

GEBELİKTE GÖRÜLEN DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Ertuğrul H. AYDEMİR*, Ertan YILMAZ**, Ali Haydar PARLAK**

Gebelik, hormonal, immünolojik ve psikolojik değişikliklerle insan hayatındaki en özel dönemlerden biridir. Bu özel dönemin özel hallerine en büyük organımız (ortalama 1.5 M2) olan derimiz de katılmakta ve gebe kadınların derilerinde de bazı özel değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bu değişikliklerin bazıları da, hem sağlık açısından sorun yaratabilmekte hem de psikolojik açıdan ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Gebelikte ilgili dermatozların sınıflamasında bir fikir birliği olmadığı gibi, çok farklı etyolojileri ve klinik yansımaları nedeniyle böyle bir sınıflama da zor görülmektedir. Basit ve anlaşılması kolay olması nedeniyle bu hastalıklar, gebeliğin hastalığa katkıları göz önüne alınarak üç grupta ele alınır. Birinci grup, hemen hemen her gebede görülebilecek olan "Olağan veya Fizyolojik" deri değişiklikleridir. İkinci grupta gebelikte birlikte alevlenen, seyri değişen hastalıklar bulunurken, son grup ise yalnız gebelik ve benzeri durumlarda ortaya çıkabilen "Gebelik Dermatozları" adlı özgün gruptur. Bu hastalıkları değerlendirirken unutulmaması gereken en önemli nokta ise gebelik dışı olarak görülebilen her hastalığın gebelikte de görülebileceği ve ayırıcı tanıda muhakkak göz önünde bulundurulmaları gerektiğidir.

GEBELİĞİN FİZYOLOJİK DERİ DEĞİŞİMLERİ

Gebelik süresince ortaya çıkan önemli ve karmaşık bir takım immünolojik, metabolik, endokrin ve vasküler değişiklikler gebenin derisinde fizyolojik ve patolojik bir takım süreçler başlatır. Bu değişiklikler hemen hemen her gebede belli süreçlerde ve değişik şiddet derecelerinde olmak üzere görülebilen bazı deri belirtilerine yol açabilir ki bunlara "Gebeliğin Fizyolojik Deri Değişiklikleri" adını veriyoruz. Bunlar deri, deri ekleri, mukoza, salgı bezleri, damarsal sistem ve bağ dokusunda olmak üzere değişikliklere yol açarlar.

Hormonal Değişimler

Gebelikteki endokrin değişikliklerin çoğunluğu gebenin hipofizer, tiroid ve adrenal bezlerin aktivite artışının yanında, fetoplasental birimden salınan hormonlara bağlıdır. Gebelik süresince, plasentadan, farklı düzeylerde human

koryonik gonadotropin (HKG), human somatomammoprotein, human koryonik tirotropin gibi protein hormonları ile progesteron ve östrojen, salgılanırlar. Bu hormonların düzeyleri gebeliğin durumu ve komplikasyonlar açısından tanısal öneme sahip olmakla birlikte derinin fizyolojisi, immünolojisi ve enflamatuvar yanıtı üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, primer veya sekonder olarak, gebelikte gelişen birçok fizyolojik deri değişimlerinden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle değişimler; fizyolojik deri değişiklikleri veya endokrin kökenli deri değişiklikleri olarak tanımlanmaktadırlar. Gebelikte gelişen fizyolojik deri değişiklikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Deri Değişiklikleri

a-Pigmentasyon Değişiklikleri

Gebelikte basit hiperpigmentasyon ve melazma olmak üzere iki tip pigmentasyon değişimi vardır. Pigmentasyon artışı; artmış melanosit stimulan hormon (MSH), östrojen ve progesteronun serum düzeyleriyle ilişkilidir ve gebeliklerin % 90 kadarında değişik şekil ve şiddette olmak üzere görülebilir. Bu değişim, esmer ve koyu saç rengi olanlarda açık tenli ve açık renk saçlı olanlara göre daha belirgindir. Melanosit yoğunluğunun doğal olarak fazla olduğu bölgelerde daha çok yerleşirler. Bu koyulaşmalar genellikle ilk üç ayın içinde ortaya çıkarlar. Pigmentli olan areola, meme uçları, göbek çevresi, genital, perianal ve aksiller bölge daha koyu görünüm alır (resim1). Karın duvarı orta hattındaki "linea alba" da koyulaşarak "linea nigra" ya dönüşür. Areola çevresindeki deri koyulaşması ise "sekonder areola" olarak adlandırılır. Bu pigmentasyonlar, doğumdan sonra azalır ama tamamen gebelikten önceki duruma dönemez. Efelidlerde ve sikatrislerde de ender olarak hiperpigmentasyon gelişebilmektedir.

Melazma (kloazma): Yüzde maske benzeri edinsel bir pigmentasyon ile karakterize melazma, gebelerin yaklaşık % 70'inde gelişmektedir. Melazma da basit pigmentasyonlardaki gibi genellikle koyu tenlilerde ve gebeliğin dördüncü ayından sonra ortaya çıkmaktadır. Yüzde; simetrik yer-

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

** Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

*** Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı



Resim 1:Gebelikte pigmentasyon artışı

leşimli, düzensiz ve net sınırlı bir pigmentasyon şeklindedir, yanaklar, çene, üst dudak, alın, kaş üstleri ve burun sevdiği alanlardır. Melazma; yüz ortası, malar ve mandibular yerleşimli olabilir. Aşırı melanin depolanması; %70 oranında epidermiste yerleşiktir, %10-15 civarında dermal yerleşim gösterebilir, %20 oranında da her iki düzeyde birlikte görülür. Wood ışığı muayenesi ile yerleşim yeri gösterilebilir. Epidermal yerleşimde, Wood ışığında, renkte netleşme olurken dermal olanda renkte bir farklılık görülmez. Doğumdan sonra melazma tamamen gerilemekle birlikte, hastaların yaklaşık olarak % 30'unda kalıcı olabilir. Sonraki gebeliklerde veya doğum kontrol hapı kullananlarda tekrarlayabilen bir durumdur. Ayrıca karaciğer hastalıklarında, hipertiroidizmde ve bazı kozmetik ve ilaçlara fototoksik reaksiyon şeklinde de görülebilir. Ultraviyole veya görünür ışık melazmayı şiddetlendirebilir veya kalıcı olmasına neden olabilir.

Tedaviden önce korunma kavramının benimsenmesi gerekir. Hem UV ve hem de görünür ışığı tutan ve SPF 30< güneşten koruyucular gebelikte oral kontraseptif kullanımında muhakkak kullanılmalıdır. Geniş kenarlı şapkalar da yardımcı olur. Görünür ışık ve UVA camdan geçebileceği için uzun süre cam kenarında kalınacaksa (yolculuktaki gibi) koruyucu muhakkak kullanılmalıdır. Gelişmiş bir melazmada da aynı koruma önlemleri geçerlidir, bunun yanı sıra pigmentasyon gelişimini önleyen ve soyucu etkiyle rengi azaltan tedaviler tek başlarına veya birlikte kullanılabilirler. % 0.1 retinoik asit kremleri, % 3-5 salisilik asit kremleri, C vitamini içeren ürünler, kimyasal veya lazer soymalar (peeling) kullanılabilir. Hidrokinon %2-4 en eski kullanılan renk açıcılardandır, bunun yanı sıra kojik asit, azelaik asit veya bunların birlikte kullanımları diğer alternatiflerdir.

Melanositik Nevuslar: Gebelik döneminde nevusların sayıları artabilir veya boyutlarında büyüme olabilir. Genelde gebelikte melanom riskinin arttığı düşünülse de bu konuda çok net kanıtlar yoktur.

b-Kıl Değişiklikleri

Çoğunlukla yüz, karın, pubis ve daha az olarak ekstremitelerde ve sırtta olmak üzere gebe kadınların hemen hepsinde değişik derecelerde hirsutizm görülür. Hirsutizmin gelişimi gebeliğin getirdiği hormonal değişiklikler sonucu (plasantal androjen üretimi sonucu olabilir) ortaya çıkmaktadır. Genellikle doğum sonrasındaki 6 ay içinde veya bazı gebelerde de son 3 ayda geriler.

Gebelik süresince saçlarda gürleşme ve parlak, dolgun bir görünüm ortaya çıkar ki bunun, saçlardaki uzamış anajen faza bağlı olduğu düşünülmektedir. Doğumdan sonra çok sayıda kıl telojen faza geçiş gösterir ve yaygın saç kaybı ortaya çıkar. Doğumdan 3-6 ay sonra başlayan bu dökülme genellikle 1-5 ay sürer. Yaklaşık bir yılda eski haline döner, ender olarak seyrek biçimde kalabilir.

Gebelikte erkek tipi androjenik alopesiyi andırır tarzda hafif frontoparyetal bir çekilme de görülebilir ve doğum sonrasında eski haline de dönmeyebilir. Ayrıca, bazı kadınlarda, gebeliğin ileri aylarında saç tellerinde diffüz incelme görülebilir.

c-Tırnak Değişiklikleri

Gebe kadınlarda tırnak cisminde kırılabilirlik, transvers oluklanma, distal onikoliz ve subungual hiperkeratoz gelişmektedir. Ayrıca, tırnak uzama hızı bu dönemde artmıştır. Bu tırnak değişikliklerinin patojenezi bilinmemektedir.

d-Glandüler Değişiklikler

Gebelikte genel ektrin ter bezi aktivitesinde artış olmasına karşın avuç içi ve ayak tabanında aktivite azalması vardır. Bu artış; sıklıkla gebelerde miliyarya, hiperhidroz ve dizitrotik ekzemanın daha sık gelişmesine neden olur. Ektrin bezlerdeki fonksiyon artışı tiroit aktivitesindeki artışa bağlanmaktadır.

Gebelik süresince apokrin aktivitede azalma olduğu bildirilmekteyse de eldeki veriler çelişkilidir. Önceden var olan Fox-Fordyce hastalığı ve hidradenitis süpurativanın gerilemesi, azalma yönünde kanıt olarak gösterilmektedir, doğum sonrasında yeniden alevlenebilirler.

Sebum salgı hızı gebelik boyunca artma eğilimi gösterir. Son üç aydaki sebum salgısı artışı, güçlü sebotropik uyarılarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Aynı zamanda östrojen artışının da olması sebum artışına zıt bir olay gibi görülmektedir. İkiz veya üçüz gebelerdeki sebum salgısının tekil gebelerden farklı olmaması sebotropik faktörlerin plasentadan çok, hipofizer kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Meme areolasındaki sebace glandlar gebelik süresinde genişleyerek, küçük kahverengi papüller şeklinde görülürler.

e-Bağ Dokusu Değişiklikleri

Bağ dokusunun en sık görülen değişikliği; karın, kalça, gluteal bölgeler ve memelerde gelişen stria distansiyadır. Gebe kadınların yaklaşık %90'ında, özellikle gebeliğin 6.-7. aylarında ortaya çıkar. Stria distansiya erken dönemde koyu pembe renkte, parlak atrofik şeritler şeklinde ortaya çıkar. Zamanla strialar soluk ve krem rengi, atrofik bir görünüm alırlar. Bu durum striayı daha az görünür kılar ama asla tamamen kaybolmazlar.

Strianın gerçek nedeni tam bilinmemektedir. Hormonal faktörlerle birlikte alt dokulardaki genişlemenin bağ dokusu üzerinde yarattığı gerginliğin neden olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda adrenokortikosteroidler ve östrojenin dermisin kollajen matriksinin yırtılması ve elastik liflerin zayıflamasına neden olmasının da etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Stria gelişimiyle gebelikte alınan kilo ve çocuk doğum kilosu arasında ilişki bildirilmiştir.

Erken strialarda topikal retinoik asitler etkilidirler fakat, teratojenik potansiyellerinden dolayı gebelikte yerel olarak bile kullanılmazlar. Gebelikten sonra yerel retinoik asitler, glikolik asit ve C vitamini yararlı olabilir. Bunun yanı sıra 585 nm atımlı boya lazeri de dermal elastini arttırarak etki sağlar, fakat hiçbir tedavi striaları yok edemez.

Molluskum fibrozum gravidarum olarak da tanımlanan saplı fibromlar boyun yanlarında ve aksiller bölgede ortaya çıkar, gebelikte artış gösterir ve doğum sonrasında da kaybolmazlar.

f-Vasküler Değişiklikler

Gebelikteki vasküler değişiklikler nitelik olarak hipertroidizm veya sirozdakilere benzer. Bunların hemen hepsinden östrojen düzeylerindeki artış ve artmış vaskülarite sorumlu tutulmaktadır. Hiperemi gebelik süresince fizyolojik olup vasküler proliferasyon artışı vardır.

Vazomotor instabilite nedeniyle ısı değişikliklerinde kızarma, solma ve beneklenme görülebilir.

Örümcek anjiyomlar ve palmar eritem sıklıkla birlikte gelir ve beyaz gebe kadınların 2/3'ünde ortaya çıkarlar. Koyu tenli ve zencilerde bu oran düşüktür. Örümcek anjiyomlar yüz, gövde, üst ekstremiteler ve vena kava superiorun boşalma sağladığı alanlarda görülür. Palmar eritem tenar ve hipotenar kızarıklık şeklinde gelişebilir. Bazen, yaygın kızarıklık veya benekli eritem görülebilir. Gebeliğin 2-5. ayları arasında ortaya çıkarlar ve doğumdan sonraki 3 ay içinde gerilerler.

Glomus tümörü ve hemanjiyomlar ortaya çıkabilir veya olanlar büyüyebilir. Gebelerin %5'inden fazlasında gelişen küçük hemanjiyomlar sıklıkla baş ve boyun bölgesinde görülürler. Bunların çoğu doğumdan sonra kaybolur.

Gebelerin 1/3'ünde bacaklarda ortaya çıkan varisler, büyümüş uterusun femoral ve pelvik damarlara yaptığı baskı ve vazodilatasyona neden olan hormonal değişimler sonucu, venöz basıncıdaki artışa bağlı olarak gelişir. Aynı nedenle, vulvar varikozite ve sıklıkla hemoroid de görülmektedir. Gebelerin yarısında yüz, göz kapakları, el ve ayaklarda gode bırakmayan bir ödem gözlenir. Genellikle sabah erken saatlerde belirgin olup gün içinde kaybolan bu ödem kardiyak, renal veya pre-eklamptik ödemle karışabilir. Vazomotor düzensizlik, yüzde al basması (flushing) solukluk, sıcak veya soğuk basması ve bacaklarda kutis marmorata yakınmalarına neden olur ve gebelik süresince sık görülür. Alt ekstremitelerde gebeliğin ikinci yarısında çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında purpurik lezyonlar ve peteşilere de rastlanabilir.

Piyojenik granulom gebelerin % 2'sinde görülür ve "Granuloma gravidarum" olarak da adlandırılır. Deri veya mukozaların herhangi bir yerinde olabilir ve genellikle tektir. Doğumdan sonra düzelmezse cerrahi, elektrocerrahi veya kriyocerrahi yapılır.

g-Mukoza Değişiklikleri

Gebeliğin ilk üç ayında, vestibüler damarlanma artışı ve vajina şişkinliği gelişir. Eritem ve hiperemi şeklinde ortaya çıkan bu tablo Jacquemier-Chadwick bulgusu olarak tanımlanır. Servikte damarlanma artışıyla gelişen mavimsi renk ise Goodell bulgusu olarak bilinmektedir.

Diş etlerinde farklı şiddetlerde ödem ve hiperemi gebelerin hemen hepsinde gözlenir ve sıklıkla jinjivit eşlik eder. Bu tablo, özellikle ağız hijyeni kötü olanlarda, ağrılı ve ülseratif seyir gösterebilir. Küçük travmalara bağlı yoğun kanamalar gözlenebilir. Gebeliğin son 3 ayında gelişen ve doğum sonrası gerileyen bu tablo palmar eritem ve spider anjioma benzerlik gösterir

Tablo 1. Gebelikte Görülen Fizyolojik Deri Değişiklikleri

Pigmentasyon	Hiperpigmentasyon
	Melazma
Kıl	Hirsutizm
	Postpartum telogen efluvium
	Postpartum erkek tipi alopesi
Tırnak	Subungual hiperkeratoz
	Distal onikoliz
	Transvers oluklanma
	Kırılganlık
Glandüler	Artmış ektrin fonksiyon
	Artmış sebace fonksiyon
	Azalmış apokrin fonksiyon

Bağ Dokusu

Stria

Vasküler

Hiperemi

Spider anjiyom

Palmar eritem

Hemanjiyom

Varisler

Hemoroid

Ödem

Vazomotor düzensizlik

Purpura

Mukoz membran

Jacquemier- Chadwick bulgusu

Goodell bulgusu

Jinjival hiperemi

Jinjivit

Gebelikte Değişiklik Gösteren Dermatolojiler:

Bu grupta gebeliğe spesifik olmadıkları halde, gebelikte seyir ve tavrı değiştirebilen hastalıklar vardır. Bu değişikliklerde yine östrojen artışı neden olarak düşünülür. Bu artış özellikle hücrel immünite olmak üzere nötrofillerin ve NK'ların işlevlerini bozar. Bunun sonucunda kandida enfeksiyonları, genital siğiller, bowenoid papulosis, trikomon enfeksiyonları artabilir, alevlenme gösterebilir.

Pemfigus vulgaris gebelikte şiddetlenebilir veya başlayabilir. SLE, Eritema nodozum gebelikte daha sık ortaya çıkar. Melanom, akne, atopik dermatit ve psoriasis de değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir, net bir tavrı saptanamamıştır.

Gebeliğe Özel Dermatolojiler

Gebeliğe özel dermatolojiler, yalnızca gebelik ve doğum sonrası dönemde görülen, iyi tanımlanmamış, terminolojisi oldukça karmaşık, birçok farklı isimle anılan heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Gebeliğe özel dermatolojilerin, yaygın olarak kabul gören eski sınıflamalarında, Pemfigoid (Herpes Gestasyonel (PG), Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (GPE), Gebelik Prurigosu (Prurigo Gestasyonel (GP) ve Gebeliğin Pruritik Folliküliti (GPF) gebeliğe özel dermatolojiler olarak kabul edilmiştir. Hatta İmpetigo Herpetiformis de bu grubun içerisinde yer almıştır.

1998 yılında gebelik dermatolojileri yeniden sınıflandırılmış, GPF'nin, GP den ayrı bir antite olmadığı belirtilerek, GP grubunun içine dahil etmiştir. Ayrıca Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK) ilk kez gebelik dermatolojisi sınıflamasına eklenerek, gebeliğe özel dermatolojiler, PG, GPE, GİK ve GP olarak tanımlanmıştır.

2006 yılında 505 kaşıntılı gebe hastada yapılan değerlendirmede, olguların %49.7'sinde Gebelik Egzeması (GE) saptanmıştır. Ayrıca, hastalarda GE, GP ve GPF'nin

önemli ölçüde örtüşme gösterdiği ve atopik yatkınlık ile ilişkili oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle üç tablonun "Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu" (GAE) adı altında toplanması gerektiği vurgulanmıştır. Böylece gebelik dermatolojileri son olarak PG, GPE, GİK ve GAE olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

Gebelik dermatolojileri hakkında yapılan yeni araştırmalarda elde edilen sonuçlar, geçmişte gebelik dermatolojileri tanımlanırken GİK ve atopik egzemanın göz ardı edildiğini ve bu nedenle terminoloji ve sınıflandırmalarında yanlışlıklar olduğunu düşündürmektedir. Yeni sınıflama, gebelik dermatolojilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmakla birlikte, eleştiriler de eksik olmamıştır.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

Pruritus gravidarum, Prurigo gravidarum, Obstetrik kolestaz, Gebeliğin tekrarlayan/idyopatik sarılığı adlarıyla da bilinen "Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK)", gebeliğin ikinci veya son üç ayında genetik yatkınlığa bağlı olarak ortaya çıkan şiddetli kaşıntı ile karakterize geri dönüşümlü bir kolestaz olup, gebeliğe bağlı kaşıntıların da en sık nedenidir. Ayrıca fetüs için ciddi risk oluşturan hastalık özgün gebelik hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir.

Sıklığı, coğrafik bölgelere göre çok farklılık göstermektedir. Avrupa'da insidansı %0.1-2.4 gebelik arasındadır. Genel insidansının tahminen 2.5/1000-1/10000 olduğu düşünülmektedir. Hepatit C, kolelityazis, kolesistektomi, çoğul gebelik ve anne yaşının ileri olması GİK için risk faktörüdür.

Etyoloji: Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu ve hormonal, genetik, çevresel, mekanik ve muhtemelen beslenmeyle ilgili faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik yatkınlık: GİK olgularında %50'ye varan ailesel geçiş bulunur. Bazı kolestaz genlerinde (MDR3 [ABCB4], ABCB11 [BSEP] ve ATP8B1 [FIC1]) mutasyonu bulunmuştur.

Hormonal faktörler: Gebeliğin son üç ayında, östrojen seviyesi yüksek olan çoğul gebeliklerde 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 duyarlılığın da olduğu düşünülmektedir. GİK hastalarının çoğunda kolestaza neden oldukları gösterilen bazı östrojen (Estradiol-17-β-D-glucuronide, estradiol-17-β-D-glucuronide) ve progesteron (sülfatlanmış progesteron) metabolitleri artmıştır. Bunların indüklemesi ve kan dolaşımından safra asitlerini metabolize

eden ve salgılayan 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. Fetal komplikasyonların patojenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte, annedeki toksik safra asitlerinin fetal dolaşıma geçmesi ile fetüste zararlı etkilerin ortaya çıktığı ve kardiyak depresyon ve plasental anoksiye bağlı olarak geliştikleri düşünülmektedir.

Çevresel faktörler: Sıklığı mevsimsel ve coğrafik değişiklikler gösterir. İnsektisitler, diyetdeki bazı yağlar ve selenyum eksikliği çevresel faktörler olarak ileri sürülmekle beraber etyolojideki rolleri doğrulanmamıştır.

Klinik: GİK, olguların %80'inde 30. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu tabloda primer deri lezyonu yoktur, genellikle palmoplanter bölgeden başlayıp ekstremitelere ve gövdeye yayılan ve geceleri artan şiddetli bir kaşıntı söz konusudur, karın, kalça tutulumu sıktır. Deri lezyonları kaşıma sonucunda ortaya çıkar ve kaşıntı geceleri daha fazladır. En çok ekskoriyasyon izleri göze çarpar, kronikleşince likenifikasyon gelişir. Olguların yaklaşık %10 ile 20'sinde 1-4 hafta içinde sarılık ortaya çıkabilir. 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.

Tanı: Klinik bulgular ve serum laboratuvar değerlerine bakılarak konulur. Serum safra asitlerinde, özellikle kolik asitte yemek sonrasında artış GİK için duyarlı bir belirteçtir. GİK ayırıcı tanısında viral hepatitler, hepatotoksik ilaçlar ve diğer kaşıntı nedenleri araştırılmalıdır.

Laboratuvar bulguları: Gebelikte serum total safra tuzu değerlerinin $>10\mu\text{mol/L}$ olması patolojik sayılır ve GİK tanısını destekleyen bir bulgudur. Alkalen fosfataz yüksekliği dışında, diğer karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Bazen GGT yüksek olabilir ve olguların %10-20 sinde hafif ve orta dereceli hiperbilirubinemi (2-5mg/dl) izlenebilir.

Histopatoloji: Deri biyopsisinde bulgular spesifik değildir. **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. Diğer gebeliklerde veya oral kontraseptif kullanıldığında hastalık genellikle tekrarlar. Sarılıkla birlikte 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 artmıştır.

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

Tedavi: Ürsodeoksikolik asit tedavisi sadece annedeki kaşıntıyı gidermekle kalmayıp fetal prognozu da düzeltmektedir. GİK tedavisinde 10-16 mg/kg/gün dozunda kullanılır. 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 değiştirmemektedirler. Kolestiramin yağ emilimini azalttığından K vitamini eksikliğine yol açabilmekte ve intra/postpartal kanama riski oluşturmaktadır. Hafif olgularda lokal tedavi ve UVB 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. 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, bu da özgün gebelik hastalıklarından biridir.

Epidemiyoloji: PG'in görülme sıklığı 1/1700 ile 1/150.000 gebelik arasında değişmektedir. PG sıklığı HLA DR3 ve HLA DR4 haplotipleri ile uyum göstermektedir. Ayrıca PG hastalarında HLA-B8 oranında da artış saptanmıştır. Siyah ırkta nadir görülmesinin HLA DR4 haplotipinin siyah ırkta daha az sıklıkta bulunması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Etyoloji ve patojenez: PG gebelikte ilişkili otoimmün bir hastalıktır. Gebelikte ortaya çıkan hormonal ve metabolik değişikliklerin hazırladığı zeminde, otoantikörler bazal membran zonunu (BMZ) hedef alırlar ve C3 birikmesine

yol açarlar. PG hastalarının plasentalarında çok miktarda açığa çıkan Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) sınıf II molekülleri nedeniyle plasental membran antijeni- ne karşı otoimmün cevap tetiklenir. Bu otoantikörlerin de- ride bulunan BP180 antijeni ile çapraz reaksiyona girerek immün yanıtı yol açtıkları düşünülmektedir

PG antikörleri BMZ'na bağlandıktan sonra kompleman aktivasyonu ile immünolojik reaksiyonu başlatırlar, daha sonra dermis ile epidermis arasındaki sınırdaki ayrılmaya ve bül gelişimine neden olurlar. Hastalığın etyolojisinde bir başka immünolojik mekanizma, PG hastalarının hepsinde Anti-HLA antikörlerinin pozitif olmasına dayanmaktadır. Gebelerde bulunan tek yabancı (babaya ait) HLA kaynağı ise plasentadır. Buradaki antijenlerin gebelikte immünolo- jik cevap riskini arttırdıkları ileri sürülmekle birlikte pa- tojenez tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Klinik özellikler: Genellikle (% 75) ikinci ya da üçüncü tri- mesterde (ortalama 21. gebelik haftası) görülmekle birlik- te, ilk trimesterde ve erken postpartum dönemde de orta- ya çıkabilmektedir. Şiddetli kaşıntı karakteristik özelliği- dir ve lezyonlardan günler veya haftalar önce başlayabilir. Lezyonlar tipik olarak önce göbek çevresinden başlayıp daha sonra kalça, gövde ve ekstremitelere yayılırlar. Ge- nellikle başlangıçta ürtiker benzeri eritemli papül, plak ve eritem polimorf benzeri hedef şeklinde lezyonlar ile orta- ya çıkar. Daha sonra küçük veziküller ve büyük büller nor- mal deri veya ürtikeryal plakların üzerinden gelişirler. Yüz, mukozalar (% 20) ve palmo-plantar alanlar nadiren tutulur. Hastalık ismini büllerin herpetiform görünümün- den alır, ancak tüm seyri boyunca bül görülmeyen olgular da mevcuttur.

Prognoz: PG, iyileşme ve alevlenmeler ile seyretme eğili- mindedir. Gebeliğin son birkaç haftasında klinik bulgular hafiflemekle birlikte doğumda veya erken postpartum dö- nemde vakaların %75'inde alevlenme izlenir. Hastaların çoğu doğumdan birkaç hafta ya da aylar sonra kendiliğin- den iyileşir. Doğumdan sonra bazen yıllar sürebilen pre- menstrual alevlenme ve oral kontraseptif kullanımı sıra- sında (%25) nüks görülebilir. Sonraki gebeliklerde hasta- lık tekrarlama eğiliminde olduğu gibi, daha erken başla- makta ve şiddetli seyretmektedir, fakat PG olgularının %8'inde sonraki gebeliklerde herhangi bir nüks bulgusu ortaya çıkmamaktadır.

PG hastalarında, prematürite ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek prevalansı artmıştır. Bunun nedeni plasentaya karşı gelişen otoantikörler nedeniyle hafif pla- sental yetmezlik oluşmasıdır. Anne ve bebekte mortalite artışı gösterilememekle birlikte spontan düşük bildirilmi- ştir. Yeni doğanda % 5-10 oranında eritemli papüller, vezi- kül ve büller görülebilir. Graves hastalığı, Hashimoto tiro- iditi, pernisiyöz anemi, ülseratif kolit, alopesya areata,

otoimmün trombositopeni ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla görülme sıklığı artmıştır.

Laboratuvar: Genellikle normaldir, bununla birlikte im- münglobulinler ve antitiroid antikörleri düzeyinde yüksek- lik ve periferik eozinofili görülebilir.

Histopatoloji: Erken dönemde ürtikeryal lezyondan alınan biyopside, eozinofil ekzositozu ile birlikte epidermal spon- giyoz ve dermal papiller ödem saptanır. Bül oluşmuş ise subepidermal yerleşimlidir ve dermal papilla genellikle korunmuştur. Dermiste perivasküler lenfosit, histiosit ve eozinofillerden oluşan infiltrat bulunur. Elektron mikros- kopisinde BP'den daha fazla bazal hücre nekrozu görülür.

İmmünopatoloji: DIF'de, perilezyonal deride bazal mem- bran zonu boyunca lineer şekilde C3 birikimi saptanması PG tanısı için altın standarttır. Olguların %25-30'unda ise bu bulguya IgG birikimi eşlik eder.

Tanı: Uygun klinik ve histolojik bulgular ile birlikte, pozitif DIF bulguları tanı koydurucudur. DIF yapılamayan olgular- da immünoblotting veya (ELISA) yöntemi ile anti-BP180 antikörlerinin gösterilmesi gerekir (% 96 özgün ve duyarlı), ayrıca hastaların takibinde de kullanılabilir.

Ayırıcı tanı: PG ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalık GPE'dir ve fetal ve maternal prognoz açı- sından oldukça önemlidir. Farklı klinik seyir göstermele- rine rağmen GPE ile PG'in ürtikeryal döküntüsünü ayır- mak oldukça güç olabilir. Uyuz, ilaç 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 antihistami- nikler (klorfeniramin) ile hastalık kontrol altına alınabilir. Ilık banyolar, kompres ve nemlendiriciler kaşıntıyı azalt- mada yararlı olabilir. Daha şiddetli olguların tedavisinde ilk basamak 0.3-0.5mg/kg/gün dozunda sistemik predni- zolon verilmesidir. Nadir olgularda 80mg/gün dozundan fazla prednizolona ihtiyaç duyulur. Gebeliğin son haftala- rına doğru prednizolon dozu giderek düşürülür, bununla birlikte postpartum dönemde şikayetlerde alevlenme olası- lığı, kortikosteroid dozunu bir miktar arttırmayı gerekti- rebilir.

Postpartum dönemde devam eden dirençli olgularda azoti- yopirin, dapson, metotreksat, intravenöz immünglobulin, siklosporin, altın, siklofosamid, piridoksin, plazmaferez ve tetrasiklin/nikotinamid steroide yardımcı ajanlar ola- rak PG tedavisi için bildirilen ilaçlardır. Bu ilaçlara klinik cevapta değişkenlikler gözlenmekte ve güvenilirlikleri sor- gulanmaktadır. Yüksek doz steroid gereken hastalarda lu- teinizan hormon salgılatıcı hormon analogu (LH-RH, Go-

serelin) ile kimyasal ooferektomi yaparak remisyon sağlayabilmektedir.

Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu

Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları "pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)", gebeliğin toksik eritemi adlarıyla da anılan gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu, strialarda yoğunlaşan, şiddetli kaşıntılı eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterize selim bir özgül gebelik dermatozudur. Sıklıkla primiparlarda ve gebeliğin üçüncü trimesterinde, nadiren erken postpartum dönemde görülür ve sonraki gebeliklerde genellikle tekrarlamaz.

Epidemiyoloji: En sık görülen spesifik gebelik dermatozudur. Gebe kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık 1/130 ila 1/300 arasında değişmektedir. Çoğul gebeliklerde (%13) daha sık görülür. 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.

Etyoloji ve Patojeniz:

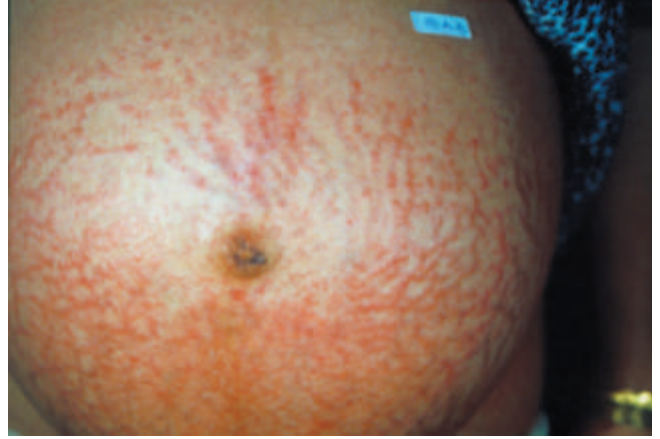
Abdominal distansiyon: GPE'un etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan görüş, abdominal duvarın aşırı gerilmesi ve bunun sonucu olarak bağ dokusunda ortaya çıkan hasarın immunolojik cevabı tetiklediğidir.

Otoimmün hipotez: GPE'in otoimmün bir hastalık olduğuna dair bulgu çok az olup bu konuda fikir birliği yoktur. **Hormonal faktörler:** Hastalığın gebeliğe özel olması ve çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi hormonal faktörlerin rolünü düşündürmektedir.

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. Çoğul gebeliklerde daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli kaşıntı ile ortaya çıkan eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterizedir. Zamanla olguların %51'inde polisiklik eritem, % 40'ında küçük veziküller, hedef şeklinde veya egzema benzeri lezyonlar görülebilmektedir. GPE karakteristik olarak (%91) alt karın ve/veya uyluklarda, striaların üzerinden veya çevresinde başlar. Döküntü birçok olguda kalça, göğüs ve kolların proksimal kısımlarına yayılır. Birleşerek anüler veya polisiklik şekiller yapabilirler. Ürtikeryal lezyonların striaların üzerinde yoğunlaşması diğer gebelik dermatozlarından ayıran en önemli özelliğidir. Periumblikal alan PG'in tersine genel-

likle korunur. Yüz ve palmoplantar alan tutulumu nadiren görülürken, mukozalar tutulmamaktadır. Şiddetli olgularda lezyonlar hızla jeneralize hal alır ve hafif deskuamasyon ile iyileşebilir (Resim 2).



Resim 2: Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu

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 iyileşir. Doğumdan sonraki 1-2 hafta içinde de tümüyle kaybolur. Daha sonraki hamileliklerde, oral kontraseptif kullanımı sırasında ve menstruasyon ile genellikle tekrar etmez

Tanı: Klinik özellikler tanı koymada en önemli bulgular olup, özel bir laboratuvar bulgusu ve hormonal değişiklik bulunmamaktadır, histopatolojisi de nonspesifiktir.

Ayırıcı Tanı: Gebeliğin polimorfik döküntüsünün ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalıklar pemfigoid gestasyon, kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları, viral erüpsiyonlar, pitriyazis 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 faydasız olup, sedatif olanlar yeğlenmelidir.

İmpetigo Herpetiformis

Eski sınıflamalarda özgül gebelik dermatozları arasında kabul edilen İmpetigo Herpetiformis günümüzde bir gebelik dermatozu gibi kabul edilmemekte ve jeneralize püstüler psoriasis gebelikte ender olarak akut ataklar yapan bir şekli olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde sınıflamadan çıkarılmış olmakla birlikte burada kısaca söz edeceğiz. Nadir görülen (yayınlanan sayı 200>), gebelikte ataklar yapan bir jeneralize püstüler psoriasis şeklindedir. Etyolojisinde



Resim 3: İmpetigo Herpetiformis

hipoparatiroidizm, hipokalsemi, hiperfosfateminin etkisi ve bunlara bağlı olarak ta hipoparatiroidizmle ilgili olabileceği düşünülmüş fakat net bir bulgu bulunamamıştır.

Genellikle gebeliğin ikinci yarısı, daha çok ta son üç ayda ortaya çıkar. Eritemli zeminde püstüllerle kendini gösterir. Simetrik yerleşen lezyonlar, merkezden periferde yayılma eğilimindedir, periferde skuamlar ve püstüller vardır. Büklüm yerlerinde vejetasyonlar görülebilir, koku sık rastlanan bir sorundur. Kaşıntı yok gibidir. Özellikle karın, kalça ve kasık çevresi olmak üzere büklüm yerlerinde çok yerleşir, sonra yayılarak ekstremiteler ve ağız çevresinde yerleşebilir. Mukozalarda da tutulma görülebilir. Lezyonlar geçerken yerlerinde pigmentasyon bırakabilir. Ateş, artralji lenfadenopati vb genel durum bozukluğu yüksek ateş vardır. Fetal ve maternal morbidite ve mortalite yüksektir (Resim 3).

Gebelikten sonra düzelir. Tekrarlayan gebeliklerde ve oral kontraseptiflerle yineler.

Tedavide 30-60 mg prednizolon kullanılır, ağır olgularda medikal abortus uygulanır.

Gebeliğin Atopik Erupsiyonu (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 adlandırılmıştır. Gebeliğin Atopik Erupsiyonu, kendisinde veya ailesinde atopi hikayesi bulunan gebelerde egzama benzeri veya papüler lezyonlar ile seyredir. Diğer gebelik dermatozlarından (Kaşıntılı gebelik dermatozlarının %30-50'sini oluş-

turur) çok daha sık görülür ve daha erken (sıklıkla ikinci trimesterde) başlar.

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.

Klinik özellikler: 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 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 yaygın küçük eritematöz papüller şeklinde olabilirler. Sıklıkla deri kuruluğu ve atopinin minör kriterlerden bir kısmı görülebilir.

Tanı: Gebeliğin Atopik Erupsiyonu tanısı konulurken, PG, GPE, GİK ve diğer kaşıntılı dermatolojik tablolar aradan çıkarılmalıdır. Bazen papüler lezyonları GPE'den ile ayırt etmek oldukça güç olmakla birlikte, lezyonların strialarda yoğunlaşmaması ve daha erken dönemde ortaya çıkması ayırıcı tanıda faydalıdır. Histopatolojisi nonspesifiktir ve klinik tipe göre değişir. Direkt ve İndirekt immüflöresans negatiftir. Serumda total IgE seviyesi yüksek bulunur.

Seyir ve prognoz: Deri lezyonları tedaviye hızla cevap verir ve çoğunlukla gebelik sırasında belirgin düzelmeye olur. Diğer gebeliklerde sıklıkla tekrar eder. Fetal risk oluşturmaz.

Tedavi: Üreli veya antipruritik eklenmiş nemlendirici kremlerin sürülmesi tedavinin esasını oluşturur. Ortagüçte yerel steroidlerin birkaç gün kullanılması ile lezyonlar genellikle hızla iyileşir. Şiddetli olgularda sistemik steroidler ve antihistaminikler gerekli olabilir. UVB ile fototerapi faydalı olabilecek diğer bir yöntemdir.

Bazı kaynaklarda özgün olmayan gebelik dermatozları arasında, bu tabloların dışında, varlığı tartışmalı olan Gebeliğin Papüler Dermatiti ve 1-2 olguyla bildirilen Otoimmün Progesteron Dermatiti ve Prurigo Anularis gibi tam oturmamış tablolardan da söz edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lawley TJ, Yancey KB. Skin Changes and Diseases in Pregnancy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Et al eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003 p.1361-6.
2. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:429-31.
3. Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:977-98.
4. Bleehen SS, Anstey AV. Disorders of Skin Colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C. eds. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 39.40.
5. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol* 1993;129:356-63.
6. Wong RC, Ellis CN. Physiologic changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:929-40.
7. Burton JL, Cunliffe WJ, Millar DG, et al. Effect of pregnancy on sebum excretion. *BMJ* 1970;ii:769-71.
8. Thomas RG, Liston WA. Clinical association of stria gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 270-271.
9. Shuster S. The cause of striae distensae. *Acta Derm Venereol* 1979;59:161-9.
10. Reygagne P, Lajour JP, Ortonne JP. Palmar and plantar erythema due to infusion of sympathomimetics in pregnant women. *Br J Dermatol* 1991;124: 210.
11. Hellreich PD. The skin changes in pregnancy. *Cutis* 1974;13:82-6.
12. Benson RC. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Los Altos (CA): Lange Medical Publ; 1982. p. 74-5.
13. Yalçın F, Eskinazi E, Soydiç M, Başımeçmez C, İşsever H, Işık G, et al. The effect of sociocultural status on periodontal conditions in pregnancy. *J Periodontol* 2002;73:178-82.
14. 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
15. Kroumpouzou G, Cohen LM: Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-1092.
16. 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.
17. 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.
18. Holmes RC, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:405-412.
19. Shornick JK: Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:172-181.
20. Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brec-hot JF, Grangeponce MC, Lorette G: Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994;130: 734-9.
21. 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.
22. Cohen LM, Kroumpouzou G: Pruritic dermatoses of pregnancy: to lump or to split? *J Am Acad Dermatol* 2007;56:708-709.
23. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
24. Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy. *JDDG* 2006;9:748-759.
25. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:47-52.
26. 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.
27. Beuers U, Pusch T: Intrahepatic cholestasis of pregnancy--a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006;43:647-649.
28. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato C S, Williamson C: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy-Specific Disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:10-14
29. Reyes H, Simon FR: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.
30. Kroumpouzou G: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new ? *J EADV* 2002; 16:316-318

31. 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.
32. Sehard GB, Atkinson SM: Pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:427-432.
33. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474
34. 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
35. 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.
36. Al-Fares SI, Jones SV, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:197-206.
37. Al-Fouzan AW, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY: Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol* 2006 ;24:109-112.
38. Shimanovich I, Brocker EB, Zillikens D: Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002 ;109:970-976.
- 39 Nanda A, Al-Saeed K, Dvorak R, Al-Muzairai 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
40. 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
41. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 255-259.
42. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR: Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:483-491.
43. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI: Fetal and maternal risk factors in Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978;114:552- 555.
44. 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.
45. 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
46. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G, Döpp R, Partscht 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.
47. Matz H, Orion E, Wolf R: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP). *Clin Dermatol* 2006;24:105-108.
48. Ahmadi S, Powell FC: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 2005;46:53-58.
49. Lawley TJ, Hertz KC, Wade TR, Ackerman AB, Katz SI: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *JAMA* 1979;241: 1696-1699.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Weiss R, Hull P: Familial occurrence of pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:715-717.
58. Tranttner 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.
59. Graham-Brown RAC. The Ages of Man and their Dermatoses. In: BurnsT, Breathnach S, Cox N, Griffith C. eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 70.11.