



NRHB

# Multipl Sklerozda Gebelik ve Laktasyon

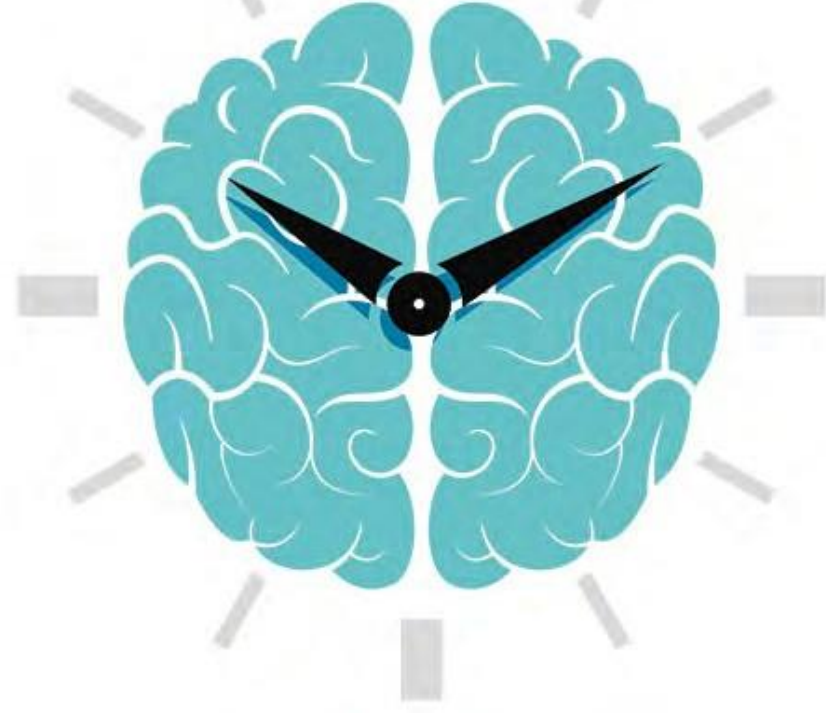
Dr. Yeşim BECKMANN  
Dr. Cihat UZUNKÖPRÜ  
Öğr. Gör. Sema GÜL

Digital Dergi için  
Lütfen Telefonunuza  
QR Kodu Okutunuz



[www.msnrhb.com](http://www.msnrhb.com)

# Multipl Sklerozda Gebelik ve Laktasyon



Dr. Yeşim BECKMANN

Dr. Cihat UZUNKÖPRÜ

Öğr. Gör. Sema GÜL



**M**ultipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkin yaşta başlayan, kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenen otoimmün bir hastalıktır. Dolayısıyla kadınlara özgü menarş, fertilitite, gebelik, gebelik sonrası dönem, laktasyon ve menopoz süreçleri hastalık seyri için özel dikkat gerektiren önemli süreçlerdir. Klinik pratikte hastalara danışmanlık verilirken hem MS hastalığının hem de kullanılan hastalık düzenleyici tedavilerin gebelikten korunma ve fertilitite üzerine etkileri anlatılmalı ve hastaların yakın ve uzak gelecek planları için belirlemeler yapılmalıdır. MS gibi kronik hastalığı olan bireylerde çocuk sahibi olma durumu biyolojik, psikolojik ve sosyolojik nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Farklı değişkenler MS'te fertilitiyi etkileyebilir. Bu değişkenlerden ilki cinsel işlev bozukluğudur ve hastaların %30- 70'inde bildirilmiştir. Hastalığın süresi ve tipine göre değişmekle birlikte, en sık tanımlanan cinsel işlev bozukluğu; libido azalması, gecikmiş orgazm, genital bölgelerde duyu kaybı ve dispareni'dir.



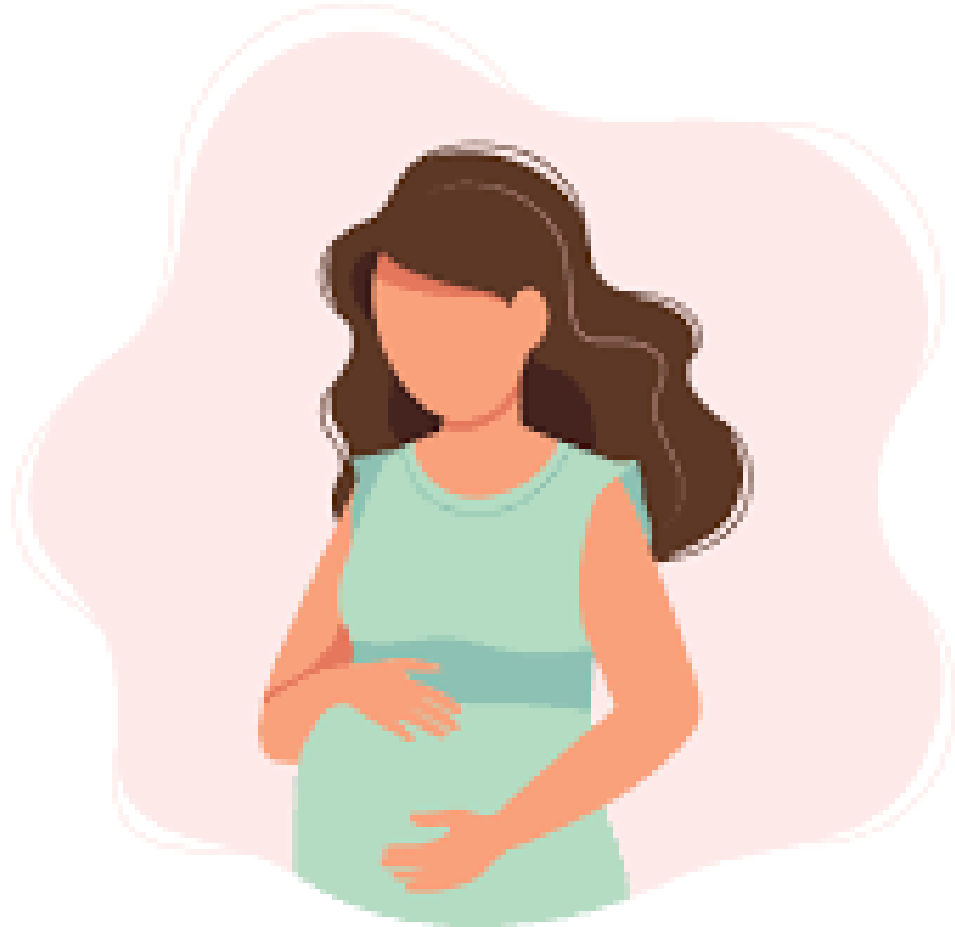
## MULTİPL SKLEROZ ve GEBELİK

**G**ebelik döneminde pek çok hormonal ve immünolojik değişiklikler olmaktadır. Gebelikte estradiol ve progesteron artışıyla birlikte bağışıklık sistemi de değişmekte ve yardımcı (helper) T hücre1 grubu (Th1) yardımcı (helper) T hücre2 (Th2) grubuna kaymaktadır. Bunun yanında gebelik süresince düzenleyici (regulator) T hücre oranında artış ve doğal öldürücü hücre oranında azalma da fetomaternal ünitenin korunması için önemlidir. Treg hücrelerin MS hastalarında gebelik ve sonrasındaki düzeyleri çalışmalarda seçilen yüzey belirteçlerine göre farklılık gösterse de baskılayıcı özellikteki Treg'lerin gebeliğin 3. Trimesterine doğru artışı ve gebelik sonrasında düşüşü atakların seyrinde etkili olabilir. Treg hücreleri dışında CD56parlak CD16- NK hücrelerin de gebelikteki hastalık aktivitesini etkileyen hücre alt gruplarından olabileceği düşünülmektedir. CD56 parlak NK hücreleri sitotoksik özellikleri düşük ancak sitokin salgılama özellikleri ile immün düzenleyici nitelikleri yüksek hücrelerdir. İlk trimesterde desiduada en yoğun immün hücre alt grubu NK hücreler ve bu hücrelerin içinde de CD56parlak CD16- NK hücrelerdir. Bu hücre alt grubu 3. trimestere kadar artış göstererek postpartum dönemde azalır ve post partum dönemde CD16+ sitotoksik NK hücrelerinin oranı artmaktadır.

## a. Gebelik Sürecindeki Atak Riski

Ön planda Th1 hücre aracılı bir hastalık olan MS'in de gebelikte seyri değişir. Birçok çalışma, klinik olarak gebelik boyunca atak riskinin azaldığını gösterilmiştir. Çok merkezli ve uzun izlemlili MS'te Gebelik (PRIMS) çalışması literatürdeki ilk kapsamlı çalışmadır. Çalışma, gebelikten en az 1 yıl önce MS tanısı almış ve bu sürede canlı doğumu olan 227 kadının izlemine içermektedir. Bu veride gebelik öncesi ortalama yıllık atak oranı 0,7 iken gebeliğin ilk trimesterinden son trimesterine doğru ortalama yıllık atak oranları sırasıyla 0,5; 0,6 ve son trimesterde 0,2 olarak saptanmıştır. Alman veri tabanına göre hastalığı tedavi altında olmayan 216 MS hastasında gebelik öncesindeki ortalama atak hızı 0,9 iken bu sayı sırasıyla bir, iki ve üçüncü trimesterlerde 0,37; 0,26 ve 0,15 olarak bildirilmiştir.

Gebelik sırasındaki atak riskinin farklı belirleyicileri de vardır. Gebelik öncesindeki hastalık aktivitesi ve gebelik öncesinde fingolimod ve natalizumab gibi kesim sonrasında alevlenmelere neden olan ilaç kullanımları gebelik sırasındaki ataklarda aktif rol oynayabilmektedir.



## b. Multipl Sklerozlu Kadınlarda Anne ve Bebek Sağlığı

MS hastalarının gebelikleri anne sağlığı açısından toplumdan çok farklı olmadığı gösterilmiştir. Kanada British Columbia'lı araştırmacılar çoğunluğu RRMS olan 432 MS hastası ve genel popülasyondan 2975 bireyin anne ve bebek sağlığı verilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada gebelik süresince MS hastalarının %8'inde hipertansiyon, %4'inde hiperglisemi saptanmışken genel popülasyonda bu oranlar sırasıyla %5 ve %8 olarak bulunmuştur. Gebeliklerin ortalama süresi her iki grupta da ortalama 39 hafta iken gebeliklerdeki yardımcı cihaz kullanılarak veya sezaryen ile gerçekleştirilen doğum oranı her iki grupta da benzerdir. Bebek sağlığı açısından bakıldığında bebeklerin 5. Dakika APGAR skorları iki grupta da benzer (ortanca 9) olarak bulunmuştur. MS'li annelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ortalama 3.423 (1.985-5.770) gram olarak izlenmiş olup genel popülasyonla benzerdir. MS'li annelerden doğan 24 bebekte (%6), genel popülasyondan seçilen grupta ise 169 (%6) bebekte konjenital anomali izlenmiş ve karşılaştırma istatistiksel açıdan benzer saptanmıştır.



MS hastalarına gebelikleri süresince düzenli obstetrik takip altında olmaları önerilmelidir. Gebelik süreci ve gebelik sonrasındaki kaygıları ile ilgili uygun danışmanlık verilmelidir. Prenatal dönemde 0,4-1,0 g/gün folik asit kullanımı, D vitamini düzeyinin istenen aralıkta tutulması ve bu amaçla 1000-2000 IU/gün D vitamini takviyesi önerilebilir. Bunun yanında sigara kullanımının kesilmesi anne ve bebek sağlığı için çok önemlidir.

### c. Gebelik Sırasındaki Atakların Tedavisi

Gebelikleri sırasında meydana gelen ataklar uygun steroid uygulaması ile tedavi edilebilir. Ancak özellikle ilk trimesterde steroid kullanımının düşük ve orofasiyal anomalileri belli oranda arttırma riski olabildiğinden, steroid kullanımı yaşamı olumsuz etkileyen ciddi ataklarla sınırlı tutulabilir. İntravenöz immünoglobulin (IVIg) konusunda çok farklı çalışmalar yapılmış olup, gerektiren özellikli hastalarda, tüm olası komplikasyonlar gözden geçirilerek gebelik sırasında uygun endikasyon ile kullanılabilceği belirtilmektedir. Ataklarda plazmaferez/immünabsorbsiyon kullanımı annenin ve fetüsün hemodinamisini değiştirebileceğinden endike durumlarda, tüm komplikasyonlar göz önüne alınarak, tecrübeli ve multidisipliner bir ekip ile uygulanmalıdır.

Gebelikte geçirilen ataklar ve gebeliğin uzun dönem hastalık gidişatı üzerine etkisi pek çok araştırmacının merak konusu olmuştur. Gebeliğin ataklar göz önünde bulundurulmadan, belirli bir EDSS'ye ulaşma süresini uzattığı önemli gözlemsel çalışmalarda belirtilmiştir.



### d. Doğum

MS hastalığı olan gebelerde doğum şekli ve doğumda anestezi seçiminin hastalık üzerine kısa ve uzun dönemli etkisi olmadığı gösterilmiştir. Doğum şekli obstetrik açıdan hangi yöntem uygun ise doğum ve neonatoloji ekibince seçilebilir. Normal doğum eylemi sırasında yorgunluk ve pelvik disfonksiyon nedeniyle indüksiyon veya yardımcı tekniklere gerek duyulabilir. Bu amaçla Kanada'da yapılan bir çalışmada MS hastalarının %25'inde indüksiyon, %39'unda ise yardımcı cihaz kullanım ihtiyacı olmuştur. Genel popülasyon ile yapılan karşılaştırmada MS'li olmanın tek başına doğumda indüksiyonu ve yardımcı teknik kullanımını arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak MS'li hastalarda genel popülasyona oranla iki yöntemin birlikte daha fazla kullanıldığı gözlenmiştir. Özellikle hastanın EDSS skorunun yüksek olması doğum indüksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.



## GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

**M**S'te hastalık düzenleyici tedavilerin (DMT) çeşitliliği 2000'li yılların başından bu yana giderek artmaktadır. Bu tedavilerin hastalık seyri ve özürlülük üzerindeki olumlu etkisi hastaların gebelik isteklerini de etkilemektedir



### GEBELİK ve EMZİRME DÖNEMİNDE TEDAVİLER

#### a. İnterferon Beta 1a – 1b (FDA Kategori B)

**M**S'te ilk kullanılan DMT olan interferon beta (IFN $\beta$ ) 1a ve 1b'nin gebelikte kullanım verileri uzun yıllardır birikmektedir. Avrupa IFN $\beta$  Gebelik Kayıt Sistemi'nden 2020 yılına dek IFN $\beta$  kullanan 948 gebede %82 oranında canlı doğum ve genel popülasyon ile benzer oranda %2,1 konjenital anomali izlenmiştir. Bu gebeliklerin %60,4'ü IFN $\beta$ 'ya yalnızca ilk trimesterde maruz kalmışken, yalnızca 8 gebe son trimestere kadar tedaviyi sürdürmüştür. Bu seride sık rastlanan konjenital anomaliler kalp defekti, konjenital kalça displazisi, üriner sistem anomalileridir. Türk Nöroloji Derneği MS Çalışma grubu önerileri gebe kalana kadar mevcut tedavinin devamı veya arınma dönemi gerekmeksizin konsepsiyon olabileceği yönündedir. Ancak yine de gebelik boyunca tedavinin devamına anne adayları ile konuşarak ve hastalık durumu da göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

#### b. Glatiramer Asetat (FDA Kategori B)

**Y**irmi yılı aşkın süredir MS tedavisinde kullanılan GA ile ilgili veriler en son 2018 yılında derlenmiştir. Bu veride sonuçları bilinen prospektif ya da retrospektif olarak toplam 5042 gebelik değerlendirilmiştir ve %2,7 gebelikte konjenital anomali saptanmıştır. Anomali saptanan gebeliklerin %75'i canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bu anomaliler içerisinde en sık izlenenler trizomi 21, kalp hastalığı, talipes ve konjenital kalça displazisi olarak belirtilmiştir. Bu veriler genel toplum verileri ile karşılaştırıldığında GA kullanan annelerin bebeklerinde artmış konjenital anomali riski olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu veriler ışığında özellikle hastalık aktivitesi yüksek MS hastalarında gebelikte GA kullanımını güvenli görmektedir. Gebelik sonrası atakların sıklığının azaltılması gibi etmenler düşünülerek GA'nın gebelikte kullanımına anne adayları ile konuşularak karar verilebilir.



#### c. Natalizumab (FDA Kategori C)

**B**ir insan monoklonal antikor olan ve  $\alpha$ 4-integrini bloke eden natalizumabın kobay ve maymunlar ile yapılan fertilité ve gebelik çalışmaları ve sonrasındaki gözlemsel çalışmalar ile gebelikte natalizumab kullanımını ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir. Natalizumabın ilk trimesterde plasentadan geçişinin olmadığı, ancak iki ve üçüncü trimesterde aktif transportla plasentaya geçişi olduğu gösterilmiştir. İnsan klinik çalışmalarından farklı dozlar ile yapılan kobay deneylerinde implantasyon ve embriyonik gelişme üzerinde olumsuz etki saptanmamıştır. Yine maymun deneylerinde gelişimsel kardiyak komplikasyonlar izlenmemiştir.

Preklinik çalışmalara gözlemsel klinik çalışmalar da eklenmektedir. Natalizumab gebelik maruz kalımı kayıt sisteminin biriken verileri 2016'da yayınlanmıştır. Bu veride MS ve Crohn hastalığı nedeniyle natalizumab kullanan ve gebelikte maruz kalımı olan 355 gebelik değerlendirilmiştir. İlk trimesterde %77,5 hasta natalizumab altında iken, yalnızca 1 hasta 3.trimestere kadar natalizumab tedavisi almıştır. Toplam %89 hastada canlı doğum gerçekleşmiştir. En sık izlenen majör veya minör konjenital anomaliler konjenital kalp anomalileri (n=10) ve kas-iskelet sistemi anomalileri (n=10) olup konjenital anomali riski normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Gebeliğin geç dönemlerine dek natalizumab'a maruz kalan bebeklerde kendi kendini sınırlayan hematolojik bozukluklar olabileceği düşünülmekle birlikte veriler sınırlıdır. Yakın zamanda yayınlanan, Birleşik Krallık MS Gebelik Kılavuzu'nda natalizumab son dozunun en son 34.haftada verilmesi ve doğum sonrası 8-12. haftada tekrar başlanması önerilmiştir.

Natalizumab kesilmesi sonrasında hastalık şiddetinde alevlenmeler olabildiğinden bu durumda olan hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle gebelik sırasında natalizumab kullanması gereken hastalarda doz araları 6-8 haftaya kadar açılabilir. Natalizumab ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski nedeniyle, bu süreçte de kan kontrollerine rutin olarak devam edilmeli ve gereğinde MRG önerilmelidir.



#### d. Fingolimod (FDA Kategori C)

Sfingozin 1-fosfat reseptörü üzerinden lenfositlerin lenf nodlarından geçişini engelleyen fingolimodun sıçanlar- da yapılan çalışmalarında, patent trunkus arteriosus başta olmak üzere farklı konjenital anomalilere yol açtığı izlenmiştir. Fingolimod küçük bir molekül olması nedeniyle plasentadan geçebilir. İsviçre teratojenite verisinde ilk trimesterde fingolimod (n=63) veya IFN $\beta$ 'ya (n=62) maruz kalımı olan gebelikler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada IFN $\beta$  grubunda konjenital malformasyon oranı %2,3 iken fingolimod kolunda %4,8 bulunmuştur. Yeterli kanıt düzeyinde olmasa da mevcut veriler ile fingolimodun gebelikte kullanımı önerilmez. Fingolimodun 6-9 gün kadar olan uzun yarı ömrü nedeni ile fingolimod kesiminden 2 ay sonraya kadar etkili kontrasepsiyon uygulamaları önerilmektedir. Plansız gebelik durumunda tedavi hemen kesilmeli ve gebelere yakın obstetrik izlem önerilmelidir.

#### e. Teriflunomid (FDA Kategori X)

Teriflunomidin sıçan ve tavşanlarla yapılan preklinik çalışmalarında plasental geçiş ve teratojenite izlenmiştir. Şu ana kadarki çalışmalarda teratojenite artışı yönünde net bir veri olmasa da gebelikte kullanımı önerilmez. Teriflunomid kesildikten sonra kanda 8 aydan 2 yıla kadar saptanabilmektedir. Bu nedenle tedavi kesildikten sonra kolestramin veya aktif kömür ile uzaklaştırma önerilmelidir.



#### f. Dimetil Fumarat (FDA Kategori C)

Dimetil fumaratın (DMF) sıçanlardaki çalışmalarında teratojen etki gösterilse de insan çalışmaları yetersizdir. 2015 yılında yayınlanan ve DMF'nin piyasaya sürüldükten sonraki gözlemsel verilerinde, 42 gebenin ilk trimester ilaç maruz kalımında malformasyonlarda belirgin artış olmadığı belirtilmiştir. Veriler artana kadar DMF'nin gebelikte kullanılması önerilmez. Plansız gebelik durumunda tedavinin kesilmesi önerilmelidir. DMF'nin yarılanma zamanı kısa olduğu için kesimden sonra konsepsiyon için belirli bir süre gerekmez. Yine de öneriler DMF kesildikten sonra 1 ay arınma süresi olması doğrultusundadır.

## g. Anti-CD20 Monoklonal Antikor Tedavileri (Okrelizumab ve Rituksimab) (FDA Kategori C)

Anti-CD20 tedavilerinin, fetal B hücre gelişimini etkileyebilme olasılıkları nedeniyle gebelikte kullanımlarına temkinli yaklaşılması gereken ilaçlardır. Kupür uyarısınca konsepsiyondan en az 6 ay öncesinde tedavi kesilmelidir. Bu tedavilerle ilgili gebelik verileri birikmektedir. Alman MS ve Gebelik Veri Bankası MS, optik nörit, nöromyelitis optika tanılarıyla takip edilen, gebeliğinin olduğu yıl içerisinde rituksimab ya da okrelizumab tedavilerini almış gebelikler (n=88) değerlendirilmiştir. Anti-CD20 tedavilerini 6 aydan kısa (n=47), 6 aydan uzun ve 6-12 ay (n=8) ve son menstrüasyondan sonra alan hastalar (n=13) ayrı gruplanmıştır. Majör konjenital anomaliler yalnızca tedavilerini son menstrüel periyondan sonra alan grupta gözlenmiştir. Bu grupta 13 hastanın 2'sinde majör konjenital anomalisi, 5'inde preterm doğum izlenmiştir. 6 aydan kısa süre önce tedavi infüzyonlarını alan grupta majör malformasyon izlenmese de 4 (%9,76) preterm doğum olmuştur. Bebek sayısı az olsa da (n=14) bebeklerin B hücre sayıları değerlendirildiğinde 4 bebeğin B hücre sayıları alt sınırdadır. Son menstrüasyondan sonra tedavi alan gruptaki annelerden doğan 1 bebeğin B hücreleri ise normalden düşük seviyede saptanmıştır. Üç bebek hastane yatışı gerektiren enfeksiyonlar nedeniyle takip edilmiştir. Anti-CD20 tedavilerini konsepsiyondan 6 aydan uzun süre önce alan gebelerde ve bebeklerinde ağır enfeksiyon izlenmediği belirtilmiştir. Sonuç olarak şimdiki verilerle, anti-CD20 tedavileri için en güvenli arınma dönemi 6 aydan uzun süre gibi görünmektedir.

Anti-CD20 tedavileri gebe ve bebeğin aşı cevabını da etkileyebilmektedir. Bebeklerin B hücre sayısı normalin altında ise canlı ve zayıflatılmış canlı aşuların B hücre sayıları normal seviyeye gelene kadar ertelenmesi önerilmektedir.

## h. Kladrinin (FDA Kategori D)

Kladrinin DNA sentezini DNA yapısına girerek etkileyen bir tedavidir. Farelerde embriyoleetal ve teratojenik etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle kladrinin kullanan kadınların her yılki tedavinin son dozundan 4 hafta sonrasına kadar hormonal kontrasepsiyona ek olarak bir bariyer yöntemi ile de korunma sağlamaları gerektiği söylenmelidir. Bu nedenle kadınların tedavi kürlerini takip eden 6 ay boyunca gebelikten kaçınmaları belirtilmelidir. Kladrinin gametogenezi de etkilemektedir. Bu nedenle kladrinin kullanan erkekler de kürleri sonrasındaki 6 ay boyunca konsepsiyondan korunmaları konusunda uyarılmalıdır. Tedavinin DNA üzerindeki etkisi nedeniyle hastalara gebelik veya doğum sırasında kan ürünü kullanılması gerekirse bu ürünlerin ışınlanmış olması önerilebilir.

## i. Alemtuzumab (FDA Kategori C)

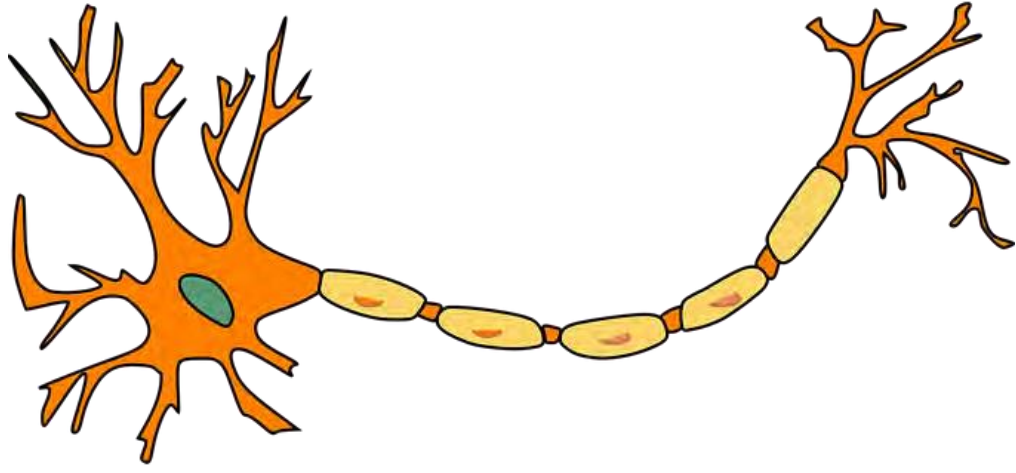
Alemtuzumabın serum konsantrasyonu tedaviyi takiben 30 gün içerisinde neredeyse sıfırlanmaktadır. Alemtuzumab tedavisini takiben 4 ay boyunca kadınların etkili kontrasepsiyon uygulaması önerilmektedir. Buna rağmen, tedavi bitiminden sonraki ilk ay içerisinde gebelik olması halinde yakın obstetrik takip önerilmelidir.

Alemtuzumaba bağlı uzun dönemde otoimmün tiroid hastalığı, trombositopenik purpura, Good Pasture sendromu gibi otoimmün hastalıklar izlenebilmektedir. Bu sistemik durumlar sırasında gebelik olması halinde neonatal tirotoksikoz gibi fetal yan etkiler açısından dikkat edilmelidir. Hastalar olası sistemik yan etkilerin atlanmaması adına gebelik olmasa da düzenli tetkik edilmelidir ve gebelik olması halinde obstetrik ekip hastanın tedavi geçmişi ve olası yan etkileri ile ilgili uyarılmalıdır. Alemtuzumab ve fludarabin kullanım öyküsü olan bir hastada, kan ürünü kullanımı sonrası ölüm ile sonuçlanan graft-versus-host hastalığı izlenmiştir. Alemtuzumab tedavisi almış hastalara mümkün olduğunca ışınlanmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Bu durum doğum ve gebelik sırasında da akılda tutulmalıdır.



## j. Semptomatik Tedaviler

**M**S hastaları hastalıkları süresince bazen kısa bazen uzun süreli semptomatik tedaviler kullanırlar. Bu tedaviler ile ilgili öneriler genel obstetrik önerilerden farklı değildir. Antidepresan tedaviler açısından gebelik sırasında psikiyatri takibi ile serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılabileceği belirtilmektedir. Analjezikler içerisinde ise parasetamol, kodein içeren preparatlar güvenli görünmektedir. Nöropatik ağrı nedeniyle sık kullanılan gabapentin ve pregabalinin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından gebelikte kullanımı önerilmez. Spastisite için kullanılan tizanidin ve baklofenin de gebelik kategorisi C olup, mümkün olduğunca bu tedavilerden kaçınılmalıdır.



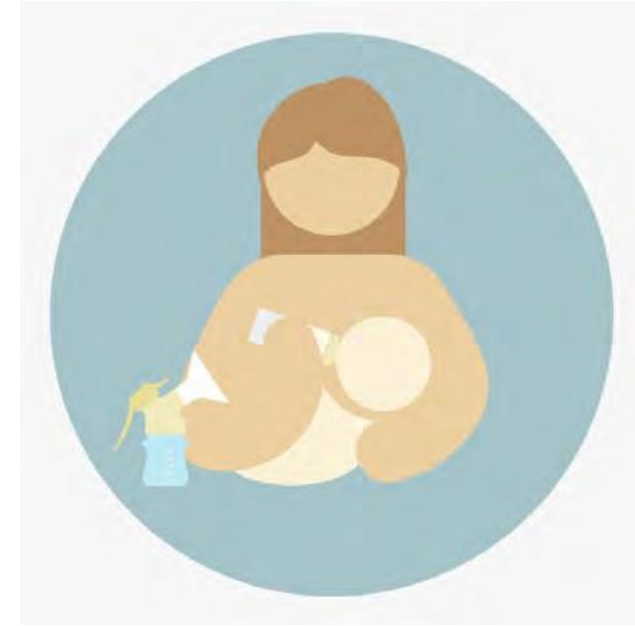
## POSTPARTUM DÖNEM

**G**ebelik hormonlarının eski düzeyine döndüğü gebelik sonrası ilk 3 ayda klinik ve radyolojik hastalık aktivitesinde artış izlenebilir. Sonrasında ise atak sıklığı gebelik sonrasındaki döneme dönmektedir. Postpartum dönemdeki artmış atak riskinin, gebelik öncesindeki yüksek atak sayısı, özürülük yüksekliği, gebelik öncesinde DMT kullanım durumu ve gebelikte geçirilen ataklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Postpartum dönemdeki atak oranlarının son dönemde değişen hastalık düzenleyici tedavilerle azaldığı bilinmektedir. PRIMIS çalışmasında gebelik sonrası atak oranı %30 iken MSBase verilerinde bu oran %14'tür. Postpartum dönemde atak riskini önlemeye yönelik yapılan birkaç küçük ölçekli çalışmada proflaktik IVIg veya IV kortikosteroid uygulamasının faydalı olabileceği belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda sonuçlar değişken ise de tek merkezli bir çalışmada gebelik ve/veya postpartum dönemde aylık IVIg tedavisi alan ve almayan gruplar atak geçirme olasılığı açısından karşılaştırılmıştır. Bu retrospektif grupta IVIg alan grupta mutlak risk azalması, almayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Ancak bu çalışmanın sonuçları sonrasında yapılan kontrollü çalışmalarda replike edilememiştir.

## LAKTASYON

**M**S hastalarında postpartum dönemde atak sıklığı yukarıda belirtildiği gibi artabilmektedir. Etkili emzirme sırasında prolaktin seviyeleri yüksek, Luteinize edici hormon (LH) düzeyleri düşük seyretmektedir. Bunlara ek olarak emzirmeye bağlı uzamış bir amenore ve over baskılanması söz konusudur. Bir meta-analiz (n= 2974 kadın) etkili emzirmenin (formula mamanın günde bir öğünden az kullanıldığı emzirme) postpartum atak sıklığı üzerinde olumlu etki yaptığını göstermiştir. Ancak bu çalışmada herhangi bir DMT kullanımı veya emzirmenin ataklar üzerindeki etkisi karşılaştırılmamıştır. Emziren annelere olası ataklar ve bu dönemde yakınmalarının artması durumunda sütlerini sağıarak uygun koşul ve süreler boyunca saklayabilecekleri önerilmektedir.

Emzirme döneminde, annenin mevcut hastalık aktivitesi acil olarak herhangi bir DMT başlamasını gerektiriyor mu ya da hangi etkinlikte bir tedavi başlanmalıdır gibi sorulara yanıt aranmaktadır. Glatiramer asetat emzirme döneminde güvenli bir seçenek olarak görünmektedir. Ancak etkinliklerinin hemen başlamaması nedeniyle, gebelikte tedavi almamış hastalarda postpartum ilk 3 aydaki ataklar üzerine etkileri sınırlıdır. Gebelik döneminde 3.trimestere kadar kullanılabileceği belirtilen natalizumabın süte az oranda geçtiği bilinmektedir. Ancak bebekteki oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle sistemik emiliminin olmayacağı yönünde bildirimler mevcuttur. Buna rağmen, natalizumab ürün bilgilerinde emzirme önerilmemektedir. Bunlar dışındaki DMT'ler emzirme sırasında önerilmez.



Laktasyon dönemindeki ataklar IV metilprednizolon ile tedavi edilebilir. Anne sütündeki metilprednizolon anne dozunun %1,45'i kadar olabilir. Ancak infüzyondan sonra 2-4 saat beklenirse anne sütündeki doz daha da düşmektedir. Ülkemizde Boz C. ve ark tarafından yapılan çalışmada infüzyondan sonraki anne sütünde 0, 1, 2, 4, 8 ve 12. saatlerdeki metilprednizolon miktarı değerlendirilmiştir. Birinci saatte anne sütündeki metilprednizolon



konsantrasyonu  $1,24 \pm 0,55 \mu\text{g/ml}$  ölçülmüştür. İkinci saatteki konsantrasyon  $0,76 \pm 0,42 \mu\text{g/ml}$  saptanmışken, 8. saatte bu değer  $0,04 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ 'ye düşmüştür. Atak sırasında uygulanan metilprednizolon uygulamasının da 5-7 gün gibi sınırlı bir süreyi içerdiği düşünülürse, özellikle infüzyon ve emzirme arasında- ki saatleri ayarlayarak güvenli bir şekilde uygulanabilir.

Gebelik ve postpartum dönemde IVIg kullanımı da güvenli bir seçenektir. Emzirme döneminde de steroid tedavisinden fayda görmeyen ataklar, etkinliği tartışmalı olsa da IVIg ile tedavi edilebilir.

Postpartum atak riski yüksek kadınlar; yüksek hastalık aktiviteli, kötü prognostik özelliklere sahip, gebelikte atak geçirmiş veya daha önce herhangi bir DMT kullanmamış hastalar olarak tanımlanabilir. Her ne kadar laktasyonun bebek sağlığı üzerine etkisi tartışılmaz olsa da anne sağlığı açısından bu özelliklere sahip kadınlarda atak ve hastalık progresyonunu önlemek adına doğum sonrası takiben en erken dönemde DMT başlanması önerilmelidir. Tedavi seçimi yapılırken de tercihen etkisi erken başlayacak tedaviler seçilmelidir.

## MULTİPL SKLEROZ ve YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ovülasyon indüksiyonu, in-vitro fertilizasyon gibi yöntemlerin tümünü içeren hormonal modülasyon gerektiren tekniklerdir. Bir kişide farklı teknikler farklı sürelerde uygulanabilir. Hipotalamo-hipofizer aksı düzenlemek ve kontrolsüz LH salınımını engellemek için farklı gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonist ve antagonistleri kullanılmaktadır. Over stimülasyonu salgılandıktan sonra farklı gonadotropinler (ön planda insan menopozal gonadotropinleri, rekombinant folikül uyarıcı hormon (rFSH) veya bunların farklı oranda kombinasyonları) ile devam edilmektedir. Sonrasında kontrollü ovülasyon için insan koryonik gonadotropin hormon (HCG) ve luteal fazı sağlamak için progesteron desteği yapılmaktadır. Ardından fertilizasyon intrauterin inseminasyon, in-vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile döllenme sağlanmaktadır. YÜT'nin MS hastalığından bağımsız farklı yan etkileri mevcuttur. Hipoöstrojenik durum, ovarian hiperstimülasyon sendromu gibi yan etkiler GnRH antagonistlerine oranla GnRH agonistleri ile daha sık olmaktadır.

MS'te infertilite oranlarının %10-20 arasında olduğu düşünülmektedir. MS'li kadınların yaklaşık %14'ünde YÜT ile gebelik sağlanmaktadır. İlerlemiş YÜT ile gelişmiş ülkelerde canlı doğum oranının %1 kadar arttığı belirtilmektedir.

İn-vitro fertilizasyon denenen ancak gebelik sağlanamayan MS hastalarında işlem sonrası ilk 3 ayda artmış klinik ve MRG aktivitesi olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir merkez, Almanya, Fransa ve Arjantin veri setlerini derleyen bir meta-analizde YÜT öncesi yıldaki atak oranları ve sonraki 3 ayı karşılaştırmıştır. Özellikle GnRH analogları kullanan olgularda YÜT sonraki 3 ayda yıllık atak oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. On iki hasta ve 22 YÜT döngüsünün incelendiği Boston serisinde yıllık atak oranlarının ortalaması YÜT öncesi 1 yılda  $0,18 \pm 0,85$  iken YÜT sonrası 3 ayda  $0,27 \pm 0,55$  ( $p = 0,58$ ) olarak saptanmıştır. Atak geçiren olguların çoğunda YÜT'ün GnRH analogu ile yapıldığı belirtilmiştir. GnRH agonistlerinin hastalık aktivitesini çeşitli enflamatuvar sitokinleri artırarak etkilediği öne sürülmektedir. Bu serilerdeki hasta sayıları kısıtlı olsa da, bu bilgiler MS hastalarını ve fertilitate ekibini yönlendirmek adına önemlidir. Genel olarak YÜT için GnRH agonistlerinden mümkün olduğunca kaçınılması ve tedavi sırasında hastaların glatiramer asetat veya IFN $\beta$  tedavilerine devam edilmesi önerilebilir.



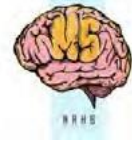
## MS'DE GEBELİK ve EGZERSİZ

**M**S hastalarının gebelik dönemlerinde yorgunluk, güçsüzlük ve üriner problemler görülebilmektedir ve bu problemler yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. O nedenle düzenli ve uzman tarafından önerilen egzersiz uygulamalarının hastaların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olabilmektedir. Düzenli aerobik egzersizler, yoga ve pilates gibi uygulamalar günlük aktivitelere olumlu katkıda bulunabilmektedir. Denge, Alt ekstremitte ve gövde egzersizlerinin düzenli yapılması yaşam kalitesini artırabilmektedir (**Denge, Alt ekstremitte ve Gövde egzersizleri**).

Özellikle üriner problemi olan hastalarda pelvik taban egzersizleri ile üriner disfonksiyonun önlenmesi sayesinde yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir (**Pelvik Taban Egzersizleri**).

Postpartum dönemde de bu egzersizlerin önerilen şekilde uygulaması sayesinde günlük yaşam aktivitelerindeki olumlu etkinin devam ettiği görülmektedir.





## DENGE EGZERSİZLERİ

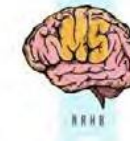
- Bu broşür denge reaksiyonlarınızı geliştirme amaçlı hazırlanmıştır.
- Hareketleri yaparken ağrı ve/veya acı benzeri bir hisle karşılaşırsanız lütfen hareketi yapmayı bırakın ve istirahat pozisyonuna geçiniz.
- Hareketleri yapmaya başlamadan önce rahat kıyafetlerinizi giymeniz önerilir.
- Isınma hareketlerini yaptıktan sonra bu hareketlere geçmeniz önerilir.
- Hareketleri yaparken sesli sayı sayınız.

### Başlangıç Pozisyonu

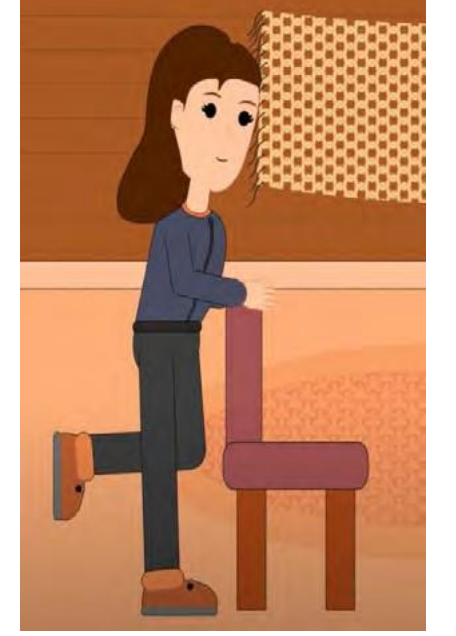
- Sandalyeden destek alarak şekildeki gibi ayakta durunuz.



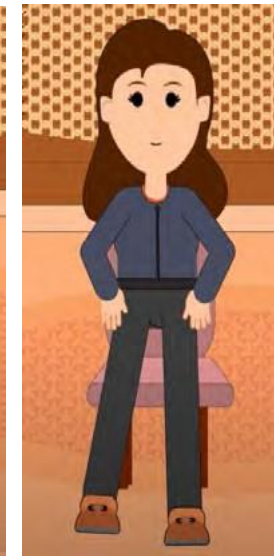
İlgili Videoyu İzlemek İçin Lütfen  
Karekodu Okutunuz



1. Sandalyeden destek alarak şekildeki gibi ayakta durunuz. Tek ayağınızı geriye doğru çekiniz 10 saniye bekleyiniz ayağınızı aşağı indiriniz. Diğer ayağınızla aynı hareketi yapınız.

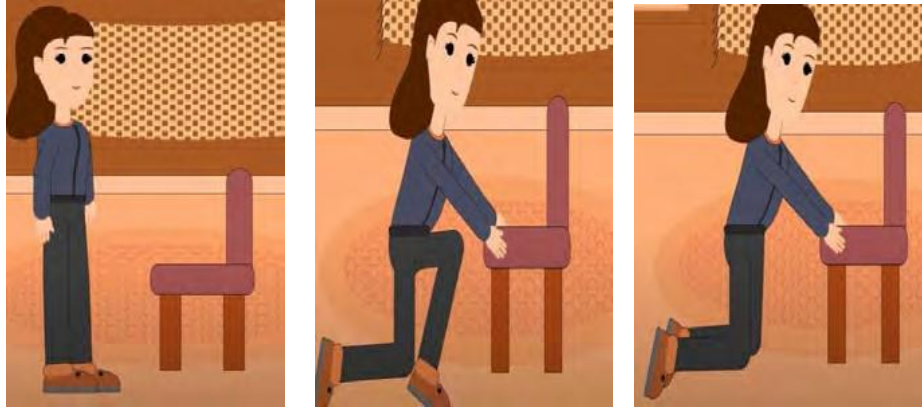


2. Ayakta durma pozisyonunda ayağınızı; öne yana arkaya uzatın ve diğer ayağınızın yanına getiriniz. Hareketi on tekrarlı yapmaya çalışınız. Aynı hareketi diğer ayağınızla yapınız.

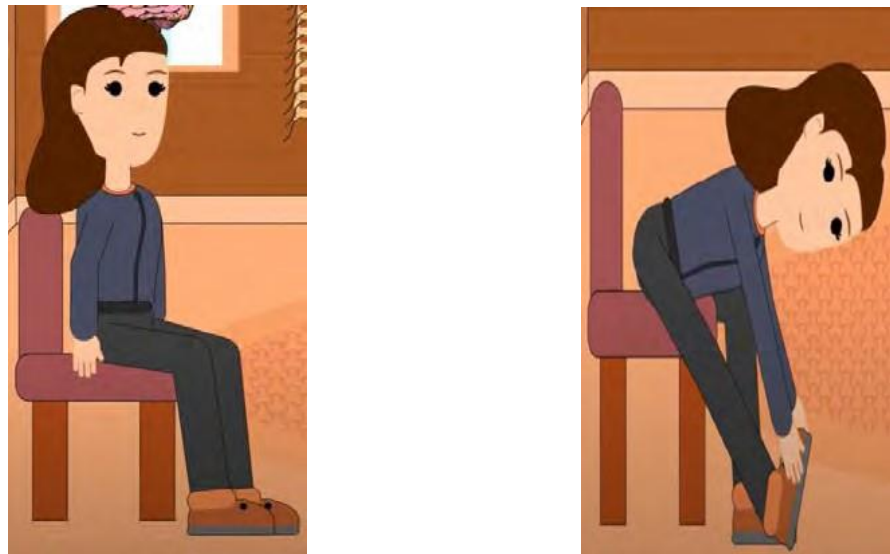




3. Sandalye karşısında ayakta durma pozisyonuna geçiniz. Hareketi yaparken, ellerinizle sandalyeden destek alabilirsiniz. Tek dizinizin üzerine çökünüz. Diğer dizinizi yanına alınız. Sonra ilk çöktüğünüz bacağınızla ayağa kalkmaya çalışınız. Aynı hareketi diğer taraf bacağınızla tekrar ediniz.



4. Oturma pozisyonuna geliniz. İki elinizle bir ayağınıza dokunup oturma pozisyonuna geçiniz. Diğer ayağınıza dokunup kalkın.





## ALT EKSTREMİTE VE GÖVDE KUVVETLENDİRME EGZERSİZLERİ

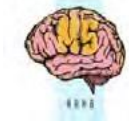
- Bu broşür bacak ve gövde kaslarınızı kuvvetlendirmek amaçlı hazırlanmıştır.
- Hareketleri yaparken ağrı ve/veya acı benzeri bir hisle karşılaşırsanız lütfen hareketi yapmayı bırakın ve istirahat pozisyonuna geçiniz.
- Hareketleri yapmaya başlamadan önce rahat kıyafetlerinizi giyinmeniz önerilir.
- Isınma hareketlerini yaptıktan sonra bu hareketlere geçmeniz önerilir.
- Hareketleri yaparken sesli sayı sayınız.

İlgili Videoyu İzlemek İçin Lütfen  
Karekodu Okutunuz



Başlangıç Pozisyonu

1. Sırtüstü yatış pozisyonuna geçiniz



2. Sırtüstü yatın, dizlerinizi bükün, ayaklarınız yere tam bassın. Bel çukurunuz ile yer arasında boşluk kalmamasına özen gösteriniz. Derin nefes alın üç saniye nefesinizi tutun ve derin nefes verin.



3. Kalça kaslarınızı ve karın kaslarınızı kasarak belinizi yukarı kaldırın. Üç saniye bekleyin ve başlangıç pozisyonuna dönün.





4. Bacağınızı, dizinizi bükerek göğsünüze çekebildiğiniz kadar çekin. Çekmekte zorluk yaşıyorsanız dizinizin altından tutarak ellerinizle destek verebilirsiniz.



6. Bir elinizi uzanabildiğiniz kadar uzak noktaya uzatın. Aynı anda diğer taraf ayağınızı uzanabildiğiniz kadar uzak noktaya uzatın.



5. Emekleme pozisyonuna geçiniz. Bacaklarınız omuz genişliğinde açık olmalıdır. Derin nefes alın, üç saniye nefesinizi tutun ve derin nefes verin.



7. Emekleme pozisyonunda bel çukurunuzu artırın ve üç saniye bekleyin. Emekleme pozisyonuna dönün. Derin nefes alın, üç saniye nefesinizi tutun ve derin nefes verin.





8. Emekleme pozisyonunda sırtınızı kamburlaştırın. Üç saniye bekleyin. Emekleme pozisyonuna dönün. Derin nefes alın, üç saniye nefesinizi tutun ve derin nefes verin.



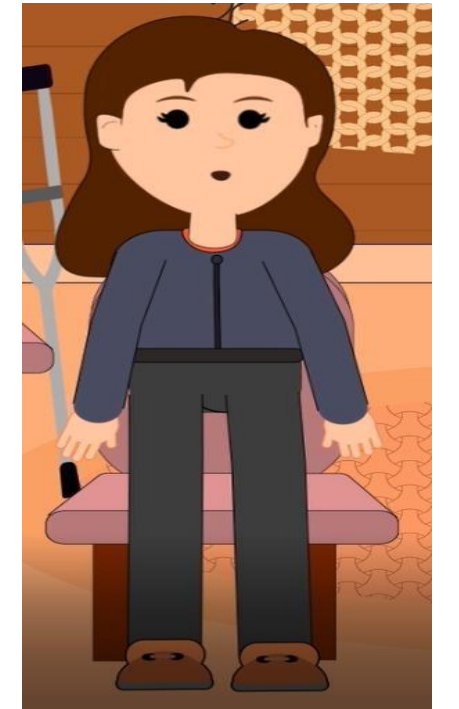
9. Arkanızda veya yanınızda bir destek noktası olacak şekilde ayakta durma pozisyonuna geçiniz. Ayakta durma pozisyonunda derin nefes alın ve üç saniye nefesinizi tutun. Ardından derin nefes verin.



10. Bir bacağınızı yana doğru açınız ve üç saniye bekleyiniz. Ayakta durma pozisyonuna geri dönünüz. Ardından diğer bacağınızı yana doğru açınız ve üç saniye bekleyiniz. Ayakta durma pozisyonuna geri dönünüz.



11. Oturur pozisyondan ayağa kalkma pozisyonuna gelip üç saniye bekleyiniz. Ardından oturma pozisyonuna geri dönünüz.

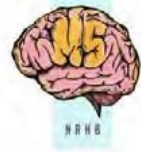




12. Bir ayağınızı öne alarak ağırlığınızı öndeki bacağa aktarınız. Üç saniye bekleyiniz. Ayakta durma pozisyonuna geri dönünüz. Daha sonra diğer ayağınızı öne alarak ağırlığınızı öndeki bacağa aktarınız. Üç saniye bekleyiniz ve tekrar ayakta durma pozisyonuna dönünüz.







## PELVİK TABAN EGZERSİZLERİ

- Bu broşür pelvik taban egzersizlerini içermektedir.
- Hareketleri yaparken ağrı ve/veya acı benzeri bir hisle karşılaşırsanız lütfen hareketi yapmayı bırakınız ve istirahat pozisyonuna geçiniz.
- Hareketleri yapmaya başlamadan önce rahat kıyafetlerinizi giymeniz önerilir.
- Hareketleri yaparken sesli sayı sayınız.

### Başlangıç Pozisyonu

İlgili Videoyu İzlemek İçin Lütfen  
Karekodu Okutunuz

- Ayakta durma pozisyonuna geçiniz.

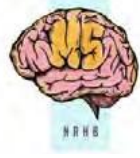


1. Ayakta durma pozisyonundayken ellerinizi uzatabildiğiniz en üst noktaya uzatınız. Aynı zamanda parmak uçlarına kalkmaya çalışınız. Son noktada on saniye bekleyiniz ve başlangıç pozisyonuna geri dönünüz.



2. Silindir şeklinde bir eşyayı başınızın üstüne kaldırmız. Ayaklarınızı omuz genişliğinde açınız. Vücudunuzu yana doğru eğebildiğiniz kadar eğiniz. Son noktada on saniye bekleyiniz. Her iki tarafa da hareketi tekrarlayınız.





3. Ellerinizi başınızın üzerine doğru kaldırırken çömelme pozisyonuna geliniz. Dizlerinizin ayaklarınızı geçmemesine dikkat ediniz. Son noktada bekleyebildiğiniz kadar bekleyiniz. Başlangıç pozisyonuna geri dönünüz.



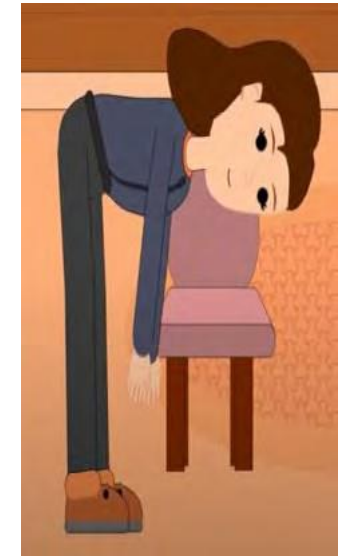
4. Ellerinizi belinize koyunuz. Belinizi öne doğru götürebildiğiniz son noktaya kadar gerdiriniz. Üç saniye bekleyiniz. Belinizi geriye doğru götürebildiğiniz son noktaya kadar gerdiriniz. On saniye bekleyiniz.



5. Ellerinizi öne doğru uzatırken bir ayağınızı öne uzatın. Diğer bacağınızı bükün. Son noktada on saniye bekleyiniz. Her iki tarafa da hareketi tekrarlayınız.



6. Eğilebildiğiniz son noktaya kadar öne doğru eğiliniz. On saniye bekleyin ve ardından başlangıç pozisyonuna geri dönünüz.





7. Sandalyenin önünde ayakta durma pozisyonunda durunuz, tek dizinizin üstüne gelirken diğer taraf kolunuzu yukarı kaldırın. Son noktada on saniye durunuz. Ayağa kalkınız. Aynı hareketi diğer tarafa yapınız.



8. Sırtüstü yatınız. Bir bacağınızı diz altından tutarak göğsünüze doğru çekiniz. Diğer bacak yerle temas halinde kalmalıdır. Son noktada on saniye bekleyiniz. Hareketi her iki bacağı da tekrarlayınız.

