin) fetal prognozu değiştir-

memektedirler. Hafif olgularda lokal tedavi ve ultraviole B tedavisi kaşıntının giderilmesine faydalı olabilmektedir. Hızlı tanı, spesifik tedavi, yakın obstetrik takip ve annenin özellikle daha sonraki gebeliklerinde hastalığın tekrar edebileceği konusunda eğitilmesi gerekir.^[2]

Pemfigoid Gestasyones

Pemfigoid gestasyones, genellikle gebelikte, nadir olarak trofoblastların habis tümörlerinde ve molar gebelikte ortaya çıkan otoimmün büllöz bir hastalıktır.^[3]

PG'in görülme sıklığı 1/1700 ile 1/50.000 arasında değişmektedir. Sıklığı HLA DR3 ve HLA DR4 haplotipleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca PG hastalarında HLA-B8 oranında da artış saptanmıştır.^[4]

Patogenezde, dolaşan kompleman bağlayan Ig G antikörlerinin Ig G1 alt tipi (Herpes gestasyones faktör) büllöz pemfigoid antijeni 2'ye bağlanır. Bu etki-leşim sonucunda bazal membran bölgesinde hasar ve ayrışma ortaya çıkar.^[1]

Genellikle ikinci ya da üçüncü trimesterde (ortalama 21. gebelik haftası) görülmekle birlikte, ilk trimesterde ve erken postpartum dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli kaşıntı karakteristik özelliğidir. Lezyonlar tipik olarak önce periumbilikal alandan başlar daha sonra kalça, gövde ve ekstremitelere yayılırlar. Başlangıçta ürtikeryal eritematöz papül, plak ve eritem polimorf benzeri hedef şeklinde lezyonlar ile ortaya çıkar. Daha sonra normal deri veya ürtikeryal plakların üzerinden küçük veziküller ve büyük büller gelişir. Yüz, mukozalar ve palmo-plantar alanlar nadiren tutulur.^[5]

Gebeliğin son birkaç haftasında klinik bulgular hafiflemekle birlikte doğumda veya erken postpartum dönemde vakaların %75'inde alevlenme izlenir. Doğumdan sonra bazen yıllar sürebilen premenstrual alevlenme ve oral kontraseptif kullanımı sırasında (%25) nüks görülebilir. Anne ve bebekte mortalite artışı gösterilememekle birlikte spontan düşük bildirilmiştir. PG hastalarında, prematürite ve gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek prevalansı artmıştır.^[6]

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. BP180-NC16A ELISA tekniği, PG tanısı için oldukça yüksek oranda spesifik (%96) ve sensitiveye (%96) sahiptir. BP180 antikör düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu için klinik takipte kullanılabilir.

Dışlanması 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, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA dermatozu gibi diğer otoimmün büllöz hastalıklar gebeliğe özgü olmayan ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır.

Erken ürtikeryal lezyonlar topikal steroid ve oral antihistaminikler (klorfeniramin) ile kontrol altına alınabilir. İlik banyolar, kompres ve emolientler pruritusu azaltmada yararlı olabilir. Daha şiddetli olguların tedavisinde ilk basamak 0,3-0,5 mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon verilmesidir. Gebeliğin son haftalarına doğru prednizolon dozu giderek düşürülür, bununla birlikte postpartum dönemde şikayetlerde alevlenme olasılığı kortikosteroid dozunu bir miktar arttırmayı gerektirebilir. Dirençli vakalarda, postpartum dönemde azatiopürin, dapson, metotreksat, intravenöz immünglobulin, siklosporin, altın, siklofosfamid, pridoksin, plazmaferez ve tetrasiklin/nikotinamid steroide yardımcı ajanlar olarak PG tedavisi için bildirilen ilaçlardır.^[7]

Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu

Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları “*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy* (PUPPP)”, gebeliğin toksik eritemi, geç başlangıçlı gebelik prurigosu olarak da adlandırılır.^[1]

Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, strialarda yoğunlaşan, şiddetli kaşıntılı eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterize selim bir gebelik dermatozudur. Sıklıkla primiparlarda ve üçüncü trimesterde nadiren erken postpartum dönemde görülür ve sonraki gebeliklerde genellikle tekrarlamaz.

Görülme sıklığı yaklaşık 1/130 ile 1/300 arasında değişmektedir. Çoğul gebeliklerde (%13) daha sık görülür. Çoğul gebelik ve maternal aşırı kilo alımı ile ilişkilidir.^[1,7]

Gebeliğin polimorfik erüpsiyonunun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan görüş, abdominal duvarın aşırı gerilmesi ve bunun sonucu olarak bağ dokusunda ortaya çıkan hasarın immunolojik cevabı tetiklediğidir.^[6]

Şiddetli kaşıntının anneye verdiği sıkıntı dışında prognoz son derece iyidir. Hastalık süresi genellikle 6 haftayı aşmaz ve kendiliğinden iyileşir. Erken doğumun hastalık süresini etkilemediği düşünülmektedir. Daha sonraki hamileliklerde, oral kontraseptif kullanımı sırasında ve mensturasyon ile genellikle tekrar etmez.

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

Histopatoloji nonspesifiktir. Üst ve orta dermiste eozinofillerin de bulunduğu mikst hücreli inflamatuvar infiltrat görülür. Bu bulguları PG’nin prebüllöz 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 immünofloresan genel olarak negatif olarak saptanır.

Ayırıcı tanıda pemfigoid gestasyones, kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları, viral erüpsiyonlar, pitriazis rozea ve diğer gebelik dermatozları ile yapılmalıdır. Prebüllöz dönemde PG ile klinik ve histopatolojik özellikler (DIF hariç) benzerlik gösterir.

Topikal kortikosteroidli kremler ve nemlendiriciler olguların çoğunda şikayetlerin giderilmesini sağlar. Şiddetli olgularda kısa süreli sistemik prednizolona(40-60 mg/gün 3-4 gün süre ile) ihtiyaç duyulabilir. Oral antihistaminikler genellikle faydasızdır.^[1]

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu

GPF, GE, GP hastalarının büyük kısmının aynı zamanda atopi hikayesi taşıdığı, ekzema benzeri lezyonlarının bulunduğu ve içice geçtikleri görülmüş ve kavram karışıklığını gidermek için (GPE, PG ve GK

dışında) tüm gebelik dermatozları GAE olarak adlandırılmıştır.^[2]

Gebeliğin atopik erüpsiyonu, kendisinde veya ailesinde atopi hikayesi bulunan gebelerde ekzema benzeri veya papüler lezyonlar ile seyredir. Diğer gebelik dermatozlarından çok daha sık görülür ve daha erken (ikinci trimesterde) başlar.

Mevcut atopik dermatitin kötüleşmesinin yanı sıra, atopik kişilerde deri bulgularının ilk kez ortaya çıkması, tipik olarak gebelikte Th2 immün cevabın baskın hale gelmesi ile ilişkilidir. Gebelikte Th2 sitokinlerinin (IL-4, IL-10) sekresyonunda artma ve dominant hümmoral immünitenin karşısında yer alan hüresel immünitede azalma ve Th1 sitokinlerinde (IL-2, interferon gamma, IL-12) azalma görülür.^[8]

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. Üçte ikisinde yüz, boyun, dekolte ve ekstremitelerin fleksural yüzeylerinde yaygın ekzematöz (E-tipi GAE) lezyonlar gözlenir, hastaların 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. Cilt kuruluğu ve atopinin minör kriterlerden bir kısmı görülebilir.

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. Derinin aşırı kuru olması, atopik dermatitin minor kriterlerinin tespit edilmesi önemli bir özelliktir. Histopatolojisi nonspesifiktir ve klinik tipe göre değişir. Direkt ve indirekt immüflöresans negatiftir. Serumda total IgE seviyesi yüksek bulunur.^[1]

Deri lezyonları tedaviye hızla cevap verir ve çoğunlukla gebelik sırasında belirgin düzelme olur. Diğer gebeliklerde sıklıkla tekrar eder. Fetal risk oluşurmaz.

Üreli veya antipruritik eklenmiş nemlendirici kremlerin sürülmesi tedavinin esasını oluşturur.

Orta potent topikal steroidlerin birkaç gün kullanılması ile lezyonlar genellikle hızla iyileşir. Şiddetli olgularda sistemik steroidler ve antihistaminikler gerekli olabilir. UVB fototerapi etkili bir tedavi yöntemidir.^[1]

Pruritik gebelik foliküliti, kaşıntılı, yaygın, eritematöz folliküler papüllerle karakterizedir. Lezyonlar kolaylıkla ekskoriye olabilir. Gebeliğe spesifik bir dermatoz olduğu tartışmalıdır. PUPPP, gebelik kolestazı, gebeliğin atopik erüpsiyonu, gebelik prurigosu içerisinde değerlendirilebilmektedir.

Postpartum ilk bir ay içerisinde lezyonların kaybolması nedeniyle hormonal faktörler ağırlıklı olarak suçlanmaktadır. Erkek fetuslarda daha sık olduğuna ilişkin yayınlar vardır.

Gövde üst kısmında yerleşmiş karın, kol ve bacaklara yayılabilen eritematöz, kaşıntılı, folliküler yerleşimli papül ve püstüller. Gebeliğin 2-9. ayları arasında ortaya çıkıp postpartum dönemde haftalar içinde geriler. Histopatolojik incelemede akut bir follikülit tablosu izlenir. DİF bulguları negatiftir.

Fetal mortalite ve morbidite üzerine etkisi yoktur.

Ayırıcı tanı Pitirosporum folliküliti, diğer follikülitlerle yapılmalıdır.

Kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin etkisi sınırlıdır. %10 benzoil peroksit ve %1 hidrokortizon karışımı etkilidir.^[9]

Kaynaklar

1. Păunescu MM, Feier V, Păunescu M, et al. Dermatoses of pregnancy. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2008;17:4-11.
2. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. 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.
3. Shornick JK. Dermatoses of pregnancy. Semin Cutan Med Surg 1998;17:172-81.
4. Al-Fares, Jones SV, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a fe-appraisal. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;15:197-206.
5. Black MM. Dermatoses of pregnancy: new develop-

- ments. *J Dermatol* 2001;28:635-7.
6. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:255-9.
 7. Kroumpouzos G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-92.
 8. García-González E, Ahued-Ahued R, Arroyo E, et al. Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int J Dermatol* 1999;38:721-9.
 9. Kroumpouzos G, Cohen LM. Pruritic folliculitis of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:132-4.