

10. Obstetrik-Jinekolojik Hastalıklar ve Akciğer

Prof. Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Jinekolojik ve obstetrik hastalıklar sırasında akciğerin etkilenmesi sık rastlanan bir bulgudur. Jinekolojik hastalıklar içerisinde sıklıkla akciğer sorunlarına neden olan patolojiler; polikistik over sendromu, ovaryan hiperstimülasyon sendromu, torasik endometriozis, jinekolojik malignitelerin akciğer tutulumu ve trofoblastik embolizmdir. Gebelik durumunda bazı akciğer hastalıklarının görülmeye sıklığı artar, gebelik öncesi altta yatan akciğer hastalığının ağırlığı gebelik sürecini etkiler. Gebelerde görülen akciğer hastalıklarının yönetimi gebe olmayanlardan çok farklı değildir, özellikle ilaç seçiminde fetüse zarar vermeyecek ilaçların uygulanması önem arzeder.

GİRİŞ

Jinekolojik ve obstetrik durumlarda solunum sisteminin hastalıklara duyarlılığı artar. Gebelikte görülen solunum sistemi hastalıkları komplikasyonlara neden olabilir. Bu bölümde gebelikte hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıklarının yönetimine, antenatal ve postpartum bakım stratejilerine, doğum sırasında yapılması gerekenlere yer verildi. Ayrıca, jinekolojik hastalıkların bir bulgusu olarak plevral ve parankimal patolojiler özetlendi.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS)

Polikistik over sendromu (PCOS) sık rastlanan, ancak tanısı sık konulmayan, hiperandrojenizm, polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyon ile karakterize bir endokrin ve metabolik hastalıktır (1). Reprodüktif yaştaki kadınların %6-20'sinde saptanan PCOS'ta temel olarak androjen fazlalığının semptom ve bulgu-

ları (obezite, insülin direnci, prediabet, tip 2 diabet, dislipidemi) gözlenir (2).

PCOS birçok sağlık sorunu ile birliktedir, temel semptomlarından biri olan oligomenore düşük zorlu vital kapasite (FVC) ile ilişkilidir (3). İngiltere'de PCOS tanılı nonastmatik kadınların dahil edildiği çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, PCOS varlığının yüksek FEV1/FVC oranı ile ilişkili olduğu, hava yolu obstrüksiyonu üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (4). PCOS'un temel patofizyolojik özelliklerinden olan insülin direnci ve hiperinsülineminin düşük FVC değeri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5).

PCOS patogenezi ile ortak faktörleri paylaşan diğer hastalık obstrüktif uyku apne (OSA)'dır. PCOS'lu kadınların OSA olasılığının kontrol grubuna göre yaklaşık 30 kat fazla olduğu saptanmıştır (6). Aynı çalışmada, PCOS'lu kadınların kontrol grubuna göre daha obez (VKİ: 38.7 vs. 26.4) oldukları da bildirilmiştir. Obezitenin OSA için bir risk faktörü olması ve

PCOS'lu kadınlarda sık görülmesi nedeniyle, PCOS'lu hastalarda OSA'nın sık görülmesi primer olarak aşırı adipoziteye bağlanabilir. PCOS'lu kadınlarda OSA insidansını kontrol grubuna göre yüksek (1.71 vs. 0.63, 1000 kişi-yıl, $p < 0.001$) saptayan popülasyon bazlı çalışmada, yaş, şehirde yaşam, gelir ve komorbiditeye göre düzenleme yapıldığında PCOS ile OSA varlığı arasında anlamlı ilişki (HR: 2.71, 95% CI: 1.62, 4.53) olduğu saptanmıştır (7). Yakın dönemde yapılan bir diğer çalışmada da, PCOS'lu kadınlarda semptomatik OSA'nın çok sık (%38.5) gözleendiği ve bu kadınlarda OSA varlığı ile düşük yaşam kalitesi, yüksek HbA1c ve kötü kardiyovasküler risk arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (8).

Çalışmaların çoğunda PCOS'lu kadınlarda OSA prevalansı ve şiddetinin daha fazla olduğu bildirilse de, obez olmayan PCOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilmiştir. Yang ve ark. vücut kitle indeksi 21.7 ± 0.57 olan PCOS'lu kadınlarda, kontrol grubuna göre AHİ'nin daha yüksek olduğunu (0.79 ± 0.29 vs. 0.29 ± 0.009), ancak bunun OSA için anlamlı AHİ (AHİ > 5 /saat) değerine ulaşmadığını bildirmişlerdir (9). Benzer olarak hafif obez PCOS'lu kadınlarda yapılan diğer çalışmada AHİ 0.95 bulunmuştur (10).

PCOS'lu kadınlarda OSA riskinin yüksek olmasının nedeni, PCOS ile obezite, insülin direnci, hiperandrogenizm, düşük progesteron düzeyleri, sempatik hiperaktivite, endotalyal disfonksiyon ve oksidatif stres arasında ilişki olmasıdır (11). PCOS patofizyolojisinde en fazla kabul gören görüşlerden biri insülin direncidir. İnsülin direnci varlığında görülen hiperinsülinemi, overlerden androjen sentezini artırır, kadınlarda aşırı androjen sentezine neden olan seks hormonu bağlayan proteinlerin karaciğerde üretimini inhibe eder (12). OSA prevalansının erkeklerde iki-üç kat daha fazla olduğu bilinmektedir (13). OSA olsun/olmasın kadın ve erkekler arasında dolaşan seks steroidlerinin (androjen, östrojen, progesterin) seviye farklılıkları cinsiyetler arasındaki farklılığa neden olur. PCOS'ta OSA gelişiminde testosteronun önemli rol oynadığı düşünülebilir. Çünkü androjenler, OSA patogenezinde ve uyku yapısındaki cinsiyet dimorfizmine katkıda bulunur (14). Sekizyüzotuz OSA'lı hastanın dahil edildiği çalışmada, toplam uyku süresinde AHİ'nin erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen, REM uykusunda solunumsal olay sayısının kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15). Testosteronun solunum ve üst hava yolu mekaniklerinin nöral kontrolünü etkilediği de bilinmektedir (16,17). Testosteronun premenopozal kadınlarda ap-

neik eşiği artırdığı, bunun da uyku sırasında solunum problemlerine neden olduğu gösterilmiştir (18).

Östrojen ve progesterinlerin kadınlarda OSA gelişiminden koruyucu olduğu, gebelik döneminde veya menopozal durumda hormon replasman tedavilerine verilen yanıtı değerlendiren uyku çalışmaları ile gösterilmiştir (19,20). Progesteronun menstrüel siklusun foliküler fazında düşük olduğu, luteal fazda arttığı bilinmektedir. Foliküler ve luteal fazda yapılan çalışmada, üst hava yolu rezistansının luteal fazda düşük olduğu saptanmıştır (21). PCOS'lu kadınlarda dolaşan progesteron düzeyleri düşüktür, östron düzeyleri normal veya hafif artmış olmasına rağmen östrojen düzeyleri normalin altındadır (22,23). OSA gelişiminde artışa neden olan diğer bir risk faktörü total vücut yağ kitlesi ve vücut yağ dağılımıdır. Özellikle visceral yağ miktarında artış OSA riski ile ilişkilidir (24). Vücut yağ dağılımında seks steroid düzeylerinin, özellikle de androjenlerin, önemli rolü vardır ve bu faktörler PCOS'lu kadınlarda OSA patogenezi ile ilişkilidir.

Özetle, OSA varlığının PCOS'lu kadınlarda daha kötü klinik ve metabolik durum ile ilişkili olduğu söylenebilir. OSA sık görülen ve tedavi edilebilir bir durum olduğundan, PCOS'lu kadınlar OSA varlığı açısından araştırılmalıdır.

OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yarıdamlı üreme teknolojisi (ART) (in vitro fertilizasyon gibi) sırasında kontrollü ovarian stimülasyon ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur. Şiddetine (hafif, orta, ağır, kritik) ve başlangıç zamanına (< 10 gün ise erken, ≥ 10 gün ise geç) göre sınıflandırılır. Hastaların %2-3'ünde orta-ağır OHSS gelişirken, %20-30'unda hafif formlar görülür (25). Hafif OHSS'de laboratuvar değerler normal sınırdadır, abdominal rahatsızlık ve overlerde genişleme vardır. Orta OHSS'de klinik bulgular benzerdir, ancak hemokonsantrasyon ve asit saptanır. Ağır OHSS'de hidrotoraks, ciddi dispne, oligüri/anüri, VTE, ciddi hemokonsantrasyon, elektrolit imbalansı ve renal yetmezlik saptanır. Kritik OHSS'de ise renal yetmezlik, perikardiyal efüzyon, arteriyel tromboz, ARDS ve sepsis gelişir (26,27).

OHSS'de görülen arteriolar vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı, sıvının intravasküler alandan ekstravasküler alana geçişine neden olur (28). Ayrıca, kapiller permeabilitedeki bu artış hemokonsantrasyon gelişimine, vital organlarda perfüzyonun azalmasına ve tromboembolik olayların artışına neden olur.

OHSS patogeneğinde çeşitli sistemik ve lokal vazoaaktif mediatörler rol alsada vasküler endotelial faktör (VEGF) temel rol oynar. VEGF korpus foliküler gelişiminde, luteum fonksiyonunda, angiogenezde ve vasküler endotelial stimülasyonda görev alır. VEGF, human koryonik gonadotropin (hCG)'ye yanıt olarak vasküler permeabilityyi artırarak sendromun temel özelliğinin ortaya çıkmasını sağlar (29). hCG tarafından indükleniyor olması nedeni ile gebe olmayanlarda OHSS primer olarak kendi kendini sınırlayıcıdır, ancak overlerde devam eden stimülasyon nedeni ile ilk trimestere kadar kalıcı olabilir.

OHSS gelişimi ile ilişkili risk faktörleri; genç yaş, siyah ırk, düşük vücut kitle indeksi, tubal faktörler, nedeni bilinmeyen infertilite, yüksek anti müllerian hormon düzeyi, yüksek antral folikül sayısı ve PCOS varlığıdır (30-33). Ancak en sık saptanan risk faktörü ekzojen hCG uygulamasıdır (34). Ayrıca, tedavi başladıktan sonra multifoliküler gelişim (≥ 25 folikülün görülmesi), tetikleyicinin olduğu gün östradiol seviyesinin > 3500 pg/mL veya oosit sayısının ≥ 24 olması da hangi hastalarda OHSS gelişeceğine dair tahminde bulunulmasına katkı sağlar (26).

OHSS'nin en sık saptanan bulguları; overlerde genişleme, asit, hemokonsantrasyon, hiperkoagülabilitate ve elektrolit imbalansıdır. Ağır OHSS'de plevral efüzyon, akut böbrek yetmezliği ve venöz tromboembolizm gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (35). OHSS'li hastalarda tipik olarak ilk bulgu asit gelişimidir (36). Periton boşluğunda asit sıvısının birikimi abdominal distansiyon, ağrı ve intraabdominal basınç artışına neden olur. İntraabdominal basınç artışı da renal, respiratuar, gastrointesinal, kardiyovasküler ve hepatik sistemleri etkileyerek end-organ disfonksiyonuna neden olabilir (37). İntraabdominal basınç 12 mmHg'yi geçtiğinde intraabdominal hipertansiyon gelişir (38). İntraabdominal hipertansiyon geliştiğinde ilk bulgu sıklıkla oligüridir. İntraabdominal venöz drenaj bozulduğunda renal, intestinal ve hepatik ödem gelişir (37). Bu durum şiddetli bulantı ve ishal ile karakterize hepatik hasar, parolitik ileus ve intestinal ödem gelişimine neden olur (36). Ateş, takipne veya hipoksi varlığı enfeksiyon, pulmoner emboli ve plevral efüzyon gelişimini düşündürülebilir. Şiddetli OHSS'si olan hastaların %100'ünde takipne (SS > 30 /dakika), %82'sinde ateş, %80'inde solunum seslerinde azalma, %21'inde raller, %92'sinde dispne saptanmış, hastaların %4'ü pnömoni, %2'si ARDS, %2'si pulmoner emboli tanısı almıştır (39).

OHSS şüphesinde kullanılacak testler; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, gebelik testi, idrar

etkiki, transvaginal USG, abdomen BT'dir. Tipik olarak hemokonsantrasyon (RBC, Hb, Htc artışı) görülür. OHSS şiddetinin artışı ile böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hiperkalemi, hiponatremi, hipotalbuminemi, hipozozmolarite görülür (40).

Akciğer grafisinde plevral efüzyon veya diğer patolojiler saptanabilir. Ağır OHSS'li hastaların %71'inde diyafragmada elevasyon, %29'unda plevral efüzyon, %20'sinde atelettazi saptanmıştır (39).

OHSS patogeneğinde hCG ve VEGF'in önemli rol oynaması nedeni ile gonadotropin antagonistlerinin kontrolü, dopamin agonistlerinin kullanımı ile başarılı tedaviler yapılabilir (26). Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) antagonistlerinin ovülasyon süpresyonu için kullanılması ile OHSS gelişiminde azalma olduğu gösterilmiştir (41). Özellikle < 40 yaş kadınlarda ilk IVF siklusunda GnRH antogonistlerinin kullanımı tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (42). Ovaryan stimülasyon sırasında, gebelik testi negatif veya embriyonik kardiyak aktivitenin ultrasonik kanıtı olmayıncaya kadar aspirin kullanımı (100 mg/gün) ile OHSS gelişimi engellenebilir (43). OHSS gelişimini azalttığı gösterilen diğer bir molekül metformindir (44).

OHSS geliştiğinde geleneksel tedavi istirahat ve gözelemdir. Hafif-orta OHSS'li hastalar semptomatik tedavi ve iki-üç günlük yakın takip ile ayakta tedavi edilebilir. Bu hastalar günde 2 L sıvı alımı açısından bilgilendirilmelidir. Tromboproflaksi için düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) (enoksaparin 40 mg veya dalteparin 5000 IU/gün) önerilebilir (45). Hastaların %10'unda tromboemboli gelişir, bu hastalarda uygun antikoagülasiyona geçilmelidir (46). Ağır OHSS hastalarına hamileliğin 1. trimesterinden itibaren profllaktik antikoagülasiyon tedavisi başlanmalıdır (47). OHSS gelişen kadınlarda tromboz sıklıkla üst vücut yarısını etkiler, bu nedenle klinisyenler baş dönmesi, görme kaybı ve boyun ağrısı gibi semptomlar varlığında trombozu akılda tutmalıdır (48).

Orta şiddette OHSS semptom ve bulgularının ilk ortaya çıkışı ile luteal faz sırasında koruyucu önlemlerin tedaviye eklenmesi önerilir (49). Profllaktik olarak antibiyotik önerilir.

OHSS tedavisinin temelini sıvı replasmanı oluşturur. Sıvı tedavisi idrar çıkışı 20-30 mL/saat olacak şekilde titre edilmelidir. Yeterli perfüzyonu sağlayabilmek için vazopressörler eklenebilir (50).

Asitin şiddetine bağlı olarak, respiratuar (hipoksi, takipne, dispne) veya renal sorunlar ortaya çıkarsa

transvaginal sıvı aspirasyonları, torasentez veya parasentez uygulanır (51). Asitin drene edilmesi, kolloid infüzyonu, oral alımın düzeltilmesi hemokonsantrasyonun ve elektrolit imbalansının hızla düzelmesini sağlar (52). İntraabdominal basıncın > 20 mmHg olduğu durumlarda parasentez önerilir, başlangıçta 1000 mL drenaj uygundur (53). Hastanede yatış süresince yaklaşık 11 L sıvı drenajı yapılabilir (54).

ARDS gelişen hastalarda OHSS hastalarında 30 mg/kg metilprednizolon tedavisi ile faydalı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (55).

TORASİK ENDOMETRİYOZİS

Torasik endometriyozis sendromu (TES), akciğerlerde, hava yollarında, diyafragmada ve/veya plevral boşlukta endometriyal implantların varlığı olarak tanımlanır. Tahmin edilen TES insidansı %3-6'dır (56).

TES patofizyolojisi multifaktöriyeldir, ama en öne çıkan teori ters yönde (retrograde) menstruasyondur; endometriyal hücreler fallop tüplerinden geriye doğru peritoneal kaviteye gider ve farklı yüzeylere yerleşir (57). Östrojenin etkisi ile diyafragma ve plevradaki mezotel hücreleri metaplaziye uğrayarak endometrium benzeri hücrelere dönüşür. Malign tümörlerdeki metastaz davranışına benzer şekilde endometriyal hücreler kan veya lenfatikler ile diyafragma, plevraya ve bronkopulmoner yapılara yayılabilir (58). Başka bir faktör de menstruasyon döneminde yüksek düzeyde bulunan prostaglandin (PG) F2 alfanın vazokonstriksiyon, pulmoner parankimde nekroz ve bronkospazma neden olmasıdır (59). Bu durum bazı olgularda katamenial pnömotoraks gelişimine neden olur (60).

Torasik endometriyozis sendromu varlığında en sık görülen semptomlar; göğüs ağrısı, öksürük ve dispnedir. Semptomların ortaya çıkışı ile kesin TES tanısı konulması arasında genellikle 8-19 ay gibi bir süre vardır. Ortalama tanı yaşı 35 (15-54)'dir. TES; katamenial pnömotoraks (vakaların %73'ü), katamenial hemotoraks (vakaların %14'ü), katamenial hemoptizi (vakaların %7'si) ve akciğer nodülleri (vakaların %6'sı) gibi farklı tablolar ile ortaya çıkabilir (61). Tüm bu tablolar %90 oranında sağ tarafta gözlenir.

Klinik tabloların menstruasyon başlangıcından 24 saat önce-72 saat sonra çıkması nedeni ile "katamenial" olarak adlandırılmıştır. Larrian ve ark. TES tanımını genişleterek; endometriyozis ilişkili diyafragmatik herni, katamenial göğüs ağrısı, endometriyozis ilişkili plevral efüzyon tanımlarını da ek-

lemiştir (62). TES'in nadiren menapoz döneminde de görülebildiği bildirilmiştir (63).

Vakaların %1.5'inde diyafragma etkilenir ve lezyonlar genellikle çok sayıdadır (64). Diyafragmatik endometriyozis'te temel şikayet, özellikle sağda olmak üzere omuz ağrısıdır. Kas ve eklem ağrıları, göğüs ve sağ üst kadranda ağrısı da görülebilir. Semptom olmaması tanıyı dışlamaz, hastaların sadece %30'unda preoperatif dönemde semptom olduğu bildirilmiştir (64). Saptanan diğer semptomlar; dispne, öksürük, kol ağrısı, boyun ağrısı ve hemoptizidir (65).

Torasik endometriyozis sendromu tanısında torasik kavitenin görüntülemesi çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) faydalı olmasına rağmen, etyolojiyi araştırmada sınırlı role sahiptir. Kontrast kullanımı özellikle diyafragmanın üst posterior kısmında lokalize lezyonların görüntülenmesine yardımcı olur. BT'de izlenebilecek diğer bulgular; pnömotoraks, diyafragma bütünlüğünün bozulması, pulmoner herniasyon ve nodüllerdir (66). Hemorajik lezyonların tespitinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tanıya katkı sağlar. Plevral ve diyafragmatik lezyonlar T1 görüntülerde hiperintens olarak saptanır. Yağın suprese edildiği T1 ağırlıklı sekanslarda sensitivitenin %83 olduğu bildirilmiştir (67). Bronkoskopinin tanı değeri sınırlıdır, çünkü endometriyal implantlar periferik yerleşmeye eğilimlidir (57). Video laparoskopisi diyafragmatik endometriyozis tanısında altın standarttır, VATS ise torasik endometriyozis tanısında altın standarttır (57).

Torasik endometriyozis sendromu tedavisi, akut olayın tedavisi ve gelecekteki rekürrenslerin hormonal tedavi veya cerrahi yöntemler ile baskılanması esasına dayanır. Medikal tedavi uygulanan hastaların %60'ında birinci yılın sonunda rekürrens olduğu bilinmektedir (61). Medikal tedaviye dirençli olanlarda veya rekürren hastalık varlığında cerrahi ve postoperatif hormonal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavinin amacı; hormonal aksı baskılayarak semptomları iyileştirmek, lezyonların progresyonunu durdurmak ve ektopik endometriyum baskılamaktır. TES'in birinci basamak medikal tedavisi, hipotalamik-pitüiter-over aksını baskılamak için GnRH analoglarının, alternatif olarak da oral kontraseptifler, progestinler, danazol ve aromataz inhibitörlerinin kullanımudur (68). Perioperatif dönemde de leuprolide gibi GnRH agonistlerinin kullanımı faydalı olabilir (60). Cerrahi tedavide hedef, tüm lezyonların rezeke edilmesidir. Cerrahi tedavi seçenekleri; VATS ile lezyonların fulgurasyonu, keskin diseksiyon, wedge rezeksiyon ve

hatta lobektomidir (57). Postoperatif dönemde, diyafragmatik lezyonların rekürrensini azaltmak için medikal tedavi verilebilir, ancak yaş, semptomların şiddeti ve gebelik isteği göz önünde tutularak bu karar verilmelidir (69).

Diyafragmadaki endometriotik lezyonların rezeksiyonu, pnömotoraks rekürrensi azaltmak için çok önemlidir. Plöredezis genellikle geçici bir tedavidir, sonrasında hastalar rezeksiyon için değerlendirilmelidir. Tek başına plöredezis yapıldığında rekürrens ortaya çıkma süresi 24 ay, plöredezis ile birlikte diyafragmatik rezeksiyon yapıldığında süre 61 aydır (70).

Cerrahi tedavi ve postoperatif hormon tedavisine rağmen rekürrens olanlarda histerektomi + bilateral salpingooforektomi yapılabilir (71). Bu hastalarda da cerrahi sonrası hormonal tedavi ihtiyacı olabilir (72).

KATAMENİYAL HEMOTORAKS

Katameniyal hemotoraks (KH) genellikle hafif ve kendi kendini sınırlayıcı nadir bir TES formudur. Akut gelişebilir, acil drenaj gerektirecek kadar masif (> 1000 mL kan kaybı) veya kronik olabilir (73,74). Genellikle serohemorajik sıvı aspire edilir. KH gelişen hastaların %53'ünde göğüs ağrısı ve dispne görülür. KH saptanma yaşı ortalama 35'dir. Vakaların %80'inden fazlasında pelvik endometriyozis saptanır. Vakaların %20'sinde en az 4 hemotoraks epizodu görülmeden kesin tanı konamaz (65). Drenaj sıklıkla geçici bir tedavi yöntemidir, torasik kavitedeki lezyonları tanımlamak ve tedavi etmek gerekir (75).

KATAMENİYAL HEMOPTİZİ

Katamenial hemoptizi tanısı için toraks BT, bronşiyal fırçalama ve doku biyopsisi gerekebilir. Akciğer görüntülemesinde en sık saptanan bulgu, buzlu cam görünümüdür. Menstrüasyon başladıktan sonra ilk 24-48 saat içinde bronkoskopi yapılırsa eritematöz lezyonlar görülebilir, bu lezyonların fırça biyopsileri endometriyal doku varlığını gösterir. Ancak yine de bronşiyal fırçalama ve/veya biyopsilerin tanı değeri bilinmemektedir (76).

Östrojen, proinflatuar bir durum ile ilişkili olduğu için, hava yolu inflamasyonu ve ardından hemoptiziyeye neden olabilir (77). Ancak menstrüasyon sırasında östrojen düzeyleri pik seviye değildir.

Katameniyal hemoptizinin standard farmakolojik tedavisi ovulasyon ve menstrüasyonun baskılanmasıdır; hormonal kontraseptifler, GnRH analogları veya sentetik androjenler bu amaçla kullanılabilir. Bu ajanlar torasik endometriyal implantların büyümesi-

ni engelleyerek hemoptizinin durmasını sağlar (78). Kistik fibrozisli hastalarda Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor tedavisi ile birlikte oral kontraseptif kullanımının katamenial hemoptizi rekürrenslerini önlediği bildirilmiştir (79).

KATAMENİYAL PNÖMOTORAKS

Katamenial pnömotoraks (KP), spontan pnömotoraksın nadir görülen bir formudur. Kadınlardaki pnömotoraks olgularının %20'sini oluşturur (80). Menstrüel siklus ile ilişkili olarak plevral boşluğa hava toplanması ilk kez 1958 yılında Maurer ve ark. tarafından bildirilmiştir (81). "Katamenial pnömotoraks" terimi ise ilk olarak Lillington ve ark. tarafından kullanılmıştır (82). KP, reproduktif dönemdeki kadınları etkiler ve kanama başlangıcından önceki gün ile kanama başladıktan sonraki 72 saat içinde gelişen tekrarlayan pnömotoraks (en az iki atak) olarak tanımlanır. Göğüs ağrısı eşlik edebilir. KP, başlangıçta alt hemitoraks ve hipokondriumda derin viseral ağrı şeklinde ortaya çıkar, bazen omuz ağrısı eklenebilir. Hastaların %91.7'sinde sağ hemitoraks etkilenir (70). Bunun nedeni peritoneal sıvıların sağ parakolik oluktan sağ subfrenik boşluğa geçme eğiliminde olmasıdır (80). KP'li hastaların %78.5'inde diyafragmada patoloji saptanır, bu patolojilerin tamiri rekürrenslerin önlenmesi için gereklidir (80). Hastaların çoğunda plevrada da lezyon vardır. KP genellikle rekürrendir, çalışmalarda rekürrens oranı %20-40 olarak bildirilmektedir (83,84).

Hafif semptomu olan KP'li hastalar istirahat, torasentez veya göğüs tüpü yerleştirilmesi ile tedavi edilebilirler (85). Konservatif tedavinin başarısız olduğu veya rekürrenslerin tekrarı durumunda cerrahi uygulanır. Son dekatta cerrahi tedavinin yerini minimal invaziv torakoskopik yaklaşım almıştır. Ana prensip bleblerin ve endometriyal nodüllerin rezeksiyonu ve mekanik veya kimyasal teknikler ile plöredezis yapılmasıdır. Ek olarak, diyafragmatik patolojilerin gözlenmesi ve müdahalesi kritik öneme sahiptir, çünkü endometriyal depozit veya fenestasyonlar bu tip pnömotoraks için vazgeçilmezdir (86). Cerrahi için en uygun zaman menstrüasyon zamanıdır, böylelikle tipik patolojik bulgular daha net izlenir.

Rekürren spontan pnömotoraksın tedavisi cerrahidir ancak torasik endometriyozis patogenezi göz önünde tutulduğunda, postoperatif hormonal tedavinin katamenial pnömotoraks rekürrens oranını azaltacağı beklenen bir sonuçtur. Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde, hormonal tedavi alan KP hastalarında postoperatif rekürrens riski %17.3,

hormonal tedavi almayanlarda %54.2 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, yaşın rekürrens riskini belirlemede önemli olduğu, yaş bir yıl arttığında rekürrens riskinin %6 oranında azaldığı saptanmıştır (87). Postoperatif hormonal tedavi uygulamanın gerekçesi pulmoner veya diyafragmatik ektopik endometriyal implantların hormon bağımlılığı olarak düşünülebilir. Cerrahi sırasında akciğer ve diyafragmadaki ektopik endometriyal dokunun rezeksiyonu hedeflene de tam bir rezeksiyon yapılamayabilir. Hormonal tedavi diyafragmadaki ince deliklerden abdomene hava kaçışını engelleyerek de rekürrensi önleyebilir. Torasik endometriozis tedavisi için kullanılan GnRH analogları, hipofiz bezinde down regülasyona neden olarak hipogonadotropik hipogonadizm gelişimine neden olabirler. Bu ilaçlar ile tedavinin altı ayı aşmaması önerilir, çünkü trabeküler kemik dansitesinde azalma, sıcak basmaları, vaginal kuruluk gibi yan etkileri vardır. Kemik dansitesi tedavi kesildikten iki yıl sonra ancak eski haline döner (88).

Endometrioziste hormonal tedavi bireyselleştirilmelidir. Klasik hormonal tedavi GnRH olsa da, gelişmekte olan ülkelerde danazol tercih edilmektedir. KP varlığında cerrahi sonrası seçilen hormonal tedavinin tipi rekürrens oranını etkiler, GnRH analoglarının KP rekürrensini belirgin azalttığı bildirilmiştir. Postoperatif dönemde GnRH agonistleri verilen hastalarda rekürrens oranı %3.4, östrojen-progesteron alan grupta rekürrens oranı %83.3 saptanmıştır (60,89). Zıt olarak, postoperatif hormon tedavisinin faydalı olmadığını bildiren çalışma da mevcuttur; sadece 4 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, hormon tedavisinin rekürrens oranı üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (69).

TROFOBLASTİK EMBOLİZM

Pulmoner emboli, özellikle de tromboemboli, maternal mortalitenin önemli bir nedenidir. Farklı tip hücreler (adipozit, hematopoetik, amniyotik, tümör hücreleri gibi), bakteri, mantar, yabancı materyal embolizasyonu ile de nontrombotik pulmoner embolizm görülebilir. Normal veya patolojik gebelikler sırasında, kadınların periferik kan örneklerinde trofoblastlara rastlansa da, trofoblast embolisi primer olarak gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) sırasında veya preeklampsi varlığında görülür. Normal gebelik sırasında subklinik trofoblastik emboli görülebilir, eklampsi sırasında daha ağır bir tablo ortaya çıkar. Trofoblast morfolojisine göre trofoblastik embolizm iki şekilde görülebilir; tüm trofoblastik hücreler ile tip I embolizm ve beyin embolisinde görülene benzer amorf trofoblastik materyaller ile tip II embolizm.

Literatürde malign trofoblastların endoarteryel pulmoner metastazının görüldüğü vaka sunumu vardır; akciğer biyopsisinde subakut interstisyel pnömonitis, intravasküler trofoblastlar, diffüz arteryel tromboz ve pulmoner enfarktüs varlığı gösterilmiştir (90).

Trofoblastik pulmoner emboli ilk olarak Schmorl ve ark. tarafından eklampsi nedeni ile ölen bir hastada miyometriyal damarlarda ve akciğer mikrosirkülasyonunda multinükleer sinsitiotrofoblast varlığı ile gösterilmiştir (91). Ikarashi ve ark. 8 maternal otopsinin 3'ünde trofoblast embolisini saptamışlardır (92). Literatürde gebeliğin ilk trimesterinde kürtaj yapılan, serebral trofoblastik hücre embolisi ve masif tromboemboliye bağlı ani ölüm gelişen bir olgu bildirilmiştir (93). Yakın dönemde bildirilen bir olgu sunumunda, 15 yaşında DİK ve kardiyak arrest gelişen bir hastada EKO'da masif pulmoner emboli saptandığı, abdominal USG'de hastanın 11 haftalık gebe olduğu ve otopside akciğer mikrosirkülasyonunda masif sinsitiotrofoblastik emboli olduğu bildirilmiştir (94).

Gestasyonel trofoblastik hastalığın en sık görülen semptomu vajinal kanamadır. Molar evakuasyon sırasında %3-10 oranında kendi kendini sınırlayan solunum sıkıntısı görülebilir, eğer uterus beklenen gestasyonel yaştan daha büyük ise ve hCG düzeyi > 100.000 mIU/mL ise bu oran %25'e çıkar. Metastatik GTD'li kadınların %80'inde akciğer tutulumu görülür (95). Radyolojik bulgular değişkendir; alveolar, nodüler ve miliyer patern, plevral efüzyon, pulmoner arteryel oklüzyon görülebilir (96).

Agresif destek gerektiren akut hastalık 24-48 saat sürer, 48-96 saat sonra klinik düzelme gözlenir, genellikle 72 saat içinde solunum fonksiyonları geri döner (97). Trofoblastik embolizmin spesifik bir semptomu (anksiyete, öksürük, nefes darlığı, takipne, kardiyopiratuvar distress gibi) olmadığı için kolaylıkla gözden kaçabilir, tanı ancak otopsi sırasında kesinleşebilir.

Trofoblastik embolinin tedavisi, hipoksemi veya NTPE'nin diğer nedenleri varlığında uygulanan tedaviden farklı değildir. Tercih edilen; diürez ve ventilatör desteğidir. Kardiyopulmoner by-pass ile acil pulmoner embolektomi uygulanan bir olgu da bildirilmiştir (98).

JİNEKOLOJİK MALİGNİTELERİN AKCİĞER TUTULUMU

Akcigerlerde metastatik jinekolojik kanser şüphesi varlığında ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekenler, pulmoner lenfanjitik karsinomatöz (PLC) ve pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati (PTTM)'dir.

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz, kanser hücrelerinin pulmoner lenfatikler ile yayılımı sonucu primer olarak interstisyum ve lenf nodlarını tutan bir durumdur. Akciğerlerden lenf çıkışının zorlanması nedeniyle interstisyumda sıvı birikir ve oksijen difüzyonu bozulur (99). PLC gelişimine en sık neden olan tümörler; meme (%17.3), akciğer (%10.8), gastrik kanserler (%10.8)'dir. Jinekolojik kanserlerin metastazi olarak PLC görülmesi nadir bir durumdur, servikal kanser dördüncü, over kanseri onbirinci saptanan primer malignite olarak tanımlanmıştır (100).

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz, baskın olarak pulmoner interstisyel dokuya sınırlıdır, pulmoner arter ve/veya kapillerlerde tümör hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. Tümör hücrelerinin başlangıçta hematojen yayılım sonucu obliteratif endarterite neden olması, takiben vasküler endotelde delik oluşması ve perivasküler lenfatiklerin vasküler endotelde birikmesi sonucu gelişir. Ayrıca, yakındaki bir lenf noduna bir kez invazyon olunca, lenfatik dolaşıma direkt giriş de mümkün olabilir (101).

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz her yaşta saptanabilir; eski çalışmalarda en sık 40-49 yaşlarında görüldüğü belirtilse de (102) çocuklarda dahi görülebildiğini bildiren çalışmalar vardır (100). PLC, tipik olarak terminal dönem kanser hastalarında saptanır ve yaşam süresinin çok kısaldığını gösterir. Bruce ve ark.'nın çalışmasında, ilk solunum semptomlarının gelişiminden sonra üç ay içinde hastaların yarısının öldüğü bildirilmiştir (102). Yakın dönemde yapılan diğer bir çalışmada, PLC tanısından sonra survey 0.7-23.6 ay olarak bildirilmiştir, bu hastalarda en sık saptanan jinekolojik kanserlerin over ve serviks kanseri olduğu ancak jinekolojik kanser tipinin survey üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (103).

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz varlığında en sık saptanan semptomlar; dispne (%59), kuru öksürük (%33.8), kilo kaybı (%16.5) ve göğüs ağrısı (%10.8)'dir (104,105). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada da, hastaların çoğunun asemptomatik olduğu, semptom olanlarda ise en sık öksürük ve dispne görüldüğü bildirilmiştir (103). Bu nedenle PLC tanısından şüphe etmede klinik semptom ve bulguların yardımcı olmayabileceği düşünülebilir.

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz tanısının doğrulanmasında akciğer biyopsisi gereklidir, ancak hastaların biyopsiyi istememeleri veya biyopsinin yan etkileri veya hastalık lokalizasyonu nedeni ile yapılmasının zor olması nedeni ile tanı çoğunlukla klinik ve radyolojik bulgular ile konur. İnce kesit BT'lerde;

bronkovasküler yapılarda irregüler veya nodüler kalınlaşma, retikülasyon, iyi sınırlı poligonal çizgiler görülür. Diğer sık saptanan bulgular; diffüz intrapulmoner infiltratlar, perilenfatik nodüller, irregüler interlobüler septal kalınlaşma, hiler/mediastinal lenf nodlarında genişleme, buzlu cam opasiteler ve plevral efüzyondur (106). Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz ve PTTM'nin radyolojileri benzer olduğu için sadece radyolojik bulgular ile ayırım yapmak güçtür. PTTM'de de nodüller, mediastinal/hiler lenfadenopatiler ve septal kalınlaşmalar saptanır (107).

Pulmoner lenfanjitik karsinomatozun küratif bir tedavisi yoktur. Steroid, morfin ve oksijeni içeren semptomatik ve palyatif tedaviler nefes darlığının azaltılmasında yardımcı olabilir. Bir çalışmada, bevacizumab ve cetuximab tedavisi ile surveyin uzadığı bildirilmiştir (108). Başka bir araştırmacı da, VEGF'in selektif inhibitörü olan apatinib ile efektif küratif sonuçlar alındığını belirtmiştir (109).

GEBELİKTE AKCİĞER HASTALIKLARI

Solunum sistemi hastalığı olan kadınlarda sezeryanın vaginal doğuma üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur. Rehberlerde sezeryan kararının obstetrik endikasyonlara göre konulması önerilmiştir (110). Doğum planı; uzman personelin hazır olacağı, ekspulsif fazın uzatılmayacağı, uygun analjezi ve oksijen desteğinin sağlanacağı ve mümkünse genel anestezi-den sakınılması şeklinde yapılmalıdır.

Doğum ağrısını azaltmak için epidural analjezi ile lokal anestezikler tercih edilir. Acil sezeryan durumunda lumbar epidural analjezi yapılabilir. Sistemik opioidler öksürüğü ve ventilasyonu baskılar, barsak obstrüksiyonuna neden olabilir (111).

KİSTİK FİBROZİS

Kistik fibrozis (KF)'li kadınların %4-5'i gebe kahr. Bu hastalarda malnütrisyon ve servikal mukusun kalın olması fertilitenin azalmasına neden olur. Pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve FEV₁ < %30 olması gebelik için rölatif kontrendikasyonlardır. KF'li gebelerin dahil edildiği ilk çalışmalarda, medikal abortus oranı %19, spontan düşük oranı %5, doğum sonrası ilk altı ayda anne mortalite oranı %12, iki yıl içinde %18 olarak bildirilmiştir (112). Daha sonraki çalışmalarda bildirilen medikal abortus oranları benzer ancak anne mortalite oranları daha düşüktür (113).

Akciğer fonksiyonları kötü olan KF'li kadınlarda, düşük oranının arttığı, canlı doğum oranının azaldığı bilinmektedir (114). Gebelik öncesi FEV₁ değeri > %80 olan kadınlarda sonuçların daha iyi olduğu

saptanmıştır (115). Ancak FEV₁ değeri < %40 olan kadınlarda bile başarılı gebelik geçirilebildiğini gösteren çalışmalar vardır (113,116). KF'li kadınlar ile genel popülasyonun gebeliklerinin karşılaştırıldığı popülasyon çalışmasında, konjenital anomali riskinin KF'li kadınlardan doğan bebeklerde belirgin yüksek ((14.3% vs 6.4%, p< 0.005) olduğu, özellikle kardiyak anomalilerin fazla görüldüğü bildirilmiştir (114). Gebe olmayan KF'li kadınlar ile karşılaştırıldığında gebe KF'li kadınların surveylerinin benzer olduğu bilinmektedir (116). Epidemiyolojik çalışmalarda, gebeliğin akciğer fonksiyonlarında bozulmayı hızlandırmadığı, ancak atak nedeni ile hastane başvurularında artışa neden olduğu bildirilmiştir (117).

Kistik fibrozisli bir kadın hamile kaldığında birinci ve ikinci trimesterlerde her ay, daha sonra iki haftada bir olacak şekilde takip edilmelidir. Hastalığı ağır olanlar daha sıkı takip edilebilir. KF'li birçok kadında gestasyonel diyabet gelişebileceği için gebelik öncesi, 20. ve 28. haftalarda OGTT yapılması önerilmektedir. Gebelik süresince bu hastaların 10-12 kilo almaları beklenir, gebelik boyunca yağda çözünen vitaminler, folat, demir alınmasına devam edilmelidir (118). Gebelikten önce ve gebelik süresince düzenli havayolu temizliği ve egzersiz programına (temas sporları hariç) alınmalıdır. Gebelik süresince dik oturularak hava yolu temizliğinin yapılması en uygun seçenektir. Özellikle 2 ve 3. trimesterlerde supin horizontal pozisyondan kaçınılmalıdır.

Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) modülatörlerinin gelişimi KF'li hastaların sonuçlarını değiştirmiştir (119). Elexacftor + tezacaftor + ivacaftor kullanımının fertilitate artışı ile ilişkili olduğu, gebelik ve emzirme sürecinde herhangi bir güvenlik sorununa neden olmadığı saptanmıştır (120). Yakın dönemde yapılan bir diğer çalışmada, elexacftor + tezacaftor + ivacaftor'a maruz kalan 45 gebe değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ilk trimesterde 4 düşük olduğu, 5 prematüre doğum, konsepsiyon sırasında maruz kalan 41 gebenin 2'sinde konjenital anomali olduğu bildirilmiştir (121).

Kistik fibrozisli hastalarda enfektif ataklar antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Vajinal doğum için kontrendikasyon yoktur, ancak doğumun ikinci evresi çok uzarsa pnömotoraks riski artar. Emzirme için kontrendikasyon yoktur, ancak anneler beslenme desteği almalıdır (122). KF'li kadınların anne sütünde tuz ve protein oranı normal sınırlardadır (123). Bu kadınlarda günlük kalori ihtiyacı emzirme döneminde 500 kalori kadar artar, bu durum göz önünde bulundurularak beslenme desteği verilmelidir.

BRONŞEKTAZİ

Bronşektazili hastalarda gebelik ile ilgili ilk verilerde gebeliğin başarılı bir şekilde tamamlandığı bildirilmiştir (124). Primer siliyer diskenizisi olan kadınlar sıklıkla subfertil veya infertildir, ancak doğal gebelik bildirilen olgular da vardır (125). Özellikle iki ve üçüncü trimestrelerde hastaların yakın takibi önemlidir, çünkü bu dönemlerde büyüyen fötüs hava yolu temizliğini sınırlandıracaktır. Bu hastalara da KF hastalarında olduğu gibi egzersiz ve beslenme desteği önerilmelidir.

Ağır bronşektazisi olan bir kadında oksitosin uygulaması akut hipoksemi gelişimine neden olmuştur (126). Ancak yine de labour'un üçüncü evresinde ergotamine olmaksızın oksitosin kullanılabileceği bildirilmiştir (127).

Bronşektazisi olanlarda pozitif PEEP uygulaması ile sekresyonların mobilizasyonu artırılabilir (127).

SARKOİDOZ VEYA İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Sarkoidoz veya İAH'li kadınların gebelikleri ile ilgili bilinen çok azdır. Sarkoidozun gebeliği kötü etkilediğine dair net bir veri yoktur, maternal veya fetal komplikasyon insidansını artırmaz. Erken dönemde yayınlanan vaka serilerinde, gebelikleri sürecinde stabil gidenler olduğu gibi, düzelen veya kötüleşen vakalar da bildirilmiştir (128,129). Yakın zamanda yapılan popülasyon bazlı çalışmada, sarkoidoz tanısı alan kadınların ilk gebeliği sarkoidozu olmayanlar ile karşılaştırılmış, sarkoidoz olan kadınlarda preeklampsi gelişme riski %60, preterm doğum %70, doğum defektleri %60 oranla daha fazla saptanmıştır (130). Sarkoidoz hastasında gebeliğin kötü prognozla seyredeceğini öngören bulgular; parankimal infiltrat varlığı, ileri radyografik evre, ileri anne yaşı, tedavide steroid dışı ilaç ihtiyacı, ekstrapulmoner hastalık varlığıdır. Ağır hastalar dışında sarkoidoz varlığı gebelik için kontrendike değildir (122). Gebelik süresince steroid tedavisine devam edilmelidir.

Kifoskolyoz, nöromusküler hastalık, skleroderma, SLE, bronşektazi ve kronik granümatöz hastalık tanısı olan 12 kadının dahil edildiği çalışmada, gebelikleri sürecinde üç kadında oksijen ihtiyacı, bir kadında non-invaziv ventilasyon ihtiyacı geliştiği, gebeliklerin %80'inin indüklendiği veya elektif sezeryan uygulandığı bildirilmiştir (131). Bu hasta grubunda randomize çalışmalar veya geniş vaka serileri olmadığı için klinik tecrübe ile hastalara yaklaşılmalıdır. Egzersiz ve beslenme desteği solunum fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için önemlidir.

ASTIM

Gebelik süresince astım prevalansı %3-6'dır, bunların %19'u ağır astım, %16'sı kontrolsüz astımdır (132). Maternal astım preeklampsi, preterm doğum, düşük doğum kilosu, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalitede artışa neden olur (133). Astımın şiddeti komplikasyon gelişimini etkiler, orta-ağır astımı olanlarda daha fazla komplikasyon görülür (134). Gebelerin %22'sinde astım semptomlarının kötüleştiği, %29'unda iyileştiği, %49'unda değişmediği bildirilmiştir (135).

Gebelik sırasında FVC ve FEV₁ değerleri değişmez (136). Tanı için ekspiratuar akım kısıtlaması ve bronkodilatör yanıtın gösterilmesi önemlidir. Hastaların takibinde hem spirometri hem de anketlerin (astım kontrol testi gibi) kullanımı önerilmektedir (137). Doğum sırasında astım atağı olanlarda fetal monitörizasyon önerilir (138). Bronş provokasyon testleri ve deri prick testi gebelik sırasında kontrendikedir.

Gebelik süresince hastalar her ay kontrole çağrılmalıdır. Tedavide seçilebilecek ilaçlar; inhaler steroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, uzun etkili β_2 -agonistler, kısa etkili β_2 -agonistler, inhaler antimuskarinikler ve biyolojiklerdir (137). Albuterol, güvenlik profilinin yüksek olması nedeni ile tercih edilecek semptom giderici ilaçtır. İnhaler steroidler içinde budesonid özellikle tercih edilir. Omalizumab eğer gebelikten önce başlanmışsa tedaviye devam edilir, ancak gebelik döneminde yeni başlanması önerilmez (139). Teofilin de gebelik süresince güvenle kullanılabilir, ancak plazma düzeyi 5-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olacak şekilde ayarlanmalıdır (140).

Astım tedavisi doğum sırasında da devam etmelidir, uygun hidrasyon ve analjezi sağlanmalıdır. Uzak durulması gereken ilaçlar, PGF2 α analogları (carboprost gibi), morfin ve meperidin'dir. Sezeryan düşünülen hastalarda lomber epidural anestezi tercih edilmelidir. Genel anestezi kullanılacaksa atropin veya glikopirolat ile premedikasyon yapılmalıdır. Anestezik olarak da ketamin tercih edilir (138). Gebeliği sürecinde en az iki hafta 7.5 mg/gün oral steroid kullanan kadınlara vajinal doğum veya sezeryan sırasında IV hidrokortizon uygulaması önerilir (141).

Gebelik sırasındaki astım ataklarının %50'si gebeliğin 20. haftasından önce görülür. Atak sırasında öncelikle PEF metre ile ekspiratuar hava akımının ölçümü önerilir. Maternal oksijen saturasyonu > %95 tutulmalıdır. Atak tedavisinde kısa etkili β_2 -agonistler, antikolinergikler, sistemik steroidler, bunlara yanıt

alınmayan durumlarda magnezyum sülfat ve terbutalin kullanılır (137).

Astımlı hastalarda postpartum ve antepartum kanamaların belirgin arttığı bilinmektedir (142). Uterin atonisine bağlı postpartum kanamayı tedavi etmek için kullanılan PGF2 α bronkokonstrüksiyona neden olabilir, bu nedenle astımlı hastalarda önerilmemelidir. Özellikle postpartum dönemde erken mobilizasyon ve LMWH uygulaması ile tromboproflaksi düşümlü olabilir.

PNÖMONİ

Pnömoni maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. İmmünsüprese olmayan kadınlarda pnömونيye bağlı maternal mortalite oranı %0-4 arasında değişmektedir (143,144). Pnömoni varlığında erken doğum riski %4-44 olarak bildirilmiştir (145). Gebelikte pnömوني geçiren annelerin bebekleri düşük doğum ağırlıklı veya gestasyonel yaşa göre küçük doğabilirler. Gebelik pnömوني komplikasyon riskini artırır; hastaların %40'ında entübasyon ihtiyacı, ampiyem, pnömotoraks ve perikardiyal tamponad geliştiği bildirilmiştir (145). Pnömoni ağırlık indeksinin (PSI) obstetrik popülasyonda kullanımını uygun değildir, hastane yatış ihtiyacını daha az gösterebilir (146).

Gebelerde pnömوني etkeni sıklıkla bakterilerdir, Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae en sık saptanan etkenlerdir. Antibakteriyel tedavi gebe olmayan hastalar ile benzerdir; penisilin, sefalosporin, makrolidler (eritromisin, azitromisin) güvenle kullanılabilir. Tetrasiklin, kinolon ve metranidazolden uzak durulmalıdır (147).

Viral pnömوني varlığında, Influenza etkense tedavide oseltamivir, varisella pnömونisi varlığında asiklovir tercih edilebilir. Fungal pnömونilerde amfoterisin tercih edilir, azollerden uzak durulmalıdır (122).

PULMONER TROMBOEMBOLİ

Gebelik sırasında PTE insidansı yaklaşık 1000 gebelikte 1 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı %3'tür, bu oran gebe olmayan hastalardaki mortaliteden belirgin yüksektir (148).

Gebe kadınlarda tromboemboli gelişimine yatkınlık oluşturan durumlar;

1. Bazı koagülasyon faktörlerinde artış, fibrinolitik aktivitede azalma sonucu hiperkoagülabilité,
2. Uterusun vena kava inferior ve sol iliyak vene bası yapması sonucu venöz staz,
3. Doğum sırasında pelvik venlere hasardır.

Gebe kadınlarda görülen semptomlar gebe olmayanlarda görülenler ile benzerdir. Pulmoner tromboemboli tanısını dışlamak için D-Dimer'in kullanımı ilgili öneriler rehberlerde farklılık göstermektedir. ATS/STR 2011 ve RCOG 2015 rehberlerde D-Dimer'in kullanılması önerilmemekten, 2014 ESC rehberinde kullanılabilirliği önerilmektedir (149-151). ESC 2019 rehberinde ise hem D-Dimer ölçümünün hem de klinik prediksyon kurallarının gebelikte ve postpartum dönemde PTE tanısı koymak veya dışlamak için kullanılması gerektiği ifade edilmektedir (152).

PTE tanısı için venilyasyon/perfüzyon sintigrafisi veya BT pulmoner anjiyografi (düşük radyasyon dozu protokolü) çekilmelidir. Akciğer grafisinde patoloji olan durumlarda BT pulmoner anjiyografi ilk tercih olmalıdır (152).

Gebelikte heparin güvenle tercih edilir, ilk tercih LMWH'dir. LMWH dozunu ayarlamada faktör Xa düzeyinin takibi önerilmez (153). Gebelik süresince vitamin K antagonistlerinin ve direkt oral antikoagülanların kullanımı önerilmez (154). Postpartum dönemde, laktasyon sırasında warfarin güvenle kullanılabilir.

Tedavi tüm gebelik boyunca devam etmeli ve doğumdan sonra dört-altı hafta daha uzatılmalıdır. Sezeryan, indüksiyon veya nöraksiyal anestezi uygulamasından 24 saat önce LMWH kesilmelidir (155). Heparin ilişkili trombositopeni geliştiğinde güvenle kullanılabilir ilaç Danaparoid'dir (155). Fondaparinux'un gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması önerilmez (156). Hayatı tehdit eden tromboemboli varlığında trombolitikler kullanılabilir (153).

KAYNAKLAR

1. Shorakae S, Boyle J, Teede H. Polycystic ovary syndrome: A common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about. *Intern Med J* 2014; 44: 720-6.
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:270-84.
3. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Menstrual irregularity and asthma and lung function. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:557-64.
4. van der Plaats DA, Minelli C, Jarvis DL, Garcia-Aymerich J, Leynaert B, Gómez-Real F. Polycystic ovary syndrome and lung function: a Mendelian randomization study. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(3):455-7.
5. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004;47:195-203.
6. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Poly-cystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and day-time sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 517-50.
7. Lin TY, Lin PY, Su TP, et al. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: A nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med* 2017;36:165-9.
8. Kahal H, Tahrani AA, Kyrou I, et al. The relationship between obstructive sleep apnoea and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A crosssectional study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:1-12.
9. Yang HP, Kang JH, Su HY, et al. Apnea-hypopnea index in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:226-9.
10. de Sousa G, Schluter B, Menke T, et al. Relationships between polysomnographic variables, parameters of glucose metabolism, and serum androgens in obese adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Sleep Res* 2011;20:472-8.
11. Kahal H, Kyrou I, Tahrani AA, et al. Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome; a comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:313-9.
12. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Front Horm Res* 2013;40:22-7.
13. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
14. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 2002;25:499-506.
15. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1465-72.
16. White DP, Schneider BK, Santen R, et al. Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol* 1985;59:1452-7.
17. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:530-2.
18. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2003;94:101-7.
19. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:38-41.
20. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:68-75.
21. Driver HS, McLean H, Kumar DV, Farr N, Day AG, Fitzpatrick MF. The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. *Sleep* 2005;28:449-56.
22. Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, et al. Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1459-63.

23. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72.
24. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997;241:11-8.
25. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016;31:1997-2004.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106(7):1634-47.
27. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Reprint of: ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 2019;112(4 Suppl1):209-21.
28. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:268-72.
29. Soares SR, Gomez R, Simon C, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:321-33.
30. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC 3rd, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on assisted reproductive technology treatment and outcome. *Fertil Steril* 2010;94:1399-404.
31. Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160-7.
32. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:1197-203.
33. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:68-71.
34. Abbara A, Islam R, Clarke SA, et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol* 2018;88(6):920-7.
35. Petrenko AP, Castelo-Branco C, Marshalov DV, Salov IA, Shifman EM. Ovarian hyperstimulation syndrome. A new look at an old problem. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(8):651-6.
36. Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):301-6.
37. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Lien YR, Chen SU, Yang YS. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(1):2-10.
38. Papavramidis TS, Marinis AD, Pliakos I, Kesisoglou I, Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome - intra-abdominal hypertension: defining, diagnosing, and managing. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4(2):279-91.
39. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999;71(4):645-51.
40. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci* 2018;43(3):248-60.
41. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd001750.
42. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2016;31:1253-64.
43. Guo JL, Zhang DD, Zhao Y, et al. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:19093.
44. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd006105.
45. Wormer KC, Jangda AA, El Sayed FA, Stewart KI, Mumford SL, Segars JH. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and cost analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:117-24.
46. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):249-61.
47. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95-100.
48. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:8632.
49. Fluker MR, Copeland JE, Yuzpe AA. An ounce of prevention: outpatient management of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:821-4.
50. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, et al. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(4):281-6.
51. Qublan HS, Al-Taani MI, Megdadi MF, Metri RM, Al-Ahmad N. Multiple transvaginal ascitic fluid aspirations improves the clinical and reproductive outcome in patients undergoing in vitro fertilisation treatment complicated by severe early ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:379-82.
52. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thrombosis Research* 2017;151:61-4.
53. Chen CD, Yang JH, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Effects of repeated abdominal paracentesis on uterine and intraovarian haemodynamics and pregnancy outcome in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2077-81.

54. Abuzeid MI, Nassar Z, Massaad Z, Weiss M, Ashraf M, Fakih M. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(2):370-3.
55. Shigematsu T, Kubota E, Aman M. Adult respiratory distress syndrome as a manifestation of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;69(2):169-70.
56. Visouli AN, Darwiche K, Mpakas A, et al. Catamenial pneumothorax: a rare entity? report of 5 cases and review of the literature. *J Thorac Dis* 2012;4:17-31.
57. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, et al. Thoracic endometriosis syndrome: a review of diagnosis and management. *JLS* 2019;23(3):e2019.00029.
58. Soares T, Oliveira MA, Panisset K, et al. Diaphragmatic endometriosis and thoracic endometriosis syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2022;43(2):137-43.
59. Rossi NP, Goplerud CP. Recurrent catamenial pneumothorax. *Arch Surg* 1974;109:173-6.
60. Marshall MB, Ahmed Z, Kucharczuk JC, Kaiser LR, Shrager JB. Catamenial pneumothorax: Optimal hormonal and surgical management. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2005;27:662-6.
61. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100(2):164-70.
62. Larrain D, Suárez F, Braun H, Chapochnik J, Diaz L, Rojas I. Thoracic and diaphragmatic endometriosis: single-institution experience using novel, broadened diagnostic criteria. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2018;19:116-22.
63. Singh TP, Rizvi SAA, Pretorius CF. Post-menopausal acquired diaphragmatic herniation in the context of endometriosis. *Int J Surg Case Rep* 2018;53:154-6.
64. Ceccaroni M, Roviglione G, Giampaolino P, et al. Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. *Surg Endosc* 2013;27:625-32.
65. Channabasavaiah AD, Joseph JV. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltim)* 2010;89:183-8.
66. Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy JN, Revel MP. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol* 2014;69:323-30.
67. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol* 2016; 26: 3968-77.
68. Bricelj K, Srpčič M, Ražem A, Snoj Ž. Catamenial pneumothorax since introduction of video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129:717-26.
69. Subotic D, Mikovic Z, Atanasijadis N, Savic M, Moskovljevic D, Subotic D. Hormonal therapy after the operation for catamenial pneumothorax - is it always necessary? *J Cardiothorac Surg* 2016;11:66.
70. Korom S, Canyurt H, Missbach A, et al. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:502-8.
71. Rivas de Andrés JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax. *Arch Bronconeumol* 2008, 44:437-48.
72. Nair SS, Nayar J. Thoracic endometriosis syndrome: a veritable Pandora's box. *J Clin Diagn Res* 2016;10:4-8.
73. Nguyen J, Kamangar N. Massive hemothorax as a complication of thoracic endometriosis syndrome. *Chest* 2016;150(4):1255.
74. Somani A, Pillai S, Maryam M, Chakrapani A. A rare massive presentation of catamenial hemothorax. *Am J Emerg Med* 2020;38:1-3.
75. Bobbio A, Canny E, Lupo AM, Lococo F, Legras A. Thoracic endometriosis syndrome other than pneumothorax: clinical and pathological findings. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1865-71.
76. Wang HC, Kuo PH, Kuo SH, Luh KT. Catamenial hemoptysis from tracheo-bronchial endometriosis: reappraisal of diagnostic value of bronchoscopy and bronchial brush cytology. *Chest* 2000;118(4):1205-8.
77. Abid S, Xie S, Bose M. 17 β -Estradiol dysregulates innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection and is modulated by estrogen receptor antagonism. *Infect Immun* 2017;85(10):e00422-17.
78. Azizad-Pinto P, Clarke D. Thoracic endometriosis syndrome: case report and re-view of the literature. *Perm J* 2014; 18: 61-5.
79. Montemayor K, Claudio AT, Carson S, Lechtzin N, Christianson MS, West NE. Unmasking catamenial hemoptysis in the era of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2020;19:25-7.
80. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and non-catamenial, endometriosis related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1048-53.
81. Maurer ER, Schaal JA, Mendez FL. Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm. *J Am Med Assoc* 1958;168:2013-4.
82. Lillington GA, Mitchell SP, Wood GA. Catamenial pneumothorax. *JAMA* 1972;219:1328-32.
83. Saito T, Saito Y, Fukumoto KJ, et al. Clinical and pathological characteristics of spontaneous pneumothorax in women: a 25-year single-institutional experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66(9):516-22.
84. Ciriaco P, Negri G, Libretti L, et al. Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;8:349-52.
85. Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. *JLS* 2014;18:e2014.00312.
86. Pathak S, Caruana E, Chowdhry F. Should surgical treatment of catamenial pneumothorax include diaphragmatic repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;29(6):906-10.
87. Elsayed HH, Hassaballa AS, Mostafa MH, et al. Is hormonal manipulation after surgical treatment of catamenial pneumothorax effective in reducing the rate of recurrence? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;278:141-7.

88. Olive DL, Pritts E. Treatment of endometriosis. *N Eng J Med* 2001;345:266-75.
89. Garner M, Ahmed E, Gatiss S, West D. Hormonal manipulation after surgery for catamenial pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26(2):319-22.
90. Carlson JA, Day TG, Kuhns JG, Howell RS, Masterson BJ. Endoarterial pulmonary metastasis of malignant trophoblast associated with a term intrauterine pregnancy. *Gynecol Oncol* 1984;17(2):241-8.
91. Lapaire O, Holzgreve W, Oosterwijk JC, Brinkhaus R, Bianchi DW, Georg Schmorl on trophoblasts in the maternal circulation. *Placenta* 2007;28(1):1-5.
92. Ikarashi T, Takeuchi S, Ohnishi Y. Trophoblastic embolism in sudden maternal death. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1988;40(6):793-5.
93. Habek D, Janculjak D, Cerkez Habek J, Jalsovec D. Sudden death because of massive pulmonary thromboembolism and concomitant cerebrovascular trophoblastic embolism following artificial abortion. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:390-2.
94. Pina H, Kimmoun A, Marchand E, Sartelet H, Gauchotte G. Fatal massive pulmonary thromboembolism and concomitant pulmonary trophoblastic embolism associated with exaggerated placental site reaction: a case study. *Int J Legal Med* 2021;135:2357-61.
95. Bakri YN, Berkowitz RS, Khan J, et al. Pulmonary metastases of gestational trophoblastic tumor. Risk factors for early respiratory failure. *J Reprod Med* 1994;39:175-8.
96. Garner EI, Chang-Lee WY, Lu KH, et al. Trophoblastic pulmonary embolization after hysterectomy for invasive complete mole. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:908-12.
97. Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:189-94.
98. Watanabe S, Shimokawa S, Sakasegawa K, et al. Choriocarcinoma in the pulmonary artery treated with emergency pulmonary embolectomy. *Chest* 2002;121:654-6.
99. Hwang JW, Kim Y, Hwang JH, Kim TS, Ro DW, Lee KS. Lymphangitic carcinomatosis of the lung: serial changes on high-resolution CT. *Korean J Radiol* 1997;37(6):1051-7.
100. Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970-2018. *Postgrad Med* 2019;131(5):309-18.
101. Ak AK, Mantri SN. Lymphangitic carcinomatosis. In: *StatPearls* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jul 10. 2022 Jane. PMID:32809756
102. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41(1):7-13.
103. Kim MS, Jeong SY, Lee YY, et al. Clinical outcome of pulmonary lymphangitic carcinomatosis in gynecologic malignancy: a single institution experience. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022;61:333-8.
104. Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Cancer* 1978;42(4):1995-8.
105. Khachekian A, Shargh S, Arabian S. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from metastatic gastric adenocarcinoma: case report. *J Am Osteopath Assoc* 2015;115(5):332-7.
106. Munk PL, Muller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology* 1988;166(3):705-9.
107. Godbole RH, Saggarr R, Kamangar N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm Circ* 2019;9. 2045894019851000.
108. Del Rosario M, Tsai H, Dasanu CA. Prolonged survival in colon cancer with malignant pericardial effusion and pulmonary lymphangitic carcinomatosis: a case for monoclonal antibodies? *Conn Med* 2016;80(8):483-5.
109. Yang P. P46 experience in the treatment of 13 cases of pulmonary lymphangitic carcinomatosis with apatinib. *J Thorac Oncol* 2018;13(9 Suppl):178.
110. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(Suppl 1):2-32.
111. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with respiratory disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:160-6.
112. Cohen LF, di Sant'Agnese PA, Friedlander J. Cystic fibrosis and pregnancy: a national survey. *Lancet* 1980;316:842-4.
113. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:254-61.
114. Jelin AC, Sharshiner R, Caughey AB. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with Cystic Fibrosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:4-7.
115. Jankelson D, Robinson M, Parsons S, Torzillo P, Peat B, Bye P. Cystic fibrosis and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:180-4.
116. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with Cystic Fibrosis. *Chest* 2003;124:1460-8.
117. Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, Millar SJ, Pasta DJ, McMullen A. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:213-9.
118. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(Suppl 1):S2-32.
119. Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacafator - tezacaftor - ivacaftor: highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Exp Rev Respir Med* 2021;15:723-35.
120. O'Connor K, Goodwin D, Nesmith A, et al. Elexacafator/tezacaftor/ivacaftor treatment resolves subfertility in females with CF: a case series from 2 CF centers. *J Cyst Fibros* 2021;20:399-401.
121. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacafator-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021;20:402-6.
122. Jain A, Sami-Zakhari IR. Complications of Obstetric and Gynecologic Conditions. A.C. Koumbourlis, M.A. Nevin (eds.), *Pulmonary Complications of Non-Pulmonary Pediatric Disorders. Respiratory Medicine* 2018:139-161.

123. Shiffman ML, Seale TW, Flux M, Rennert OR, Swender PT. Breast-milk composition in women with cystic fibrosis: report of two cases and a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 1989;49:612-7.
124. Howie AD, Milne JA. Pregnancy in patients with bronchiectasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:197-200.
125. Afzelius BA, Eliasson R. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis* 1983;127:144-7.
126. Nandhakumar A, Silverman GL. Acute hypoxemia in a parturient with primary ciliary dyskinesia following the administration of intravenous oxytocin: a case report. *Can J Anaesth* 2013;60:1218-21.
127. Haines AJ, Middleton PG. Pulmonary disorders in pregnancy: Bronchiectasis, cystic fibrosis, sarcoidosis and interstitial diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;85(Pt A):114-126. Best
128. Donaldson SW, Tompsett AC, Grekin RH, Curtis AC. Sarcoidosis. V. The effects of pregnancy on the course of the disease. *Ann Intern Med* 1951;34:1213-8.
129. Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Intern Med* 1990;227:221-4.
130. Kocher L, Rossides M, Remaues K, et al. Maternal and infant outcomes in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort study of first births. *Respir Res* 2020;21:225.
131. Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell CV. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest* 2014;145:394-8.
132. Cohen JM, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Poorly controlled asthma during pregnancy remains common in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2672-80.
133. Schata M, Dombrowski MP: Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1862-9.
134. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:934-42.
135. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980;93:905-18.
136. Grindheim G, Toska K, Estensen M-E, et al. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012;119:94-101.
137. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available online at www.ginasthma.org; accessed-January 12, 2022.
138. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):34-46.
139. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528-36.
140. Briggs GE, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, ed 6, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002;483-4.
141. BTS/SIGN. *Guideline on the management of asthma* 2016 01/03/2019.
142. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:934-42.
143. Berkowitz K, LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:981-5.
144. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:390-7.
145. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:657-62.
146. Shariatzadeh MR, Marrie TJ. Pneumonia during pregnancy. *Am J Med* 2006;119:872-6.
147. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax* 2001;56:398-405.
148. Cueto-Robledo G, Cervantes-Naranjo FD, Gonzalez-Hermosillo LM, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: An updated review with case series description. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(7):101683.
149. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline - evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology* 2012;262:635-46.
150. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a)*, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> 2015, accessed 1 December 2019
151. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35: 3033-80.
152. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2019;54: 1901647.
153. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
154. Desborough MJ, Pavord S, Hunt BJ. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: comment. *J Thromb Haemost* 2017;15:194-5.
155. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2_suppl):691S-736S.
156. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJHM, et al. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1876-9.