



ARAŞTIRMAMAKALESİ/ORIGINALRESEARCH

DOI: 10.5505/ktd.2023.36937

KocaeliMedJ2023;12(1):51-60

Multipl Sklerozu Olan Gebelerde; Gebelik Öncesi ve Sonrası İlaç Kullanımı, Klinik Progresyon, Relaps ve Obstetrik Sonuçlar

In Pregnant Women with Multiple Sclerosis; Medication Use Before and After Pregnancy, Clinical Progression, Relapse and Obstetric Outcomes

 Filiz Manga Günaydın¹  Funda Demirel²

1 Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Kocaeli, Türkiye

2 Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Kocaeli, Türkiye

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada; Multipl skleroz (MS)'lu gebelerde kullanılan ilaçların gebelik öncesi kullanımı ve kesilmesi ile relaps oluşumu; gebelik de, yenidoğan döneminde ve annedeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma bir eğitim ve araştırma hastanesi nöroloji ve kadın doğum kliniklerinde yapılan hasta verilerinden elde edilen retrospektif bir çalışmadır. Hasta grubu olarak 2012- 2021 yılları arasında nöroloji ve kadın doğum kliniklerine başvuru yapan doğum yapmış 31 MS hastası, kontrol grubu olarak doğum yapmış sağlıklı 39 gebe alınmıştır. Sosyodemografik veriler, gebelik öncesi ve sonrası İMT (İmmün Modülatör Tedavi) kullanımı, relaps, progresyon, obstetrik veriler, ek hastalıklar, hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. MS'li olan doğum yapmış gebeler perinatal ve postnatal olarak ve normal gebelerle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmada MS'li hastalarda tek gebelik oranı; sağlıklı gebelerde üç ve üzeri gebelik oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. MS'li gebelerin WBC değerlerinin daha düşük olduğu izlenmiştir. MS'li gebelerde doğumda genel anestezi oranı sağlıklı gebelere göre yüksektir. Sağlıklı gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve yoğun bakımda kalış gözlenmezken; MS'li gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve yeni doğanda yoğun bakımda kalış süresinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MS'li olan gebelerde; kullanılan ilacın kesilmesine bağlı olarak geliştiği düşünülen; gebelik ve gebelik sonrası dönemde geçirilen atak sayılarının istatistiksel olarak farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Atak sayıları sıklık olarak interferon 1a ve fingolimod kullanan hastalarda; diğer MS ilaçlarını kullanan gebelere göre daha belirgin olsa da istatistiksel olarak farklılık yaratmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, gebelik, İMT

ABSTRACT

INTRODUCTION: It was tried to determine the effect of the drug used before pregnancy and in relapse formation in pregnant women with multiple sclerosis (MS), on pregnancy, neonatal period and mother, its use before pregnancy and its discontinuation.

METHODS: This is a retrospective study obtained from patient data obtained from Derince Training and Research Hospital Neurology and Obstetrics clinics. As the patient group, 31 MS patients who applied to neurology and gynecology clinics between 2012-2021 and 39 healthy pregnant women who gave birth as the control group were included. Sociodemographic data, use of immunomodulatory therapy (IMT) before and after pregnancy, recurrence, progression, obstetric data, comorbidities, hemogram parameters were evaluated. Pregnant women with MS who gave birth were compared with normal pregnant women perinatally and postnatally.

RESULTS: In the study, it was determined that the rate of single pregnancy was higher in MS patients; The rate of three or more pregnancies is higher in healthy pregnancies. It was observed that leukocyte (WBC) values of pregnant women with MS were lower. The rate of application of general anesthesia at birth in pregnant women with MS is higher than in healthy pregnant women. While preterm birth, low birth weight and staying in intensive care are not observed in healthy pregnant women; Premature birth, low birth weight and duration of stay in neonatal intensive care unit were found to be significantly higher in pregnant women with MS.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It was concluded that there was no statistical difference in the number of attacks during pregnancy and postpartum in MS patients, and this might be due to discontinuation of the drug used. Although the number of attacks in patients using interferon beta 1a and fingolimod drugs is higher than in pregnant women using other MS drugs, it does not make a statistical difference.

Keywords: Multiplesclerosis, pregnancy, IMT

Kabul Tarihi: 27.03.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Filiz Manga Günaydın, Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Kocaeli, Türkiye

E-mail: filizmanga@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS),merkezi sinir sisteminde sinir hasarı ile sonuçlanan demiyelinizan ve inflamatuvar seyri olan, ataklaraya da progresif olarak seyreden bir hastalıktır(1-5).Kadınlarda multipl skleroz sıklığı erkeklerden 2-3 kat daha fazladır (6,7) ve başlangıç genellikle 20 - 40 yaşları arasında görülür (8).

MS'li hastaların çoğu, nörolojik semptomların tamamen veya kısmen iyileştiği relapsing remitting MS(RRMS) geliştirir. Birçok RRMS hastası, relapslardan bağımsız olarak özürülülüğün ilerlemesi ile sekonder progresif MS (SPMS) geliştirir(9).Klinik ilerlemeyi göstermek için kullanılan altın standart yöntem, genişletilmiş engellilik durum skoru (EDSS) ile yapılan nörolojik muayenedir (9).

MS hastaları gebelik komplikasyonları açısından sağlıklı kadınlara göre daha yüksek risk altında değildir (10). Hamilelik sırasında kısa süreli yüksek doz metilprednizolon, akut relapslar için tercih edilen tedavi şekli olup metilprednizolon yeterince etkili olmadığında plazmaferez düşünülebilir (11).

Emzirme sırasında immun modulator tedavi (İMT)'nin kullanılması ile ilgili bilgiler sınırlıdır (12). En az 2 ay tek başına emzirme önerilir, ancak bazı kadınlar postpartum MS atak geçirir (13). Anne sütü vermenin MS üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğu düşünülmektedir (13-15). Hastalık aktivitesi yüksek olan kadınlarda erken dönemde postpartum ilk 10 gün içinde İMT'lerin yeniden başlatılması önerilebilir.

Birçok çalışmada ilk trimesterde glatiramer asetat maruziyeti değerlendirildi. Herhangi bir advers risk artışı görülmedi. (15- 19).Gebelik döneminde IFN- β maruziyeti daha düşük ortalama doğum ağırlığına ,daha yüksek erken doğum oranına neden olabilir (20).Teriflunomide maruz kalan gebeliklerde düşük doğum ağırlığı daha sık görülmüştür (21). Dimetilfumarat kullanımı ile ilgili verilerde prematüre doğum, ektopik gebelik ve elektif terminasyon bildirilmiştir (22,23). Natalizumab (NTZ),ilk olarak onaylanan monoklonal antikordur. Natalizumab (NTZ) maruziyetinde, gebelerde kardiyak ,vasküler gelişim kusurları bildirilmiştir. Gebelik boyunca NTZ ile tedavi edilen yüksek düzeyde aktif MS'li kadınlarda yenidoğanda doğumda hematolojik anormallikler

ortaya çıkabilir (24). Üçüncü trimesterde NTZ kullanımına bağlı olarak; yenidoğanlarda reversibl hematolojik anormallikler rapor edilmiştir (25).

Alemtuzumaba maruz kalmış gebeliklerde düşük elektif terminasyon ve ölü doğumu içeren veriler bildirilmiştir (26).

Çalışmada farklı İMT ilaçların gebelik öncesi kullanımı ve gebelik öncesinde kesilmesi ile birlikte relaps oluşumu; bunun gebelik de, gebelik sonrası yenidoğan döneminde ve annedeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

METODLAR

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kocaeli Derince eğitim ve araştırma hastanesi nöroloji ve kadın doğum kliniklerinde yapılan hasta verilerinden elde edilen retrospektif bir çalışmadır. Hasta grubu olarak 2012- 2021 yılları arasında hem nöroloji hem de kadın doğum kliniklerine başvuru yapan doğum yapmış 31 multipl skleroz hastası; kontrol grubu olarak doğum yapmış 39 sağlıklı gebe alınmıştır.

Sistemde kayıtlı ve doğum yapmış multipl skleroz hastaları ile ek hastalığı olmayan sağlıklı gebeler hasta dosyalarından retrospektif olarak taranmıştır.

Hasta dosyalarından sosyodemografik veriler, sigara kullanımı, gebelik sayısı, kaç yıldır MS tanılı oldukları, ailede MS öyküsü, düşük sayısı, MS tanısı aldıktan sonra kullandıkları ilaçları, doğum şekli, doğum sırasında anestezi alıp almadıkları, gebelik öncesi- gebelik ve gebelik sonrası atak durumu, duyuşal bulgular, yorgunluk, depresif bulguların varlığı, bebekle ilgili erken doğum varlığı, doğum kilosu, yoğun bakımda kalış ile ilgili veriler değerlendirilmiştir.

Gebelik dönemindeki EDSS değerlendirilmiştir. Yardımsız yürüyebilme, MS olgularında yaşam kalitesini belirleyen temel faktör olarak kabul edilmektedir.

Hastaların vücut kitle indexi ölçümü için gebelik dönemindeki kilo ölçümü ve boyları değerlendirilmiştir. Vücut kitle indexi ölçümünde Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması ölçüt alınmıştır. Kilo, boyun karesine bölünmüştür (kg/m²).Hastalar bu indexe göre gruplandırılmıştır.

18,5 kg/m.'nin altında olanlar: zayıf; 18.5 – 24,9 kg/m. arasında olanlar: normal; 25 – 29,9 kg/m. arasında olanlar: fazla kilolu; 30 – 39,9

kg/m. arasında olanlar: obez;40 kg/m²'nin üzerinde olanlar: ileri derecede obez (morbid obez) olarak değerlendirilmiştir.

Hemogram parametrelerinden beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, trombosit, lenfosit nötrofil sayısına bakılmıştır. İnflamatuvar belirteç olarak lenfosit/trombosit oranı, nötrofil/trombosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı analizler, sürekli veriler için ortalama±standart sapma (SD) veya medyan (IQR) ve kategorik veriler için n (%) kullanılmıştır.Verilerin normalliğini kontrol etmek için Shapiro-Wilks testi yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Fisher's Exact testi ve Pearson ki-kare testinden faydalanılmıştır. Gruplar arasında normal olmayan ve normal dağılım gösteren sayısal verilerin analizinde sırasıyla Mann-Whitney U testi ve Student-t testi kullanılmıştır.MS'li gebelerde gebelik öncesi, sırası ve sonrasında atak durumunu incelemek için Cochran's Q testi kullanılmıştır.İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapılmıştır.0,05'ten küçük iki taraflı p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 39 sağlıklı gebe ve 31 MS hastası gebe dahil edilmiştir. Sağlıklı grubun yaş ortalaması 31,36±4,78 yıl ve hasta grubunun 33,35±5,75 yıldır. İki grubun yaş ortalamaları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p=0,117). Sağlıklı ve MS'li gebelerin vücut kitle indexi(VKİ) ortalamaları açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir(p=0,815). Her iki grubun sigara kullanım (p=0,767) ve düşük oranları (p=0,909) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hasta grubunda ailede MS öyküsü olan hasta oranı %16,1'dir. Sağlıklı gebelerde gebelik sayısı MS'li gebelere göre istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0,008). MS'li hastalarda tek gebelik oranı (%32,2 vs. %10,3) ve sağlıklı gebelerde üç ve üzeri gebelik oranı (%43,6 vs. %22,6) anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,045) (Tablo 1). Sağlıklı ve MS'li gebelerin hemoglobin (p=0,381), hematokrit (HCT) (p=0,595), trombosit (PLT) (p=0,289), nötrofil (p=0,177), lenfosit (p=0,149), lenfosit/trombosit oranı(p=0,365), nötrofil/trombosit oranı

(p=0,242) ve nötrofil/lenfosit oranı (p=0,369) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağlıklı gebelerin medyan lökosit (WBC) değeri 8,2 (IQR: 6,6-9,4) ve MS'li gebelerin 6,65 (IQR: 5,7-9,1) olup hasta grubunun WBC değerleri daha düşük olduğu izlenmiştir (p=0,048) (Tablo 2).

Hasta grubunda annede ek hastalık görülme oranı daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır (%12,9 vs. %2,6; p=0,163). İki grubun doğum şekli (p=0,436) ve doğum kilosu (p=0,117) istatistiksel olarak benzerdir. MS'li gebelerde genel anestezi oranı (%41,9) sağlıklı gebelere göre (%7,7) daha yüksektir (p=0,003). MS'li gebelerde duyuş bulgu (p=0,141) ve depresyon oranı (p=0,133) daha yüksek belirlense de anlamlı değildir. Hasta grubunda gebelikte yorgunluk oranı (%51,6) sağlıklı gruba göre (%25,6) anlamlı daha yüksektir (p=0,025). Sağlıklı gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve yoğun bakımda kalış gözlenmezken MS'li gebelerin %25,8'inde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ve %16,1'inde yoğun bakımda kalış olduğu tespit edilmiştir. MS'li gebelerde erken doğum (p=0,001), düşük doğum ağırlığı (p=0,001) ve yoğun bakımda kalış oranları (p=0,014) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

MS'li gebelerde medyan hastalık süresi 7 (IQR: 5-12) yıldır. Hastaların %76,7'si hastalıkla ilgili tedavi almıştır. Gebelik öncesi 7 hasta (%22,6) herhangi bir ilaç kullanmazken, 5 hasta (%16,1) glatiramer asetat, 4 hasta (%12,9) interferon beta 1a, 4 hasta (%12,9) interferon beta 1a+ingolimod, 4 hasta (%12,9) okrelizumab, 3 hasta (%9,7) fingolimod, 2 hasta (%6,5) interferon beta 1b, 1 hasta (%3,2) dimetil fumarat ve 1 hasta (%3,2) teriflunomid kullanmaktaydı. MS'li gebelerde medyan EDSS skoru 1 (IQR: 0,5-2,5) iken EDSS skoru 3-6,5 arası olan 6 hasta (%19,4) bulunmaktadır (Tablo 4).

Hasta grubunda gebelik öncesi atak geçiren gebe olmadığı, gebelik döneminde hastaların %12,5'inin ve gebelik sonrasında ise %15,6'sının atak geçirdiği, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,097). Gebelik döneminde medyan atak sayısı 5,5 (IQR: 4-6,5) ve gebelik sonrasında 5 (IQR: 3-5) olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 1: Hasta Karakteristikleri

Değişkenler	Sağlıklı gebe (n:39)	MS'li gebe (n:31)	p
Yaş (yıl)	31,36±4,78	33,35±5,75	0,117
VKİ (kg/m ²)	26,7±4,71	26,44±4,81	0,815
Normal kilolu	17(43,6)	12(38,7)	0,887
Fazla kilolu	13(33,3)	12(38,7)	
Obez	9(23,1)	7(22,6)	
Sigara kullanımı	10(25,6)	7(22,6)	0,767
Ailede MS öyküsü	-	5(16,1)	-
Gebelik sayısı	2(2-3)	2(1-2)	0,008
1	4(10,3) ^a	10(32,3) ^b	0,045
2	18(46,2) ^a	14(45,2) ^a	
3 ve üzeri	17(43,6) ^a	7(22,6) ^b	
Düşük durumu	8(20,5)	6(19,4)	0,909

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verildi. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearsonchi-square test, Fisher'sExact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Tablo 2: Sağlıklı ve MS'li Gebelerin Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Sağlıklı gebe (n:39)	MS'li gebe (n:31)	p
WBC	8,2(6,6-9,4)	6,65(5,7-9,1)	0,048
Hemoglobin	12,3(11,6-13,1)	12(10,5-13)	0,381
HCT	37,6(34,8-38,8)	36,6(34,3-39,1)	0,595
PLT	245,05±65,53	229,48±53,62	0,289
Nötrofil	5,5(4,2-6,3)	4,3(3,6-6,7)	0,177
Lenfosit	1,91±0,67	1,66±0,72	0,149
Lenfosit/Trombosit	0,008±0,003	0,007±0,004	0,365
Nötrofil/Trombosit	0,024(0,017-0,027)	0,019(0,013-0,034)	0,242
Nötrofil/Lenfosit	3(2,13-4,15)	3,31(2,11-4,9)	0,369

Bulgular ort±SS veya medyan (IQR) ile verildi. Student's t-test, Mann-Whitney U test.

Tablo 3: Sağlıklı ve MS'li Gebelerin Gebelik İlişkili Özellikleri

Değişkenler	Sağlıklı gebe (n:39)	MS'li gebe (n:31)	p
Annede ek hastalık	1(2,6)	4(12,9)	0,163
Doğum şekli			
Normal	20(51,3)	13(41,9)	0,436
Sezaryen	19(48,7)	18(58,1)	
Anestezi türü			
Genel	3(7,7) ^a	13(41,9) ^b	0,003
Spinal	16(41) ^a	7(22,6) ^a	
Anestezi almamış	20(51,3) ^a	11(35,5) ^a	
Doğum kilosu	3450(3350-3660)	3400(2700-3550)	0,117
Gebede duyusal bulgu	11(28,2)	14(45,2)	0,141
Gebede yorgunluk	10(25,6)	16(51,6)	0,025
Depresyon	5(12,8)	9(29)	0,133
Sağlam bebek	36(92,3)	25(80,6)	0,171
Erken doğum	0(0)	8(25,8)	0,001
Düşük doğum ağırlığı	0(0)	8(25,8)	0,001
Yoğun bakımda kalış	0(0)	5(16,1)	0,014

Bulgular medyan (IQR) veya n (%) ile verildi. Mann-Whitney U test, Pearsonchi-square test, Fisher'sExact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Tablo 4:MS'li Gebelerin Hastalık ve Gebelik İlişkili Özellikleri (n:39)

Değişkenler	MS'li gebe(n:31)
Hastalık süresi (yıl)	7(5-12)
Tedavi durumu	23(76,7)
İlaç kullanımı	
Yok	7(22,6)
İnterferon 1a	4(12,9)
İnterferon 1b	2(6,5)
İnterferon 1a+fingolimod	4(12,9)
Glatiramer asetat	5(16,1)
Fingolimod	3(9,7)
Okreluzumab	4(12,9)
Dimetilfumarat	1(3,2)
Teriflunomid	1(3,2)
EDSS	1(0,5-2,5)
2,5 ve altı	25(80,6)
3-6,5	6(19,4)

Bulgular medyan (IQR) veya n (%) ile verildi.

Tablo 5:MS’li Gebelerde Gebelik Öncesi, Gebelik dönemi ve Gebelik Sonrası Atak Durumu ve Sayısı

Değişkenler	Gebelik öncesi	Gebelik dönemi	Gebelik sonrası	p
Atak durumu	0(0)	4(12,5)	5(15,6)	0,097
Atak zamanı	-	5,5(4-6,5)	5(3-5)	-

Bulgular medyan (IQR) veya n (%) ile verildi. Cochran’s Q test.

TARTIŞMA

MS; enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, beyin ve medulla spinalis tutulumu ile prezente olabilen,ataklar halinde seyredilen yada progresif seyirli olabilen, otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır.

Yeni tanı konulan hastaların çoğu reproduktif dönemde olan kadınlardır. Bu nedenle, MS’li kadınlarda gebeliklerin araştırılması çok önemlidir. Bu çalışma; farklı İMT’lerin gebelik öncesi kullanımı, gebelik öncesinde kesilmesi ile birlikte relaps oluşumu ve bunun gebelik de, gebelik sonrası yenidoğan döneminde annedeki ve çocuktaki etkisini göstermeyi ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçlamıştır.

MS’de ailesel özellik gösteren hasta grubu da olabilmektedir. Bu çalışmada ailesinde MS öyküsü olan kişiler 1. derece akrabaları (anne, kız kardeş).Yapılan çalışmalarda ailesel MS öyküsü olan hastaların herhangi bir dereceden en az bir akrabasında aynı hastalığın ortaya çıkması ailesel MS olarak kabul edilmektedir (27,28).

Bu çalışmada sağlıklı gebelerde gebelik sayısı; MS’li gebelere göre istatistiksel olarak daha yüksekti. MS’li hastalarda tek gebelik oranı ve sağlıklı gebelerde üç ve üzeri gebelik oranı anlamlı daha yüksek belirlendi .Bu sonuçlardan MS’ li hastalarda gebelik sayısındaki anlamlı düşüklüğün nedeni olarak; bu hastaların gebe kalmayı düşündüklerinde hastalığın getirdiği fiziksel kayıplar, gebelik döneminde ilaç kullanılmamaya bağlı olarak gebelik ve sonrası dönemde atak gelişebilme olasılığı ve ilaç kullanımına bağlı olarak yeni doğanda oluşabilecek yan etkilerden dolayı hastalarda oluşan çekimsellik düşünülebilir.

Bu çalışmada hipertansiyon (HT), tiroid hastalığı, diyabetes mellitus (DM) ek hastalıklar olarak alındı. Ancak hasta grubunda annede ek hastalık görülme oranı daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır. Gebelerde MS, hashimoto ve graves hastalıkları için birliktelik

bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir(29-31). Kang ve ark. önemli ölçüde daha yüksek bir birliktelik bulmuşlardır.MS hastalarında tip 2 DM ve HT varlığı sağlıklı gebe kohortuyla karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmuştur(32). MS’ in etyolojisinde yer alan nedenlerden biride otoimmünedir. MS, gebelik, tiroid, DM birlikteliğinin bu mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülebilir(33).

Bu çalışmada iki grubun doğum şekli veyeni doğan doğum kilosu istatistiksel olarak benzerdi. MS’li gebelerde genel anestezi oranı; sağlıklı gebelere göre daha yüksekti.NMSS (The National Multiple Sclerosis Society)’in yaptığı ‘‘Özel Durumlarda Multipl Skleroz’lu Hastaya Yaklaşım Araştırması’’ sonucunda epidural veya genel anestezi ile doğum yapan kadınların atak sıklığı karşılaştırılmış; anlamlı bir fark bulunmamıştır. Spinal anestezi ile yapılan işlemler sonrasında ise hastalarda atak sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle MS’li hastalarda spinal anestezi tercih edilmemelidir (34). Confavreux C, Jalkanen A ve ark. MS hastalarında sezaryen doğuma ilişkin artmış risk saptamamışlardır (34,35). Bazı çalışmalarda (36 - 39); MS’li kadınlar arasında, MS’i olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek oranda sezaryen doğum ve erken doğum oranları bulunmuştur. Finkelsztejn ve ark. (%38.1) , Alex Fong ve ark (%41.5) artan sezaryen oranları saptadı (40).

Sağlıklı gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve yoğun bakımda kalış gözlenmezken; MS’li gebelerde erken doğum,düşük doğum ağırlığı ve yoğun bakımda kalış oranları anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı gestasyonel yaştan bağımsız olarak 2.499 g ve altı olarak tanımlanmıştır (41).Düşük doğum ağırlığı bazı çalışmalarda gebelikte kortikosteroid maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bundan dolayı kortikosteroidler klinik olarak atak tanısı konulduğunda kullanılmalı, mümkünse ilk trimestırda kullanılmamalıdır (42).

Yapılan çalışmalarda kadınların %40'ından fazlası; artan özürülük riskinden dolayı gebe kalmadan önce 12 ay içinde tedavilerine ara vermektedir (43,44).Çalışmamızda hastaların çoğunluğu gebelik öncesinde hastalıkla ilgili tedavi aldı. İlaç kullanımı olan MS'li gebelerin hepsi gebe kalmayı planlı olarak düşündüklerinde poliklinik takiplerinde doktor kontrolü altında ilaç kullanmayı bırakmıştır.

Confavreux ve arkadaşları, hamilelikte özellikle son trimestırda relaps hızının azaldığını, fakat daha sonra postpartum özellikle ilk 3 ayda relaps hızının arttığını göstermişlerdir (3,4). Çalışmalarda doğum sonrası dönemdeki relaps oranı; gebelikten önceki 12 aylık (45) ve 24 aylık (46) yıllık relaps oranı ile bağımsız bir korelasyon göstermiştir . Ek olarak, daha yüksek sayıda postnatal relaps, MS'li kadınlarda özürülüğün ilerlemesi riskini artırmıştır (45). Çalışmamızda gebelik döneminde ve gebelik sonrasında hastaların atak geçirdiği, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür .

Gebelik döneminde atak geçiren 1 hasta gebelik öncesinde glatiramer asetat, 2 hasta okrelizumab, 1 hasta interferon beta 1a kullanmaktaydı. Glatiramer asetat kullanan hasta gebelikte 3. ayda,okrelizumab kullanan 1 hasta 7. ayda, diğer bir hasta 5. ayda, interferon beta 1a kullanan hasta 6. ayda atak geçirmiştir.

Gebelik sonrası atak geçiren 1 hasta interferon beta 1b, 3 hasta interferon beta 1a ve fingolimod, 1 hasta glatiramer asetat kullanmaktaydı. İnterferon beta 1b kullanan 1 hasta doğum sonrası 3. ayda, interferon beta 1a ve fingolimod kullanan 3 hasta sıra ile doğum sonrası 3.,5., ve 8. aylarda; glatiramer asetat kullanan hasta 5. ayda atak geçirmiştir. Alman Multipl Skleroz ve Gebelik Kayıtları'ndan yakın zamanda yayınlanan verilerde, erken gebelikte glatiramer asetat maruziyeti herhangi bir olumsuz sonuca yol açmamıştır (15).

Yapılan çalışmalarda gebelikteki atak sayısındaki artış gebelik öncesi NTZ ve fingolimod almış hastalarda belirgindi. Atak sıklığındaki artışın sebebi olarak da fingolimod reboundu gösterilmiştir. Teratojenite riskinden dolayı fingolimod için arınma süresi 2 ay kadardır (47).Bununla beraber gebelik düşünen hastalarda NTZ'in gebelikte rebound etkisi

fingolimoda göre daha fazladır (47-49).Bu çalışmada fingolimod ve interferon beta 1a kullanan 3 hasta gebelik sonrası atak geçirmiştir. MS'li gebelerde atakların ciddiyetini belirleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Roulet ve arkadaşları tarafından 10 yıl süreyle takip edilen 125 MS'li gebeden elde edilen sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.Sonuçlar gebelik süresince atakların daha hafif seyrettiği, postpartum dönemde oluşan atakların ise daha ciddi seyrettiği şeklinde bildirilmiştir (50).

Hamile kadınlardaki MS'li hasta oranı çok düşüktür (36), bu nedenle MS 'li gebelerin risklerini tespit etmek için daha fazla MS'li gebeyi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada MS'i olan gebelerde; kullanılan ilacın bırakılmasına bağlı olarak geliştiği düşünülen; gebelik ve gebelik sonrası dönemde geçirilen atak sayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Atak sayıları sıklık olarak interferon beta 1a ve fingolimod kullanan hastalarda;diğer MS ilaçlarını kullanan gebelere göre belirgindir. Ancak yinede istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

SONUÇ

Hamilelik MS hastaları için çekincelerle dolu bir süreçtir. Bu süreç de hamileliğe karar vermek ve bu süreci güvenli olarak devam ettirmek için daha çok veriye ihtiyaç vardır.Bu çalışmada veriler, retrospektif olarak alınmış, olgu grubunda MS ve gebelik birlikteliği olduğu için olgu sayısı sınırlıdır. Bu çalışmanın MS atak sıklığının hamilelik döneminde son aylarda neden azaldığını, doğum sonrası yenidoğan döneminde geçici olarak neden arttığını belirlemek ve doğum sonrası erken dönemde MS tedavisine tekrar başlamamanın olası riskleri ve başlamamanın atak sıklığına etkisinin göz önünde bulundurularak tedavi stratejilerinin tekrar değerlendirilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Etik kurul onayı: SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.02.2022 tarihinde 15 numaralı protokol numarası ile onaylandı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Konsept: F.M.G Tasarım: F.M.G., Veri Toplama veya İşleme: F.M.G., F.D., Analiz veya yorumlama:

F.M.G, F.D Literatür Arama: F.M.G,
Yazan:F.M.G

Finansal Destek: Bu çalışma için sonucunu etkileyebilecek herhangi bir finansal destek olmadığını teyit ediyoruz.

Hasta Onamı: Çalışmamız retrospektif çalışmadır.

Açıklama beyanı: Tüm yazarlar makaleyi görmüş ve onaylamıştır.

KAYNAKLAR

- Houtchens M. Multiple sclerosis and pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2013;56:342–9.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovic-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. Brain J Neurol. 2004;127:1353–60.
- Buraga I, Popovici RE. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. Scientific World J. 2014;2014: 513160.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovic-Tourniair P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. pregnancy in multiplesclerosis group. N Engl J Med. 1998;339:285–91.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372:1502–17.
- Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis - a critical analysis of potential environmental factors. Autoimmune Rev. 2011; 10 (8): 495-02.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. The sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol. 2006; 5 (11): 932–36.
- Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. The Brain. 1995; 118 (1): 253–61.
- Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. Focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): difficulties in diagnosis and definition. J Neurol. 2021;268(4):1210-21.
- Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. Obstetrics and Gynecology. 2014;124(6):1157-68.
- Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: A case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. J Clin Apher. 2017;32(3):191-195.
- Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. Mult Scler Int. 2016;2016:6527458.
- Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. JAMA Neurology. 2015;72(10):1132-8.
- Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. J Neurol. 2012;259(10):2246-8.
- Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2009;66(8):958-63.
- Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. Mult Scler. 2016;22(6):810-6.
- Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(5):247-53.
- Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, da Gama PD, Grzesiuk AK, Khouri JM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3a):657-60.
- Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. J Neurol. 2011;258(3):502-3.
- Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology. 2012;79(11):1130-5
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken

- leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.*2010;62(5):1494-503.
22. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther.* 2015;4(2):93-04.
 23. Li J, Fox R, Phillip sJ, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Post-marketing Experience (P608). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2015.
 24. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S, Neau JP. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol.*2016;172(2):165-6.
 25. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, EliasHamp B, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurology.* 2014;71(7):891-5.
 26. Hutchinson M. Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Mult Scler.* 2011; 17:380–1.
 27. Steenhof M, Stenager E, Nielsen NM, Kyvik K, Möller S, Hertz JM. Familial multiple sclerosis patients have a shorter delay in diagnosis than sporadic cases. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:97-102. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.012.
 28. Steenhof M, Nielsen NM, Stenager E, Kyvik K, Möller S, Hertz JM. Distribution of disease courses in familial vs sporadic multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(3):231-7.doi: 10.1111/ane.13044.
 29. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005;2:9.
 30. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999;53:883–5.
 31. Roquer J, Escudero D, Herraiz J, Masó E, Cano F. Multiple sclerosis and Hashimoto's thyroiditis. *J Neurol.* 1987;234(1):23-4.
 32. Lu E, Zhao Y, Zhu F,vander Kop ML, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology.* 2013;80:447–52.
 33. Bennett KA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:38-47.
 34. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med.* 1998;339:285–91.
 35. 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;16:950–5.
 36. Fong A, Chau CT, Quant C, Duffy, J, Pan D, Ogunyemi DA. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):382–7.
 37. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology.* 2009;73(22):1831–36.
 - 38.Chen YH, Lin HL, Lin HC. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler.* 2009;15(5):606–12.
 39. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler.* 2009;15(9):1037–42.
 40. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and metaanalysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790–7.
 41. WHO (2008) International statistical classification of diseases and related health problems—10th revision, 2008th edn. WHO, Geneva, p. 152–54.
 42. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C,et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795–810. doi:10.1136/annrheumdis2015-208840.
 43. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Maiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77(2):145–150.

doi:10.1212/WNL.0b013e318224afc9.

44. Smith J, Leimpeter A, Albers K. Vitamin D and postpartum multiple sclerosis relapses. Poster presented at: 70th American Academy of Neurology Annual Meeting. April 21–27, 2018; Los Angeles, CA.

45. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Muiola L, et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:845–850. doi: 10.1136/jnnp-2013-306054.

46. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:739–746. doi: 10.1177/1352458513507816.

47. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, Lapucci C, Banndini F, Annovazzi P, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4(5):e377. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000377>.

48. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016 Jul 1; 73:790–794. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0826>

49. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*, 2013; 20:e109–e110. <https://doi.org/10.1111/ene.12195>

50. Roullet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, Gharbi G, Alperovitch A, Marteau R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1062-5.