

7. Gebelikte Sarkoidoz ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Prof. Dr. Gamze KIRKIL, Dr. Öğr. Üyesi Önsel ÖNER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve sarkoidoz, gebelik döneminde nadir görülmekle birlikte hem maternal hem de fetal mortalite ve morbidite riskini önemli ölçüde artıran heterojen bir hastalık grubudur. Bu derlemede gebelikte sarkoidoz ve İAH yönetimi, fizyolojik değişikliklerin hastalık seyrine etkileri, tanısal yaklaşımları ve güncel tedavi stratejileri literatür eşliğinde sunulmuştur. Gebelikte meydana gelen solunum sistemi değişiklikleri ve hormonal dalgalanmalar, İAH kliniğini maskeleyebilmekte veya alevlenmeleri tetikleyebilmektedir. Tanı aşamasında radyasyona maruziyeti minimumda tutmak adına ultrasonografi ve endike olduğunda fetal korumalı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tercih edilmektedir. Tedavi yönetimi ise hastalığın stabil tutulması ile teratojenik risklerin dengelenmesine dayanır. Glukokortikoidler ve azatioprin gibi gebelikte güvenliği nispeten kanıtlanmış ajanlar ön plana çıkarken, antifibrotik ilaçlar (nintedanib, pirfenidon) kontrendikedir. Gebelikte İAH yönetimi; göğüs hastalıkları, perinatoloji, anestezi ve pediatri uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsey tarafından yürütülmelidir. Gebelik öncesi danışmanlık, fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi ve yakın takip hem anne hem de yenidoğan sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir.

I. Giriş

Birçok kronik solunum yolu hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve bu nedenle gebe kalmaya çalışan genç yetişkin kadınlarda da görülür. Astımlı kadınlarda doğurganlığın olumsuz etkilendiği belgelenmiş olsa da (1), bronşektazi, sarkoidoz ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) için doğurganlık ve üreme konusunda mevcut veriler azdır. İAH'lerin çoğu, üreme çağını geride bırakmış kişilerde görülür. Bu nedenle gebelikte İAH görülmesi nadirdir, ancak gelişmiş dünyada gebelik yaşının artmasıyla birlikte, bu hastalıkların gebelik sırasında ortaya çıkma olasılığı da artmıştır (2). Özellikle, sarkoidoz, bağ dokusu ilişkili İAH ve lenfanjioleiomiyomatozis (LAM) dahil ol-

mak üzere belirli İAH türleri, doğurganlık çağındaki bireylerde sık görülür.

Normal bir gebelik sürecinde solunum sistemi hem fizyolojik hem de anatomik değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler akut solunum yolu hastalıklarının gelişmesine zemin hazırlayabilir, ayrıca kronik akciğer hastalıklarının doğal seyrini de etkileyebilir. Tersine, kontrol altına alınamayan kronik akciğer rahatsızlıkları gebeliğin ilerleyişini olumsuz etkileyebilir.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan bir kadın gebe kaldığında onu takip eden hekim için en önemli sorumluluk gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonları öngörebilmektir. Literatürde bu komplikasyonlar

ile ilgili çok sayıda veri mevcuttur. Lapinsky ve ark., çeşitli restriktif akciğer hastalıklarına (kifoskolyoz, nöromusküler hastalık, skleroderma, SLE, bronşektazi ve kronik granümatöz hastalık) sahip 12 gebe kadından oluşan vaka serilerinde; gebelik sırasında üç kadında ek oksijen desteği, bir kadında ise non-invaziv ventilasyon uygulamasına ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (3). Ayrıca, gebeliklerin büyük kısmında (%80) doğum indüksiyonu yapıldığını veya elektif sezaryen uygulandığını bildirmişlerdir. Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH olan üç gebenin ikisinde FEV₁ değerinin < %50 olduğu ve bu hastaların ek oksijen desteğine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Her üç annenin de sezaryen yoluyla preterm doğum yaptığı, 6-19 aylık uzun süreli takiplerde bebeklerin sağlıklı olduğu ve annelerdeki akciğer hastalığının stabil seyrettiği belirtilmiştir (4). Dokuz ile 15 gebelikten oluşan küçük örneklem gruplarını kapsayan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (3,5,6). Gebelik sırasında artan oksijen gereksinimi parankimal fibrozis nedeniyle İAH'li kadınlarda arteriyel oksijen saturasyonunu daha da düşürebilir. Ayrıca, gebelikte artan kan hacmi ve doğum sonrasında hızlı sıvı geçişleri nedeniyle, bu hastaların peri- ve postpartum dönemde kardiyopulmoner yetmezlik açısından daha yüksek risk altında olabileceği öne sürülmektedir (7,8). Bu nedenlerle, bazı yazarlar, vital kapasitenin 1 L'nin altında olmasıyla tanımladıkları çok ağır İAH'si olan hastaların gebe kalmaktan tamamen kaçınmasını veya gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir (9). Benzer şekilde Ruiz-Irastorza ve ark, anneye ait komplikasyon riskinin artması nedeniyle, SLE'li kadınlarda kısıtlayıcı akciğer hastalığını (FVC < 1 L) gebelik için bir kontrendikasyon olarak belirtmiştir (10).

Çok yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada, otoimmün hastalığa bağlı İAH tanısı olan, %12'sinde çok ağır İAH, %25'inde ağır İAH, %51'inde hafif-orta İAH ve %12'sinde normal akciğer fonksiyonu saptanan 60 gebe incelenmiş, anne ölümü gerçekleşmediği, sadece bir hastada yoğun bakım ünitesinde yatış gerektiği, yedi hastanın doğum sırasında oksijen desteği aldığı ancak hiçbirine entübasyon uygulanmadığı bildirilmiştir (2). Yazarlar, çok şiddetli İAH ve altta yatan bağ dokusu hastalığı olan kadınlarda olumsuz gebelik sonuçları yaygın olsa da, genel anne morbiditesi ve mortalitesinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu veriler, sanılanın aksine İAH'li kadınların güvenli bir şekilde gebelik denemesi yapabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, eşlik eden kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon veya yüksek aktiviteli romatizmal

hastalığı bulunmayan, otoimmün kaynaklı İAH'ye sahip hastaların gebe kalmayı denemelerinin ve/veya gebeliği sürdürmelerinin güvenli olduğu bildirilmiştir. Romatizmal hastalığı olan kadınlarda, İAH alevlenmelerini veya diğer semptomları önlemek amacıyla gebelikte uyumlu ilaçların kullanımına devam edilmesi önerilmiştir (2).

Gebe İAH'li hastalarda gebelik takibi kadar doğumun nasıl yapılması gerektiği de önemli bir sorundur. Solunum sistemi hastalığı olan kadınlarda sezaryen ile vajinal doğum arasında klinik bir fayda farkı olup, olmadığını inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çoğu kılavuz, sezaryen kararının obstetrik endikasyonlara dayalı olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedir (11). Peripartum komplikasyonları azaltmak amacıyla yüksek riskli vakalarda sezaryen öneren yazarlar da mevcuttur (12). Ağır akciğer hastalığı olan kadınlarda uzman personelin hazır bulunmasını sağlamak amacıyla planlı (elektif) doğum yapılması, doğumun itme (ekspulsif) evresinin uzamasını önlemek için doğumun ikinci evresinde düzenlemeler yapılması, gerektiğinde yeterli analjezi ve oksijen desteği sağlanması ve mümkünse genel anesteziye kaçınılması gerekebilir. Doğum ağrısı için lokal anestezikler (opioidli veya opioidsiz) kullanılarak uygulanan erken epidural analjezi, tercih edilen yöntemdir. Lomber epidural analjezi, acil sezaryen gerektiren durumlarda güvenli ve uygun bir anesteziye dönüştürülebilir, böylece havayolu yönetimi ihtiyacı ortadan kaldırılmış olur. Sistemik opioidler orta düzeyde ağrı hafifletme sağlayabilir ancak öksürüğü ve solunumu baskılayabilir. Analjezi amacıyla, dozu dikkatle ayarlanan bir epidural uygulama genellikle tercih edilir (13). Düşük doz kortikosteroid kullanan hastalarda, doğum öncesi stres dozu kortikosteroidler düşünülmelidir. NICE kılavuzlarına göre, adrenal yetmezliği olan veya uzun süreli steroid kullanan (üç haftadan uzun süre günde $\geq$ 5 mg prednizolon) hastalar doğum öncesi steroid takviyesine ihtiyaç duyarlar (14).

Bu hastaların yönetimi, multidisipliner ekip işbirliğini, gebelik öncesi danışmanlığı, akciğer fonksiyonlarının rutin takibini ve aşlamayı; özellikle grip, boğmaca, SARS-CoV-2 ve pnömokok aşılarını içermelidir. Gebelik öncesi danışmanlık, teratojenik immünsüpresif ilaçların kesilmesi ve gebelikte uyumlu alternatiflerin başlanması da dahil olmak üzere ilaçların optimize edilmesini sağlar. İAH olan bir hastada gebelik riskleri, FVC ve DLCO değerlerine göre sınıflandırılabilir. Ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyonun varlığını belirlemek için kullanılabilir.

Bundan sonraki bölümlerde gebelerde başta sarkoidoz olmak üzere sık görülen İAH'nin yönetimi ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

II. SARKOIDOZ

Sarkoidoz, granümatöz inflamasyonun neden olduğu, multisistemik ve en çok akciğerleri tutan bir hastalıktır. Sarkoidoz hastalarının yaklaşık yarısı kadındır ve bunların çoğu üreme çağında teşhis edilir (15). Sarkoidozda fertilité ile ilgili sorunlar hakkında çok az şey bilinmektedir. Sarkoidozun over, testis ve uterusu etkilediğine dair olgu sunumları bulunmasına rağmen, veriler yetersiz olsa da genel olarak sarkoidozlu kadınlarda doğurganlığın azalmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca, eski literatürlerde sarkoidozun fetal veya obstetrik komplikasyonların sıklığını artırdığı yönünde de veri yoktur (16). Aksine, gebeliğin sarkoidozda iyileşmeye neden olduğu ve bunun dolaşımdaki kortikosteroid konsantrasyonunun artmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (17,18). Ancak bu iyileşmenin gerçekten gebeliğe bağlı mı yoksa hastaların yalnızca hastalığın doğal seyri sonucu mu iyileştiği net değildir. Daha şiddetli hastalığı olanların gebelik sırasında iyileşme gösterdiği, ancak doğumdan üç ila altı ay sonra nüks ettiği de bilinmektedir (17).

Epidemiyoloji

Sarkoidozun en sık izlendiği yaş grubu kadınlarda 20-40 yaş arasındadır yani üreme çağıının pik yaptığı bir dönemdir. Ancak buna rağmen gebelikle eş zamanlı görülme oranı düşüktür. Gebelikte sarkoidoz prevalansının her 100.000 gebede 20-60 olduğu (8,19), her 1500-2000 gebelikten birinde sarkoidoz görüldüğü tahmin edilmektedir (20). Eski veriler normal doğumların %0.02 ile %0.06'sının sarkoidozlu hastalarda gerçekleştiğini göstermektedir (18,21). Daha yakın dönemde Amerika'da 7 milyon gebenin dahil edildiği bir çalışmada, sarkoidoz oranı 100.000 doğumda 9.6 vaka olarak bildirilmiştir (22).

Sadece gebelik dönemi değil, gebelik sonlandıktan sonraki süreç de sarkoidoz gelişimi için önemli olabilir. Selroos ve ark., 29 yıllık bir sürede sarkoidoz tanısı alan 252 kadını değerlendirmiş ve bu grupta 38 gebelik saptamıştır (16). Bu tanıların 25'i doğumdan sonraki bir yıl içinde konulmuştur, bu durum doğum sonrası alevlenmenin klinik önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle, bu hasta grubunda dikkatli bir doğum sonrası planlama yapılması gerekmektedir.

Patofizyoloji

Sarkoidoz, tipik bir T-helper 1 (Th-1) immün yanıtı hastalığıdır; IFN- γ , IL-2 ve TNF- α salınımıyla gra-

nülom oluşumu tetiklenir. Gebelikte ise östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle Th1 yanıtından Th2 yanıtına geçiş gerçekleşir ve anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeyleri artar. Östrojen ayrıca makrofajları çeken kemokinler, IL-2, IL-12 ve TNF-alfa gibi Th1 sitokinlerinin üretimini baskılar (17). Bu immünolojik kayma, sarkoidozun granümatöz inflamasyonunu doğal olarak frenler. Ayrıca, plasentadan salgılanan yüksek miktardaki serbest kortizol ve progesteron, endojen bir immünsüpresif tedavi gibi çalışır. Bu mekanizma, gebelerin %60-70'inde gözlenen remisyonu açıklar. Sarkoidozda doğum sonrası bir alevlenme sıklıkla görülür. Bu artmış risk, endojen maternal kortikosteroid düzeylerindeki azalmaya veya Th1 aracılı sitokin durumuna geri dönüşüne bağlı olabilir (23).

Klinik

Bazı vaka serilerinde, sarkoidoz semptomlarının gebelik sırasında değişmeden kaldığı veya iyileştiği ve çok az sayıda advers olayın gözlemlendiği bildirilmiştir (16,24). Radyolojik bulgular açısından gebelik sırasında üç farklı seyir gösterdiği bilinmektedir; gebelik öncesinde normal olan ve gebelik boyunca değişmeden kalan akciğer grafileri, gebelik boyunca stabil kalan, sebat eden rezidüel hastalık ve gebelik sırasında iyileşme gösteren aktif hastalık (25).

Eski çalışmalarda sarkoidoz hastası annelerde gebelik, doğum eylemi ve doğumun obstetrik yönetiminin normal bir gebeden farklılık göstermediği bildirilmiştir (26). Ancak kardiyak sarkoidoz ve nörosarkoidoz hastalarında maternal mortalite ve kardiyak arrest dahil olmak üzere ciddi sonuçlar tanımlanmıştır (27,28). Kardiyak tutulumu olan tüm hastaların gebelik seyri kötü olmamıştır. Euliano ve ark., pulmoner hipertansiyon ve kardiyak tutulumu olan 33 yaşındaki sarkoidoz hastası bir gebenin kortikosteroid, digoksin ve antihipertansif ilaç tedavisine iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir (29). Başka bir olgu sunumunda gebelikteki ilk belirtinin aritmi olduğu, kardiyak MR ve biyopsi sonuçlarına göre sarkoidoz tanısı konulan bu gebelerin tedavi sonrasında sağlıklı bebek dünyaya getirdiği belirtilmiştir (30). Ancak tedaviye yanıt vermeyen olgular da literatürde yer almaktadır. Gebeliğin 21. haftasında senkop atakları ile başvuran hastada kardiyak sarkoidoz tanısı konulmuş ve aralıklı ventriküler aritmi ataklarını yönetmek amacıyla implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) yerleştirilmiştir. Buna rağmen hastada klinik kalp yetmezliği gelişmiştir (31). Benzer şekilde, Wallmüller ve ark.,

bilinen pulmoner sarkoidozu olan bir kadında gebeliğin 32. haftasında gelişen maternal kardiyak arrest vakasını bildirmişlerdir (32). Yapılan postmortem incelemede, sarkoidoza ikincil gelişen fibrotik bir orta ventriküler duvar skarı saptanmıştır. Bu vakalar, gebelikte risk altındaki kadınların yönetiminde dikkatli olunmasının önemini vurgulamaktadır. Kardiyak sarkoidozu olan kadınlarda ICD takılı olabilir. Daha önceki çalışmalar, gebeliğin ICD şoklarının veya ICD ile ilişkili komplikasyonların riskini artırmadığını göstermiştir (33). Gebelik sırasında daha önce mevcut olan İAH ile başvuran kadınları kapsayan bir kohort çalışmasında, 60 kadındaki 86 gebelik değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan kadınların büyük çoğunluğuna (%71) sarkoidoz tanısı konmuştur; bu kadınlardan 30'una ekokardiyografi yapılmış ve dört kadında pulmoner hipertansiyon bulguları saptanmıştır. Anne ölümü bildirilmemekle birlikte, kadınların %11'inde doğum sırasında ek oksijen desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Bu durum yazarları, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon veya ciddi derecede aktif hastalığı bulunmayan kadınlarda gebeliğin düşünülebileceği sonucuna varmaya yöneltmiştir (2). Ancak akciğer parankim tutulumunun yaygın olduğu, FVC değerinin 1-1.5 L'nin altına indiği hastalarda maternal mortalitenin arttığı da akılda tutulmalıdır (2). Ağır İAH'si olan kadınlarda, gebelikteki artan oksijen gereksiniminin, parankimal fibrozis nedeniyle oksijen satürasyonlarında düşüşe yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu durum, söz konusu hasta grubunda gebelikten kaçınılması yönündeki geleneksel önerinin temelini oluşturmaktadır.

Sarkoidozun preeklampsi, eklampsi, sezaryen doğum, postpartum kanama ve venöz tromboembolizm (VTE) riskinde artışla ilişkilendirildiği, sarkoidozlu kadınlardan doğan bebeklerin prematüre olma ve intrauterin gelişme geriliği gösterme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22). Yakın dönemde İsveç'te yapılan kohort çalışmada, Ulusal Hasta Kayıtları'nda gebelik öncesinde sarkoidoz tanısıyla en az iki kez başvurusu bulunan ve Tıbbi Doğum Kayıtları'nda yer alan 182 tekil ilk gebeliği olan hastalar çalışmaya alınmış, bu gebelerin preeklampsi/eklampsi riskinde %60 ve preterm doğum riskinde %70'lik bir artış olduğu bildirilmiştir. Sezaryen doğum riskinde ise %30 yükseklik saptanmıştır. Gebelik veya doğum sırasında anne açısından çok sayıda ciddi komplikasyon gözlemlenmeyen çalışmada, sarkoidozlu annelerin bebeklerinde, büyük kısmı kardiyak kökenli olmayan doğum kusurları açısından artmış bir risk bildirilmiştir (34).

Tanı

Sarkoidoz tanısı şu üç kriterle konur; uyumlu klinik tablo, doku örneklerinde nonnekrotizan granülomların varlığı ve diğer granümatöz hastalıkların dışlanması (35). Ancak gebe bir hastada sarkoidoz şüphesi varlığında, fetüsün radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek ve histopatolojik analiz amacıyla örnek alınmasıyla ilişkili riskleri azaltmak için, incelemelerin klinik riskler göz önünde bulundurularak rasyonel bir şekilde planlanması gerekir.

Gebelik sırasında akciğer grafisi çekirmek güvenli kabul edilir. Akciğer grafisi çekilirken annenin maruz kaldığı radyasyon dozu 30 μ Sievert'tir (36). Fetal radyasyon dozu ise ihmal edilebilir düzeydedir ($< 0,01$ mGy) (36). Fetüs, radyasyona en çok organogenez (2-15. haftalar) sırasında duyarlıdır (37). Sarkoidoz hastalarında bazen akciğer grafisinde belirgin infiltrasyon saptanmayabilir, bu durumda İAH tanısını doğrulamak için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), bronkoalveoler lavaj ve transbronşiyal biyopsi gerekebilir. Gebelik sırasında bu tetkiklerin yapılmasına karar verilirken, konunun multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi ve anne ile fetüs açısından risk ve yararların göz önünde bulundurulması gerekir. Çok az istisna dışında, radyografi, bilgisayarlı tomografi veya nükleer tıp görüntüleme yöntemleri yoluyla maruz kalan radyasyon dozu, fetüse zarar verebilecek düzeyin çok altındadır (38). Kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin hem anne hem de fetüs üzerinde belgelenmiş herhangi bir olumsuz etkisi bulunmadığından, gebelik sırasında güvenli kabul edilir (39). Manyetik rezonans pulmoner anjiyografi, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'ya olası bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Tanı aşamasında solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılır ancak SFT yorumlanırken gebeliğin fizyolojik etkileri akılda tutulmalıdır. Normal bir gebelik sürecinde bazal metabolik hız ve oksijen tüketimi artarken, tidal volüm, karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO_2) ve rezidüel volüm azalır. Solunum sayısı, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1), FEV_1/FVC oranı, pik ekspiratuar akım oranı (PEF) ve vital kapasite (VC) ise değişmez (20,40). Gebe hastalardaki akım-hacim eğrisinin şekli, gebe olmayan kadınlardakinden farklılık göstermez. Gebelik sırasında genişleyen uterusun etkisiyle göğüs duvarı kompliyansı azalır, statik ve dinamik akciğer kompliyansı ile difüzyon kapasitesi değişmeden kalır (41).

Gebe olmayan hastalarda hastalık takibi amacıyla serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerinden yararlanılabilir, ancak gebelikte plasental üretim nedeniyle yanıltıcı olabilir; tanı veya aktivite takibinde güvenilirliği düşüktür (42).

Kardiyak semptomların varlığında, diğer ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla elektrokardiyogram ve ekokardiyografi önerilir, ancak sarkoidozda sıklıkla spesifik olmayan değişiklikler görülür. Kardiyak MRG, gebe hastalarda yararlıdır ve fibrozis, ödem ve skarlaşmayı gösterebilir (31). Gebe kadınlarda gadolinyum bazlı kontrast kullanımı tanıya yardımcı olabilir, ancak bu madde plasentayı geçebildiği için kullanımı tartışmalıdır ve bir risk-yarar analizi yapılmalıdır (43). Rehber önerisi de MRG'de gadolinyum kontrast maddesinin kullanımının sınırlandırılması gerektiği, hamile bir kadında kontrast madde olarak yalnızca tanısal performansı önemli ölçüde iyileştiriyorsa ve fetal veya maternal sonuçları iyileştirmesi bekleniyorsa kullanılabilir. Gadolinyum uygulamasından sonra emzirmeye ara verilmemelidir (38).

Belirtiler nörosarkoidozu düşündürüyorsa beyin MRG'ı yararlı olabilir, ancak kontrast madde kullanımı gerekliliği göz önüne alındığında, risk değerlendirmesinde kişiye özel bir yaklaşım izlenmelidir. Alternatif olarak, beyin omurilik sıvısı analizi ek bilgiler sağlayabilir. (35). Sarkoidozu ikincil gelişen miyopatinin tanısında elektromiyografi (EMG) kullanılabilir (44).

Tedavi

Sarkoidoz hastasının tedavisinde ilk amaç, tercihen gebelik öncesi dönemde mevcut hastalık yönetimini optimize etmektir. Başlangıç değerlendirmesi, mevcut fonksiyon ve hastalık aktivitesinin belirlenmesini kapsamalıdır. Başlangıç tetkikleri; tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ile serum kalsiyum düzeylerini içermelidir. Başlangıç elektrokardiyogramı da yararlı olabilir. Kardiyak sarkoidoz şüphesi veya tanısı olan kadınlarda, yapısal hastalığı dışlamak amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır.

İkinci olarak, tıbbi tedavi optimize edilmelidir. Gebe olmayan sarkoidoz hastalarının yarısından fazlası kendiliğinden iyileştiği için, asemptomatik hastalığı olan hastalarda tedavi endikasyonu yoktur. Birçok hastada yakın takip sürecinden sonra tedavi kararı verilir. Akciğer fonksiyonlarında azalma, belirgin semptomlar veya kötüleşen radyografik bulgularla belirlenen ilerleyici hastalık durumunda, akciğer fonksiyonunu korumak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için tedavi endikasyonu vardır (45). Hafif semp-

tomları olan hastalar izlenebilir. Gebelik döneminde sarkoidoz öyküsü olan kadınların sadece %7,9'una gebelik sırasında oral glukokortikoid verildiği bildirilmiştir (34). Bu çalışmada, oral glukokortikoid kullanım oranının en düşük olduğu dönemin doğumdan sonraki ilk üç ay olduğu belirtilmiştir.

Herhangi bir tedaviye başlamadan önce toksisiteyi yönetmek ve hafifletmek için hastanın detaylı hazırlanması ve bilgilendirilmesi önemlidir. Tedaviden önce, hepatit, tüberküloz, endemik mantarlar ve HIV açısından değerlendirme yapılmalıdır. Aşılar, mümkünse, tedaviden önce yapılmalı ve kılavuz önerilerine göre periyodik olarak güncellenmelidir (46). Enfeksiyon dönemlerinde veya sezeryan öncesi ve sonrası dönemde ilaçlara ara verilebilir. Her ilaca özgü tam kan sayımı ve kapsamlı metabolik paneller de dahil olmak üzere rutin laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalı ve ilaç toksisitesi açısından yakından izlenmelidir (47).

Tedavi kararı verilen sarkoidoz hastalarında kortikosteroidler birinci basamak tedavisinin temelini oluşturmaktadır (48). Kortikosteroidler, interlökin (IL)-1 ve TNF- α üretiminden sorumlu olanlar da dahil olmak üzere Th1 inflamatuvar yanıtını sürdüren sitokin kaskadından sorumlu birçok geni baskılar (49). Progresif akciğer hastalığı ve belirgin semptom varlığında, kortikosteroidlerin kısa vadede (iki yıla kadar) biyobelirteçleri, semptomları, akciğer grafi skorlarını ve spirometrik değerleri iyileştirdiği gösterilmiştir (50). Sarkoidoz hastalarında kortikosteroid endikasyonu hamile ve hamile olmayan hastalar için benzerdir. Hasta zaten steroid kullanıyorsa, gebelik boyunca devam ettirilmelidir. Prednizolonun büyük bir kısmı Plasental 11-beta-HSD2 enzimi tarafından metabolize edilir ve bu nedenle aktif ilacın sadece küçük miktarları fetüse ulaşır (51). Gebelikte uzun süreli kortikosteroid kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir (51). Eski tarihli araştırmalar, kortikosteroid kullanımıyla birlikte fetüste damak yarığı görülme olasılığında bir artış olabileceğine işaret etmiştir (52). Ancak daha güncel çalışmalarda bu durum gözlenmemiştir (53,54). Uzun süreli kullanımda gestasyonel diyabet riskinde artış görüldüğünden, oral glukoz tolerans testi yapılması endikedir. Gebelikte steroidlerin kullanımı ile ilgili rehberde; Prednizolonun gebeliğin her üç trimesterinde ve emzirme döneminde kullanılabilirliği bildirilmiştir (55). Metilprednizolonun plasental geçiş oranlarının prednizolona benzer olduğu ve prednizolon dozunun %80'inde eşdeğer antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu, bu nedenle de gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanılabilirliği belirtilmiştir (55).

Prednizon, sarkoidoz tedavisinde en sık kullanılan kortikosteroiddir. Akciğer sarkoidozu için önerilen başlangıç dozu günde 20 mg'dır ve amaç maksimum fayda sağlayan ve yan etkileri en aza indiren en düşük doza kadar kademeli olarak inmektedir (45). Tedavi eden hekimler üzerinde yapılan bir Delphi çalışması, uzmanlar arasında 40 mg'ın üzerindeki dozların ek bir fayda sağlamadığı konusunda fikir birliği olduğunu göstermiştir (56). Japon hastalarda kardiyak sarkoidoz tedavisi üzerine yapılan bir çalışma, daha yüksek dozlarda kortikosteroidlerle (> 40 mg/gün) tedavi edilen hastaların, daha düşük dozlara (< 30 mg/gün) kıyasla daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olduğunu bildirmiştir (57). Akciğer sarkoidozu olan hastaların uzun süreli takip çalışmasında, prednizonun başlangıç dozunun, akciğer fonksiyonunda daha büyük bir iyileşme ile ilişkili olmadığı görülmüştür, ancak kilo alma yan etkisi daha yüksek dozlarda başlayanlarda anlamlı olmuştur (58). Bununla birlikte, nörolojik tutulum veya körlük gibi yaşamı tehdit eden veya organları tehdit eden ciddi akciğer dışı tutulum varlığında daha yüksek başlangıç dozlarının gerekli olabileceği akılda tutulmalıdır.

Başlangıç tedavisi kadar devam tedavisi ve tedavinin nasıl sonlandırılacağı da önemlidir. Kortikosteroidlerin azaltılması yanıtı göre bireyselleştirilebilir. Pulmoner sarkoidozda, akciğer fonksiyonundaki iyileşme tedavinin ilk ayında görülür ve üç ay içinde maksimuma ulaşır. Bu da tedaviye başladıktan sonra erken dönemde yeniden değerlendirme yapılmasını gündeme getirir (58). Genel olarak kortikosteroid tedavisi, daha yüksek dozlu bir başlangıç aşamasını, dozu günde 7,5-15 mg arasında tolere edilebilir bir idame dozuna düşürmeyi ve ardından tedaviyi kademeli olarak azaltmayı içerir. Bir Delphi konsensusu, sarkoidoz uzmanlarının genel olarak günde 10 mg'ın üzerindeki idame dozlarının kabul edilemez olduğu konusunda hemfikir olduğunu öne sürmektedir (56). Tedavi süresi genellikle bir yıldır, ancak büyük bir İngiliz serisi, on sekiz aylık kademeli azaltma rejimiyle beş yıl sonra akciğer fonksiyonundaki iyileşme ile uzun vadeli başarı bildirmiştir (59). Zıt olarak, altı ay gibi kısa süreli tedavi rejimlerinin etkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (60).

Kortikosteroidlerin immünsüpresif etkinliği iyi bilinmesine rağmen, uzun süreli kullanımın doza ve süreye bağlı önemli toksisiteye sahip olduğu ve hatta sonuçları olumsuz etkileyebileceği de bir gerçektir. Bir meta-analiz, referans merkezlerinde tedavi edilen hastaların kortikosteroid alma olasılığının yedi kat daha fazla olduğunu ve daha yüksek mortalite ora-

nına (%4,8) sahip olduğunu göstermiştir (61). Daha yüksek kümülatif dozların sarkoidozlu hastalarda yaşam kalitesinin düşmesi ve acil servis ziyaretlerinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (62). Hatta kümülatif düşük dozların bile birçok kronik inflamatuvar hastalık için olumsuz etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (63).

Gebelikte steroid tedavisinin anne üzerindeki olumsuz etkileri arasında enfeksiyon riskinin artması, glikoz toleransının azalması ve gestasyonel diyabet riskinin artması yer alır. Hiperglisemi gelişmesi oral steroidlerin kesilmesi veya dozunun azaltılması için bir gösterge değildir. Oral glukokortikoidlerin (prednizon > 30 mg/gün) nadir görülen ancak önemli psikiyatrik yan etkileri akılda tutulmalıdır (20).

Sarkoidoz hastalarında kortikosteroidlerin sistemik uygulama yanında inhaler yolla verilmesi de söz konusudur. İnflamasyonun, sarkoidozlu hastaların hava yollarını sıklıkla etkilediği göz önünde tutulursa inhalasyon tedavisinin tercihi makul görünmektedir. Ayrıca, yan etkilerinin az olması klinisyenler için inhaler tedaviyi cazip bir seçenek haline getirmektedir. Ancak inhaler tedavinin etkinliği ile ilgili literatürde zıt sonuçlar bildirilmiştir; faydalı olduğunu bildirenler yanında (64-66), hastaların birçoğuna eş zamanlı olarak oral tedavi uygulanmasına rağmen, objektif etkiler göstermede başarısız olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (64-68). İnhalasyon tedavisinin anti-inflamatuvar etkisini ve hangi hasta tipinin fayda sağlayabileceğini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı tercih edilmediğinden, tedavi ihtiyacı devam eden hastalarda, dirençli hastalık durumunda veya kortikosteroid tedavisine karşı intolerans/toksisite gelişiminde steroidden tasarruf sağlayan bir ajanın kullanımı gündeme gelmektedir (48). Birçok kortikosteroid tasarrufu sağlayan seçeneğin uzun yarı ömürleri göz önüne alındığında, ikinci basamak ajanın başlatılmasından bir-iki ay sonra kortikosteroidlerin azaltılması makuldür. İdeal durumlarda, kortikosteroidler tamamen azaltılabilir ve yerine yenisi konulabilir ancak bazı durumlarda en iyi etki için ikili tedavi gereklidir.

Metotreksat (MTX), kortikosteroid tasarrufu sağlamada en çok önerilen ikinci basamak ilaçtır ve zorlu vital kapasitede ve semptomlarda iyileşme gösterdiği ispatlanmıştır (69). Metotreksat, folat antagonizması, monositler ve makrofajlar tarafından inflamatuvar sitokin üretimini baskılayan adenosin yolları aracılığıyla bağışıklık yanıtı üzerinde çok sayıda et-

kiye sahip bir antimetabolittir. Ancak etkinliği %55-80 olarak kabul edilmektedir ve farmakogenetik profillere veya dozu sınırlayan yan etkilere bağlı olarak değişmektedir (70,71). Genellikle doz, yaşa, ağırlığa ve böbrek fonksiyonuna bağlı olarak haftada 7,5 mg ile 15 mg arasında değişir, ancak yetersiz yanıt durumunda haftada 20 ila 25 mg gibi daha yüksek dozlar da kullanılabilir (72). Tam etkinliğe ulaşması altı aya kadar sürebilir. Metotreksat genellikle düşük dozda başlanır ve hedef doza ulaşana kadar her iki ila dört haftada bir artırılır. Gastrointestinal yan etkileri olan veya emilim konusunda endişesi olan hastalarda aynı dozlarda deri altı yoluyla da kullanılabilir. Gastrointestinal rahatsızlık, transaminaz yüksekliği ve ağız ülserlerinden kaynaklanan toksisiteyi azaltmak ve uyumu sağlamaya yardımcı olmak için folik asit, MTX ile birlikte kullanılır (73). Metotreksat kullanırken nadiren pulmoner toksisite görülebilir; açıklanamayan akciğer infiltratları gelişiminde ve semptomlarda kötüleşme varlığında dikkate alınmalıdır. Metotreksat gebelerde kesinlikle kontrendikedir (teratojenik-Kategori X). Gebelik planlanmadan en az üç ay önce kesilmelidir. Gebelikten üç ay önce düşük doz MTX ile tedavi edilen kadınlarda, folat takviyesine (5 mg/gün) gebelik öncesinde ve gebelik boyunca devam edilmelidir. Düşük doz MTX ile kazara gebelik durumunda, ilaç derhal kesilmeli, folat takviyesine (5 mg/gün) devam edilmeli ve fetal risk dikkatlice değerlendirilmelidir. Teorik riskler ve yetersiz sonuç verileri nedeniyle emzirme döneminde de MTX önerilmez (55).

Metotreksata alternatif olarak veya onunla kombinasyon halinde kullanılabilecek olan leflunomid (LEF) bölünmekte olan lenfositleri inhibe eden ve T-reg yanıtını destekleyen bir antimetabolittir ve vaka serilerinde etkinliği gösterilmiştir (74,75). Leflunomid dozu günde 20 mg'dır, ancak tolerans endişesi varsa başlangıçta günde 10 mg dozlar denenebilir. Toksisite durumunda, ilaç vücutta daha hızlı bağlamak ve uzaklaştırmak için kolestiramin kullanılabilir. Leflunomid'in gebelikte kullanımı sınırlı kanıtlara dayanarak, insanlarda teratojen olmayabileceği yönündedir ancak gebelik planlayan kadınlarda yine de önerilmemektedir. Gebelik düşünen LEF kullanan kadınlar ilaç bırakmalı ve gebelikte uyumlu alternatif bir ilaca geçmeden önce kolestiramin tedavisi görmelidir, bu tedavi uygulandıktan sonra LEF kullanımı ile artmış konjenital anormalliklere dair insan kanıtı yoktur. Bu nedenle, LEF kullanırken kazara gebelik meydana gelirse, ilaç derhal kesilmeli ve plazma seviyeleri saptanamaz hale gelene kadar ko-

lestiramin uygulanmalıdır. Anne sütüne geçişine dair veri bulunmamaktadır, bu nedenle emzirme önerilmemektedir (55).

Metotreksat ile eşit etkinliğe sahip, steroidlerin azaltılabilesine olanak tanıyan diğer bir molekül, lenfositlerde pürin ve protein sentezini inhibe eden azatiyoprin (AZA)'dır. Geniş bir retrospektif kohortta, AZA ile tedavi edilen hastalarda MTX ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskinde potansiyel bir artış gözlemlenmiştir (76). Sarkoidoz için ideal doz bilinmemektedir, ancak genellikle günde 50 mg ile başlanır ve 1-2 mg/kg/gün doz aralığında etki elde edilene kadar titre edilir, maksimum doz günde 200 mg'dır. Hastaların başlangıç seviyesindeki tiyopürin metiltransferaz (TPMT) düzeyleri değerlendirilmelidir (47). AZA, gebelik boyunca günde ≤ 2 mg/kg dozunda kullanılabilir, emzirme döneminde kullanımı da güvenlidir.

Yutulduktan sonra mikofenolik aside dönüştürülen mikofenolat mofetil (MMF), lenfositlerde pürin nükleotid sentezini inhibe eder, proliferasyonu bozar ve B hücreleri tarafından otoantikör üretimini azaltır. Daha önce kullanılan ikinci basamak tedaviye yanıt vermeyen sarkoidoz hastalarında MMF'ye geçmenin hastaya ekstra bir fayda sağlamadığı, ancak hasta önceki ilacından fayda gördüğü halde yan etkilerinden dolayı ilacı bırakmak zorunda kaldıysa, MMF'in iyi ve güvenli bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır (77). Mikofenolat mofetil, ikinci basamak tedavi için diğer seçeneklerin çoğundan daha iyi bir tolerans profiline sahip olma eğilimindedir, ancak lökopeni açısından izlem önerilir. Dozaj, günde iki kez 500 mg ile günde iki kez 1500 mg arasında değişir ve gastrointestinal yan etkileri olan hastalar için enterik kaplı bir seçenek mevcuttur. MMF gebelik sırasında kontrendikedir. MMF ile tedavi, planlanan bir gebelikten en az altı hafta önce durdurulmalıdır. Anne sütüne geçişi hakkında veri bulunmamaktadır, bu nedenle emzirme döneminde kullanımı önerilmez.

Siklosporin, klorokin ve siklofosamid gibi bazı ilaçlar, ciddi yan etkileri nedeniyle genel olarak sarkoidoz tedavisi için önerilmemektedir. Hidroksiklorokin (HCQ) cilt tutulumu veya hiperkalsemi için faydalıdır, ancak akciğer tutulumu için o kadar etkili görünmemektedir. Hidroksiklorokin, hamilelik süresince ve emzirme döneminde devam ettirilmelidir. Siklosporinin over fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı ve fetus üzerinde sınırlı düzeyde zarara yol açtığı bilinmektedir (78). Bu nedenle, gebelik boyunca en düşük etkili dozda kullanılabilir,

annelerin emzirmekten vazgeçmeleri önerilmez. Siklofosfamid ise teratojenik ve gonadotoksiktir, bu nedenle sadece yaşamı/organları tehdit eden maternal hastalık durumlarında gebelikte verilebilir. Emzirme döneminde kullanılması ile ilgili kanıt yoktur.

İkinci basamak tedavi başlanan hastalarda stabil doza ulaşılan kadar altı hafta boyunca her iki haftada bir tam kan sayımı, kreatinin/hesaplanan GFR, ALT ve/veya AST ve albümin kontrol edilmelidir; daha sonra stabil doza ulaşıldıktan sonra üç ay boyunca aylık olarak tam kan sayımı, kreatinin/hesaplanan GFR, ALT ve/veya AST ve albümin kontrol edilmelidir; bundan sonra ise en az 12 haftada bir bu tetkikler tekrarlanmalıdır. Toksikite riski daha yüksek olan hastalarda daha sık izlem uygundur. Doz artışları, stabil doza ulaşılan kadar altı hafta boyunca her iki haftada bir tam kan sayımı, kreatinin/hesaplanan GFR, ALT ve/veya AST ve albümin ile izlenmeli, daha sonra önceki programa geri dönülmelidir (47).

Sarkoidoz hastalarının ikinci basamak ilaçlara dirençli olduğu veya bu ilaçları tolere edemediği durumlarda üçüncü basamak tedaviye geçilir. Üçüncü basamak tedavi kullanım oranı referans merkezine başvuran hastalarda %15 olarak bildirilmiştir (79). Üçüncü basamak ilaçlar arasında TNF antagonistleri olan infliximab (IFX) ve adalimumab (ADA) bulunur. Gebelikte biyolojik ajanların kullanımına ilişkin kanıtlar, biyolojik tedavi alanlarda fetusa ait yapısal farklılıklar da dahil olmak üzere, gebelik sonuçları açısından herhangi bir fark olmadığını göstermekte ve bu ajanların, gebelikte hastalık remisyonunun yönetiminde güvenli bir üçüncü basamak seçenek olabileceğine işaret etmektedir (80). İnfliximab 0, 2. haftalarda ve daha sonra her dört-sekiz haftada bir 5 mg/kg IV şeklinde uygulanır. Antikor oluşumunu önlemek için sıklıkla düşük doz kortikosteroidler veya MTX ile birlikte uygulanır. İnfliximab'ın pulmoner sarkoidozda etkinliğini gösteren güçlü veriler mevcuttur (81,82). Adalimumab, TNF- α 'ya karşı tamamen insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. Etkisi özellikle akciğer dışı hastalıklarda (örneğin, deri ve göz tutulumu) gözlemlenmiştir, ancak küçük vaka serileri akciğer hastalığında ve infliximaba karşı intolerans geliştirenlerde etkili olduğunu göstermektedir (83,84). Adalimumab, iki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır, ancak doz yanıtı bağlı olarak değişebilir. İnfliximab ve ADA için ilaç tedavisinin kesilmesinin en yaygın nedenleri; alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve etkinliğin kaybı/eksikliğidir. Hastaların %10'undan azında remisyon sağlandığı için ilaç tedavisinin kesildiği de bildirilmiştir (79). Anti-

TNF tedavisinin nadir durumlarda "sarkoid benzeri bir reaksiyona" neden olabileceği akılda tutulmalıdır (85). Anti-TNF ilaçlardan IFX gebeliğin 16. haftasına kadar, etanercept (ETA) ve ADA ikinci trimesterin sonuna kadar devam ettirebilir. Doğumda kordon kanında düşük/sıfır düzeyde ilaç bulunmasını sağlamak için üçüncü trimesterde ETA ve ADA'dan kaçınılmalı ve IFX 16. haftada kesilmelidir. Bu ilaçlar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde aktif hastalığı tedavi etmek için devam ettirilirse, canlı aşılar bebeğe yedi aylık olana kadar uygulanmamalıdır. Hastalar TNF inhibitörleri kullanırken emzirmeye devam edebilir. İnfliksimabın gebeliğin 20. haftasından ve adalimumabın 28. haftasından sonra kesilmesini öneren kılavuzlar da vardır. Bununla birlikte, tedavinin gebelik boyunca sürdürülmesinin güvenli olduğu ve risk-yarar dengesi açısından genellikle daha avantajlı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (82,86).

Granülatöz inflamasyonun patofizyolojisine bakıldığında; B hücrelerinin granülomun çevresinde bulunduğu ve granülatöz inflamasyonda veya iyileşmeyen hastalığa yol açan değişmiş immün homeostazda rol oynayabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, B hücrelerini tüketen bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituximab (RTX), dirençli hastalıkta bir seçenek olarak önerilmiştir. Dirençli hastalığı olan az sayıda hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, hastalar tedaviye ya FVC'de %5'lik bir artış ya da yürüme mesafesinde en az 30 m'lik bir iyileşme ile yanıt vermiştir (84). RTX'in teratojenik olduğu gösterilmemiştir ve yalnızca ikinci/üçüncü trimester maruziyeti yenidoğan B hücreleri depresyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, ilk trimesterin başlarında istem dışı RTX maruziyetinin zararlı olması olası değildir. Ancak gebelikte RTX kullanımı genel olarak önerilmemektedir, gebelikten altı ay önce kesilmesi önerilmektedir. Emzirme döneminde RTX kullanımı hakkında veri yoktur.

Sarkoidozlu gebe kadınlarda medikal tedavi kadar obstetrik yönetim de çok önemlidir. Obstetrik yönetim hastalığın evresine, aktivite düzeyine ve sarkoidoza ikincil gelişen komplikasyonların varlığına bağlıdır, komplikasyon saptanan vakalar multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı riskinin artmış olması nedeniyle, bu kadınlara gebeliğin 12. haftasından itibaren profilaktik aspirin tedavisine başlanması önerilmektedir (23). Seri ultrason incelemeleriyle fetal büyüme takibi yapılmalıdır. Preeklampsi riskinin artmış olması nedeniyle, doğum öncesi dönemde kan basıncı ve idrarın daha sık aralıklarla değerlendirilmesine dayalı, geliştirilmiş bir izlem planı düşünülmelidir. Bu kapsamda

bir model; gebeliğin 24. haftasından itibaren iki haftada bir, 32. haftasından itibaren ise haftalık değerlendirmeleri içerebilir. Maternal taşikardi veya çarpıntı gelişimi durumunda; klinik tabloya bağlı olarak tiroid fonksiyon testleri, 24 saatlik Holter izlemi, maternal ekokardiyografi ve maternal kardiyak MRG tetkikleri değerlendirilerek aktif bir inceleme yapılmalıdır. Bazı yazarlar, aktif sarkoidoz varlığını bir VTE gelişimi için risk faktörü olarak kabul etmektedir ve trombotik profilaksi planlaması önermektedir (23).

Hastalık sürecinde görülen anormal kalsiyum metabolizması nedeniyle, sarkoidozda preeklampsi riskini azaltmak amacıyla kalsiyum ve D vitamini içeren takviyelerin kullanımından kaçınılmalıdır (87).

Bu hastaların doğum eylemi sırasında da yönetimleri kişiselleştirilmelidir. Doğum zamanlaması, gebelik süresince hastalığın kontrol altında tutulma durumu ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkması göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Daha agresif tıbbi tedavi gerektiren şiddetli ve aktif hastalık durumlarında erken doğum seçeneği değerlendirilmelidir. Sarkoidoz tek başına sezaryen için bir endikasyon oluşturmaya da doğum şekli kararlaştırılırken hem kardiyak hem de solunum sistemi hastalığına bağlı olarak annenin mevcut fizyolojik rezervi dikkate alınmalıdır. İkinci evresi kısaltılmış bir vajinal doğum seçeneği de değerlendirilebilir. Ayrıca, nörosarkoidozun bazı türleri artmış intrakraniyal basınç bulgularıyla seyredebilir; bu durumlarda vajinal doğum kontrendike olabilir. Bilinen İAH'si olan hastalarda doğum sırasında oksijen desteği kullanımı yararlı olabilir. Doğum sonrasında meydana gelen sıvı geçişlerine ikincil olarak gelişebilecek perivaya postpartum kalp yetmezliği riskini azaltmak amacıyla, İAH'si olan hastalarda doğum sırasında sıvı yönetimi dikkatle yapılmalıdır (18).

Doğum sonrası planlama, bu dönemde hastalığın alevlenme riskinin arttığı göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Emziren annelerde ilacın güvenlilik profili dikkate alınarak idame tedavisinin sürdürülmesi veya yeniden başlatılması teşvik edilmelidir. Doğum sonrası kontrasepsiyon konusunda danışmanlık sağlanmalı; yöntem seçimine ilişkin klinik karar, annenin istekleri ve sarkoidozun annede yol açtığı sekeller göz önünde bulundurularak verilmelidir (23).

Prognoz

Gebe bir sarkoidoz hastasında; parankimal lezyon varlığı, ileri radyografik evre, düşük inflamatuvar aktivite ve akciğer dışı sarkoidoz varlığı kötü prognoz göstergeleri olarak tanımlanmıştır. Bu faktörlerden

bir veya daha fazlasının mevcut olması durumunda gebelik sırasında ve sonrasında özel bir yönetim planının gerekli olduğunu belirtmektedir. Ayrıca ileri anne yaşı, kronik ve sebat eden hastalık, düşük inflamatuvar aktivite, göğüs röntgeninde pulmoner infiltrasyon/fibrozis varlığı ve steroid dışı ilaçlara gereksinimi olan hastalarda da prognozun daha kötü olma olasılığı yüksektir (18).

Özetle; sarkoidozlu anneler ve onları tedavi eden hekimler, sarkoidozla ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarına dair artan risklerin farkında olmalıdır. Bununla birlikte, söz konusu sonuçların nadir görüldüğü de akılda tutulmalıdır. Bu durumların erken teşhisi, anneler ve yenidoğanlar üzerindeki olası olumsuz etkileri önleyebilir. Gerek gebeliğin sarkoidoz üzerindeki genel olumsuz etkileri, gerekse hastalığın gebelik veya fetüs üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasına başvurulması pek olası görünmemektedir. Bununla birlikte, bireysel vakalarda gebelik süreci farklılık gösterebilir; bu nedenle, örneğin ileri evre akciğer hastalığı veya akciğer dışı lezyonları olan risk altındaki hastalar dikkatle izlenmelidir. Sarkoidoz tanısı almış veya geçmişte bu hastalığı geçirmiş tüm hastalar, doğumdan sonraki ilk altı ay içinde kontrolden geçirilmelidir.

III. LENFANJİOMİYOMATOZİS

Lenfanjiomiyomatozis (LAM), ağırlıklı olarak üreme çağındaki kadınlarda görülen, anormal düz kas benzeri LAM hücrelerinin infiltrasyonu ve proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu durum akciğer parankiminin yıkımına ve akciğer kistlerinin oluşumuna, aksiyel lenfatiklerde sıvı dolu kistik yapıların (lenfanjiomiyomlar) ve renal anjiomiyolipomların oluşumuna neden olur (88). LAM, histopatolojik olarak yüzeylerinde düz kas hücrelerine özgü belirteçleri eksprese eden, işi ve epitelioid hücrelerden oluşan, östrojene bağımlı bir mezenkimal tümör olarak kabul edilmektedir (89).

Epidemiyoloji

Suter ve ark.'nın, sporadik LAM prevalansına ilişkin 234 makaleyi inceledikleri bir meta-analizde, bu hastalıktan her bir milyon kadından 3,03'ünün etkilendiği bildirilmiştir (90). Bu veriler, 1001 vakalık geniş bir örnekleme dayanarak milyon başına 3,4-7,8 vaka tahmininde bulunan Harknett ve ark.'nın bulgularıyla uyumludur (91).

Gebelikte LAM epidemiyolojisine dair kesin veriler yoktur. Gebelik döneminde salgılanan yüksek östrojen ve progesteron hormonlarının LAM hücrelerinin

büyümesini hızlandırdığı bilinmektedir. LAM tanısı konulan kadınların üçte birinden fazlasının hiç gebe kalmadığı tahmin edilmektedir; genel popülasyonda bu oran %15 iken, LAM hastası kadınlarda bu durum ya uzman tavsiyesi (%25) ya da hastalığın ilerlemesine dair endişeler (%30) nedeniyle gerçekleşmiştir. LAM hastası kadınların %86,82'sine gebelik sonrasında, %7,3'üne gebelik sırasında tanı konulmuş, %5,83'ü ise tanı aldıktan sonra gebe kalmıştır (92). LAM tanılı 94 hastaya gebelik ile ilgili bir anket uygulanan çalışmada, yalnızca 30 hastanın gebe kaldığı ve bu grupta miadında doğum oranının %30 olduğu saptanmıştır (93).

Klinik

LAM hastaları önemli komplikasyonlar olmaksızın art arda gebelikler geçirebilse de gebeliğin semptomları şiddetlendirdiği ve komplikasyon riskini artırdığı genel olarak kabul edilmektedir (94). Amerika Birleşik Devletleri'nde LAM tanısı almış yetişkin kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma, gebelik sırasında ortaya çıkan solunum semptomlarının vakaların %34'ünde LAM tanısına yol açtığını ortaya koymuştur (95). Gebelik sırasında LAM hastalarının solunum semptomları sıklıkla şiddetlenir. LAM, gebelik sırasında ilk kez pnömotoraks veya artmış dispne ile kendini gösterebilir (96). Bunun, gebelikteki hormonal değişikliklerin yol açtığı hastalık ilerlemesinden mi, yoksa gebelikte birlikte yaşanan fizyolojik değişiklikler nedeniyle hastalığın açığa çıkmasından mı kaynaklandığı belirsizdir. Gebelik sırasında ortaya çıkabilen ve muhtemelen hormonal değişikliklerle şiddetlenen potansiyel komplikasyonlar arasında pnömotoraks, spontan düşük ve erken doğum yer almaktadır. Bu komplikasyonlar, uygun tedaviyle gebeliğin ciddi sorunlar yaşanmadan tamamlanma ihtimalinin değerlendirilmesi noktasında klinisyenler için zorluk teşkil etmektedir (93). Gebelik gerçekleştiğinde ise; pnömotoraks, şilöz efüzyon, dispnede kötüleşme, akciğer fonksiyon kaybı veya anjiyomiyolipomlardan kaynaklanan kanama gibi gebelik komplikasyonları riski daha yüksektir (97-99). Yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktör, gebelik sırasında en yaygın komplikasyonlardan biri olan plevral tutulumdur. Genel LAM popülasyonunda %8 olarak bildirilen pnömotoraks oranı gebelik döneminde %29'lara çıkar. Pnömotoraksın en sık görüldüğü dönem, gebeliğin ikinci trimesteridir, bu dönemde oran %59'a çıkar (100) Doğum sırasında da önemli bir pnömotoraks riski mevcuttur. Bu komplikasyonlara veya uygulanan tedaviye sekonder olarak spontan düşük, acil sezaryen veya gebeliğin tıbbi yollarla sonlandırılması

gibi durumların yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (95).

LAM tanısı almış hamile kadınlarda, gebelik sırasında yeni teşhis edilen anjiyomiyolipomlar veya önceden bilinen anjiyomiyolipomlarda belirgin ve ilerleyici büyüme bildirilmiştir (101,102). Bu tür durumlarda anjiyomiyolipom rüptürü riski artar; bu durum şiddetli karın ağrısı, hematüri, hipotansiyon ve şok ile kendini gösterir. Söz konusu risk gebelik sırasında meydana gelen hızlanmış maternal kan dolaşımı ve hormonal değişikliklerle ve ayrıca etkilenen bölgelere baskı yapan uterus hacmindeki artışla ilişkilidir.

Tanı

Akciğer grafisinde saptanan değişiklikler, özellikle hastalığın erken evrelerinde silik veya spesifik olmayan nitelikte olabilir. Tespit edilebilen bulgular arasında retikülonodüler opasiteler, lenfadenopati, hiperinflasyon, kistler, pnömotoraks, plevral efüzyon yer alır (103). Bilgisayarlı tomografi (BT), LAM tanısı için çok faydalı bilgiler sunar. LAM'a özgü kistler, ince ve düzgün duvarlara sahip, boyutları 2 mm ile birkaç santimetre arasında değişen, akciğer parankiminin tümüne yaygın olarak dağılabilen, yuvarlak, oval veya çokgen şekilli kistlerdir (104). Görüntüleme yöntemleriyle saptanan lezyonlar, gebelik sırasında belirli bir tedavinin kesilmesi veya hormonal değişimlere bağlı olarak sayı ve boyut açısından değişiklik gösterebilir, ancak bu durumun potansiyel olarak geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir (105).

Abdominopelvik BT anjiyomiyolipomları, lenfanjiyomiyomiyomları ve lenfadenopatileri tanımlayabilse de fetüsün doğrudan radyasyona maruz kalması nedeniyle gebelik sırasında bu yöntemden kaçınılması önerilir (106).

Normal gebelik sırasında hem FEV₁ hem de DLCO değerlerinde hızlanmış bir düşüş olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, LAM hastası kadınlar gebeliği başarıyla tamamlayabilseler de gebelik planlaması öncesindeki değerler normal görünse bile, akciğer fonksiyonlarındaki bu düşüş göz ardı edilmemelidir (107). Efor sırasında meydana gelen desatürasyon hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olabileceğinden, altı dakikalık yürüme testi de önemli bilgi verebilir (108).

Serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-D) düzeyinin > 800 pg/mL olması, LAM tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve solunum fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile korelasyon gösterir (109). Ancak gebelik sırasında VEGF-D düzeyinin nispeten sabit kalabileceği, özellikle doğum sırasında

geri dönüşümlü bir artış gösterebileceği akılda tutulmalıdır (110).

Gebelik sırasında, histopatolojik tanıya yönelik gerekli müdahalelerin gebelik miadına ulaşana kadar ertelenmesi önerilir. Bununla birlikte, histopatolojik örnek elde etmek için tercih edilen yöntemin, video destekli torakoskopik cerrahi (VATS) yoluyla yapılan pulmoner biyopsi olduğunu vurgulamak önemlidir. Pnömotoraks veya kanama gibi ciddi komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal biyopsi de kabul gören bir seçenektir. Plevral sıvı veya asit sıvısının sitolojik analizi, hastaların %15'inde LAM hücrelerinin saptanmasını sağlayarak tanı sürecine katkıda bulunabilir (108).

Tedavi

LAM hastalarında sirolimus tedavisine başlama kriterleri; FEV₁ düzeyinin beklenen değerin < %70 olması ve şilöz sıvı birikiminin varlığıdır (111). Gebelik sırasında mTOR inhibitörlerinin kullanımı ya kesilmeli ya da bu ilaçlar aralıklı olarak uygulanmalıdır. Tedavinin gebelikten 12 hafta önce, gebelik süresince ve emzirme döneminde kesilmesi genellikle önerilmektedir. İlaç kullanmaya devam eden gebelerde, fetüste herhangi bir malformasyon veya advers etki saptanmamış olsa da düşük veya erken doğum riskinde artış bildirilmiştir (93). Teratojenik risk kesin olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, sirolimus; plasental epigenetik modülasyon ve mTOR yolağının inhibisyonu nedeniyle potansiyel olarak intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir (112). Bununla birlikte, çeşitli vaka raporları hem anne hem de fetüs üzerinde herhangi bir advers etki görülmediğini ortaya koymuştur (113-115). Bu nedenle, faydaların potansiyel risklerden daha ağır bastığı durumlarda, < 5 pg/mL'lik daha düşük bir dozla ve 3-5 pg/L serum ilaç düzeyi sağlanarak gebelik sırasında sirolimus kullanımını öneren yazarlar da vardır (113). Güncel rehberlerde, "artan fetal kayıp riski ve canlı doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı riski nedeniyle ilk trimesterde kullanımı tercih edilmez, ikinci trimesterde sirolimus kullanımına yeniden başlanması değerlendirilebilir" denilmektedir (116).

Bir diğer mTOR inhibitörü olan everolimusun gebelik üzerindeki etkilerini ortaya koymaya yönelik çalışmalar yetersizdir, ancak bu ilacın anne ile fetüs arasındaki immün toleransın korunmasına yardımcı olan bir protein olan HLA-G'yi artırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (117).

LAM'li gebe kadınlarda pnömotoraks tedavisinde toraks tüpü yerleştirilmesi öncelikle önerilir, diğer tedavi seçenekleri arasında cerrahi plörodez, kimyasal plörodez veya yakın takip yer almaktadır (95).

Özetle; ilerlemiş hastalığı olanlara hem kendileri hem de fetüs için söz konusu olan ciddi sağlık risklerini tam olarak anlamalarını sağlamak amacıyla ayrıntılı danışmanlık verilmesi elzemdir. Hafif seyirli LAM hastalarının, gebelik sırasında artan riskler (pnömotoraks, şilöz efüzyon, anjiyomiyolipom kaynaklı kanama ve hastalığın ilerlemesi) konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Ayrıca; hastalar, gebelik öncesinde sağlık durumlarının değerlendirilmesi amacıyla görüntüleme çalışmaları ve solunum fonksiyon testleri dahil olmak üzere temel klinik değerlendirmelerden geçirilmelidir. Gebelik süresince düzenli takip hayati önem taşır.

IV. POLİANJİTİS İLE GRANÜLOMATOZİS

Polianjitis ile granülomatosis (GPA), nekrotizan granülomatöz lezyonların üst solunum yollarını, akciğerleri ve böbrekleri etkilediği nadir bir sistemik vaskülit türüdür. GPA, 50 yaşın altında nadir görülse de daha genç bireylerde ortaya çıkabilir. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada, 87 GPA'lı gebenin 21'ine gebelik sırasında *de novo* (ilk kez) GPA tanısı konduğu bildirilmiştir (118). Doğurganlık çağındaki kadınlarda nadir görülse de gebelik sürecinde hem anne hem de fetüs için ciddi riskler barındıran bir vaskülitir. Gebelik sırasında yeni tanı konulan vaskülit olgularındaki maternal ve fetal sonuçları inceleyen çalışmada, prematüre doğum oranlarının (doğumların %73'ü 37. haftadan, %40'ı ise 34. haftadan önce gerçekleşmiştir) ve uç organ hasarı görülme sıklığının (hastaların %56'sında alveolar kanama, solunum yetmezliği, ekstremiteler iskemisi, mezenterik iske mi ve transplantasyon gerektiren ciddi kalp yetmezliği saptanmıştır) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, GPA tanılı bir hastada intrakraniyal kanamaya bağlı maternal ölüm vakası da bildirilmiştir (119). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada da gebelik sürecinde preeklampsi ve vaskülit alevlenmesi vakalarının görüldüğü ancak maternal ölüm veya yenidoğanlarda ANCA vaskülit belirtisi görülmediği belirtilmiştir (120). Gebelik öncesinde tanı almış kadınlardaki alevlenmelerin büyük kısmı üçüncü trimesterde (%66,5) görülürken, *de novo* tanı esas olarak ikinci trimesterde (%43,8) konulmaktadır. Doğumu takip eden altı ay içinde de bilinen GPA alevlenmeleri sık görülmektedir (bildirilen vakaların %26,5'i). Alevlenmeler yaşansa da ciddi

maternal morbidite ve mortalite nadir görülmüş; maternal ölüm, bir uzuv amputasyonu ve şiddetli böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize başlayan hastalar bildirilmiştir (121-123). Aktif hastalık varlığında gerçekleşen gebeliklerde fetal prognozun kötü olduğu, 25 hastada (%28,7) gebeliğin prognozu olumsuz etkilediği (10 gebelikte fetal kayıp, 15 gebelikte preterm canlı doğum) bildirilmiştir. Gebe kalındığı sırada hastalığın aktif olmasıyla kıyaslandığında, inaktif hastalık durumunda da yüksek komplikasyon riski (%37,5) bilinmektedir. İlk trimesterdeki alevlenmeler, daha yüksek oranda fetal kayıpla (%67) ilişkilendirilmiştir (118). Vaskülit hastalarında antinötrofilsitoplazmik antikor (ANCA) düzeyi hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilmektedir, ancak gebelikteki güvenilirlikleri net değildir (124).

Vaskülit tedavisinde kullanılan ajanların yüksek teratojenite riski nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlıdır. Gebe hastalara indüksiyon tedavisi olarak CYC, PRED, MTX, AZA, siklosporin ve MMF'nin çeşitli kombinasyonları uygulanmış, gebelik sırasındaki idame tedavisinde ise ağırlıklı olarak AZA ve PRED kullanılmıştır. Bu ilaçlardan CYC, MMF ve MTX'in teratojenik olduğu bilinmektedir. Ancak yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde, CYC'nin gebe kalma öncesinde remisyonu başarıyla sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanıldığı ve hastalar üzerinde az sayıda yan etkiye yol açtığı görülmüştür; kadınlara uygun danışmanlık verilmesi ve tedavi sırasında doğum kontrol yöntemi kullanılması koşuluyla, CYC indüksiyon tedavisinde halen bir role sahip olabileceği bildirilmiştir (120). Siklofosfamid ve rituksimab kullanımından kaçınılması daha uygunken, azatioprin güvenle uygulanabilir. Gebeliğin ikinci yarısında kullanılan siklofosfamid fetal lökopeniye neden olabilir. Rituksimab kullanılan bir olguda, gebeliğin 12. haftasında olumlu sonuçlar bildirilmiştir (125), zıt olarak başka bir olgu sunumunda, Rituksimab kullanımına ikincil olarak kötüleşen böbrek fonksiyonları nedeniyle 29. haftada acil doğum yapılması gerektiği vurgulanmıştır (126). İncelenen sekiz anneden altısında Rituksimab kullanımına bağlı CD20+ hücrelerin saptanamaz düzeyde olduğu bildirilmiştir, bu bulgu, Rituksimab'ın immünsüpresif gücünü daha da desteklemektedir (127).

Üçüncü trimesterde ortaya çıkan ağır hastalıklarda, en sık bildirilen yaklaşım erken doğum ve ardından siklofosfamid tedavisi olmuştur, ancak siklofosfamid kullanımının doğum sonrasına kadar ertelenmesi zorunlu değildir ve nitekim bazı kadınlarda ikinci ve

üçüncü trimesterlerde de kullanılmış, bu vakalarda az sayıda komplikasyon (başlıca prematürite) görülmüş ve genel prognoz iyi seyretmiştir.

Multidisipliner bir yaklaşımla planlanan bir gebelik sürecinde, gebe kalmadan önce en az bir yıllık bir dönemde vaskülit kontrolünün sağlanması, bu hasta grubunda en olumlu sonuçları veriyor gibi görünmektedir. Bu durum, gebelik öncesi planlamanın mümkün olan en iyi şekilde yapılabilmesini sağlamak adına, gebelik öncesi danışmanlık hizmetlerine ve ortak klinik uygulamalarına duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

V. BAĞ DOKUSU HASTALIKLARINA BAĞLI İAH

Doğurganlık çağındaki kadınlarda İAH'nin en sık karşılaşılan nedenlerinden biri altta yatan otoimmün/romatolojik hastalıklardır. Gebelikte hem pulmoner hipertansiyon hem de İAH riski nedeniyle en yakından takip edilmesi gereken grup Skleroderma hastalarıdır. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) varlığında lupus pnömonisi veya kronik interstiyel tutulum gebelikte ya da postpartum dönemde alevlenebilir. Çalışmalar, SLE'li kadınlarda gebeliklerin %20'ye varan bir kısmının gebelik kaybı, %40'ının preterm doğum ile sonuçlandığını ve %15'e varan bir kısmında preeklampsi geliştiğini; yüksek derecede aktif lupusu olan kadınlarda ise bu oranların daha yüksek seyrettiğini göstermiştir (128).

Durumu stabil olan bu hastalar; gebelik öncesi detaylı bir değerlendirme, gebelikte uyumlu immünsüpresyon ve multidisipliner ekip rehberliğinde doğum planlaması sayesinde başarılı gebelik sonuçları elde edebilirler. Özellikle akciğer fonksiyonlarının, görüntüleme bulgularının ve oksijen saturasyonunun yakından izlenmesi kritik öneme sahiptir (12).

VI. İDİOPATİK İNTERSTİYEL PNÖMONİLER

İdiyopatik interstiyel pnömoniler (İİP) genellikle ileri yaşta görülseler de nadiren genç kadınlarda ve gebelikte de karşımıza çıkabilirler:

1. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)

Gebelik sırasında akut solunum yetmezliği ve radyolojik olarak gezici infiltrasyonlarla (akciğerde gölgelenmelerle) kendini gösterebilir. Steroid tedavisine çok hızlı ve iyi yanıt verir.

2. Nonspesiifik İnterstiyel Pnömoni (NSİP)

Genç yaş grubunda İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)'den daha sık görülür ve genellikle bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkilidir.

3. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Ailesel Pulmoner Fibrozis

Doğurganlık çağında çok çok nadirdir, ancak genetik mutasyonlara bağlı olarak (örneğin; telomeraz mutasyonları) genç kadınlarda da görülebilir. Pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ilaçlar gebelikte kesinlikle kontrendikedir.

VII. EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

Gebelikte nadiren de olsa tetiklenebilen, akciğerde eozinofil birikimiyle seyreden interstisyel bir tablodur. Literatürde, gebeliği desteklemek için kullanılan bazı intramüsküler progesteron preparatlarına reaksiyon olarak gelişen vakalar bildirilmiştir.

Sonuç olarak; İAH gebelik döneminde nadir görülmekle birlikte hem maternal hem de fetal mortalite ve morbidite riskini önemli ölçüde artıran heterojen bir hastalık grubudur. Gebelikte meydana gelen solunum sistemi değişiklikleri ve hormonal dalgalanmalar, İAH kliniğini maskeleyebilmekte veya alevlenmeleri tetikleyebilmektedir. Gebelikte İAH yönetimi; göğüs hastalıkları, perinatoloji, anestezi ve pediatri uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsey tarafından yürütülmelidir. Gebelik öncesi danışmanlık, fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi ve yakın takip, hem anne hem de yenidoğan sağlığı açısından kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S, et al. Asthma affects time to pregnancy and fertility: A register-based twin study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1077-85.
- Clowse MEB, Rajendran A, Eudy A, et al. Pregnancy outcomes in patients with interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75: 1166-74.
- Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell CV. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest* 2014; 145: 394-8.
- Colbenson GA, Rose CH, Ernste FC, Ryu JH. Successful pregnancy outcome with connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a case series. *J Clin Rheumatol* 2022; 28: e305-7.
- Bogges KA, Easterling TR, Raghu G. Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *AJOG* 1995; 173: 1007-14.
- Novikova L, Ilkovich Y, Dzadzua D, Korzina N. Pregnancy course in patients with interstitial lung diseases. *ERJ* 2014; 44: Suppl 58.
- Contreras G, Gutiérrez M, Beroiza T, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 837-41.
- Freymond N, Cottin V, Cordier J-F. Infiltrative lung diseases in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 133-46.
- King T Jr. Restrictive lung disease in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13: 607-22.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 575-82.
- BTS/SIGN. Guideline on the management of asthma 2016 01/03/2019. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma/>
- Cui X, Zhou W, Sun Y, et al. A successful monitoring of a pregnant woman suffering from mixed connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A case report. *Int J Womens Health* 2026; 18: 592793.
- Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with respiratory disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 160-6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intrapartum care for women with existing medical conditions or obstetric complications and their babies (NICE guideline NG121). London: NICE; 2019.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48: 1690-9.
- Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: A review with results of a retrospective survey. *J Intern Med* 1990; 227: 221-4.
- Agha FP, Vade A, Amendola MA, Cooper RF. Effects of pregnancy on sarcoidosis. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 817-22.
- Haynes de Regt R. Sarcoidosis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 369-72.
- Oberstein EM, Marder A, Pitts S, Glassberg MK. Pulmonary complications in pregnancy: Emboli and other diseases. *J Resp Dis* 2002; 23: 175-81.
- Bhide A, Shehata HA. Respiratory disease in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2004; 14: 175-82.
- Reisfield DR. Boeck's sarcoid and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 795-801.
- Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med* 2015; 43: 201-7.
- Odendaal J, Mackie FL, Tosounidou S, et al. Sarcoidosis in pregnancy. *Obstet. Gynaecol* 2024; 26: 66-74.
- Kobak S. Regression of sarcoidosis during pregnancy: case report and review of the literature. *Mediterr J Rheumatol* 2020; 31: 416-20.
- Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med* 1961; 2: 1617-23.
- Leontic FA. Respiratory disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1977; 61: 111-28.
- Maisel JA, Lynam T. Unexpected sudden death in a young pregnant woman: unusual presentation of neurosarcoidosis. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 94-7.
- Reuhl J, Schneider M, Sievert H, et al. Myocardial sarcoidosis as a rare cause of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int* 1997; 89: 145-53.

29. Euliano TY, White SE, Aleixo L. Sarcoidosis in a pregnant woman. *J Clin Anesth* 1997; 9: 78-86.
30. Ertekin E, Moosa S, Roos-Hesselink JW, Sliwa K. Two cases of cardiac sarcoidosis in pregnant women with supraventricular arrhythmia. *Cardiovasc J Afr* 2015; 26: 96-100.
31. Agrawal A, Works-Fleming F, Isiadinso I, Ogunniyi MO. Syncope in a pregnant woman: infiltrative cardiomyopathy and presumed cardiac sarcoidosis. *JACC Case Rep* 2020; 2: 101-6.
32. Wallmuller C, Domanovits H, Mayr FB, Laggner AN. Cardiac arrest in a 35-year-old pregnant woman with sarcoidosis. *Resuscitation* 2012; 83: e151-2.
33. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy. *Circulation* 1997; 96: 2808-12.
34. Köcher L, Rossides M, Remaeus K, et al. Maternal and infant outcomes in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort study of first births. *Respir Res* 2020; 21: 225.
35. Seve P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells* 2021; 10: 766.
36. O'Connor C, Currvan L, Cunningham N, et al. Radiation doses received by the Irish population 2014 (No. RPII-14-02). Radiological Protection Institute of Ireland (Ireland).
37. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, et al. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 323-9.
38. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e210-e216.
39. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 501-30.
40. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 1-12.
41. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: physiology masterclass. *Breathe (Sheff)* 2015; 11: 297-301.
42. Nelson-Piercy C. Sarcoidosis. In: Nelson-Piercy C, ed. *Obstetric Medicine*. Essex: Informa Healthcare; 2010: 72-3.
43. Alghamdi SA Sr. Gadolinium-based contrast agents in pregnant women: a literature review of MRI safety. *Cureus* 2023; 15: e38493.
44. Chompoopong P, Skolka MP, Ernste FC, et al. Symptomatic myopathies in sarcoidosis: disease spectrum and myxovirus resistance protein A expression. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62: 2556-62.
45. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004079.
46. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2023; 75: 333-48.
47. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2017; 56: 865-8.
48. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190146.
49. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2-13.
50. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001114.
51. AlSaad D, Lindow S, Lee BH, et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with long-term use of corticosteroids during pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2019; 21: 117-25.
52. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 489-502.
53. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2021; 76: 4-20.
54. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62: e48-88.
55. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; 55: 1693-7.
56. Schutt AC, Bullington WM, Judson M.A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A Delphi consensus study. *Respir Med* 2010; 104: 717-23.
57. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1006-10.
58. Broos CE, Poell LH, Looman CW, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2018; 138: 31-7.
59. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: Effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-47.
60. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: The six phases of treatment. *Chest* 1999; 115: 1158-65.
61. Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: Influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32-9.
62. Judson MA, Chaudhry H, Louis A, et al. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: The results of a propensity analysis. *Respir Med* 2015; 109: 526-31.
63. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 193-204.
64. Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, et al. Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 126-31.
65. Erkkilä S, Fröseth B, Hellström PE, et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 106-10.

66. Spiteri M, Newman S, Clarke S, Poulter L. Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989; 2: 218-22.
67. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 198-204.
68. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994; 236: 285-90.
69. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: Results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60-6.
70. Jekic B, Maksimovic N, Damnjanovic T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2019; 20: 1235-45.
71. Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 217-27.
72. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: Integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 545-61.
73. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000951.
74. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1145-50.
75. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-8.
76. Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805-12.
77. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014; 108: 1663-9.
78. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 136.
79. Lower EE, Sturdivant M, Grate L, Baughman RP. Use of third-line therapies in advanced sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 834-40.
80. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2022; 129: 1236-46.
81. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomized trial. *Eur Respir J* 2008; 31: 1189-96.
82. Russell E, Luk F, Manocha S, et al. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 119-24.
83. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 765-73.
84. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 46-54.
85. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest* 2018; 154: 664-77.
86. Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med* 2020; 13: 5-13.
87. Gianella F, Hsia CC, Sakhaee K. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Fac Rev* 2020; 9: 14.
88. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507-16.
89. Miller S, Stewart ID, Clements D, et al. Evolution of lung pathology in lymphangioleiomyomatosis: Associations with disease course and treatment response. *J Pathol Clin Res* 2020; 6: 215-26.
90. Suter A, Müller M-E, Daccord C, et al. Probability of sporadic lymphangioleiomyomatosis in women presenting with spontaneous pneumothorax. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 180.
91. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104: 971-9.
92. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103: 766-72.
93. Shen L, Xu W, Gao J, et al. Pregnancy after the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 133.
94. Khaddour K, Sankari A, Shayuk M. Lymphangioleiomyomatosis. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534231/>
95. Munshi A, Hyslop AD, Kopras EJ, Gupta N. Spontaneous pneumothoraces during pregnancy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 2023; 61: 632-5.
96. Mitra S, Ghosal AG, Bhattacharya P. Pregnancy unmasking lymphangioleiomyomatosis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 828-30.
97. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
98. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 289-90.
99. Hughes E, Hodder RV. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 553-7.
100. Lara B, Fornet I, Goya M, et al. Contraception, pregnancy and rare respiratory diseases. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 372-8.
101. Çetin C, Büyükkurt S, Demir C, Evrûke C. Renal angiomyolipoma during pregnancy: Case report and literature review. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2015; 12: 118-21.

102. Preece P, Mees B, Norris B, et al. Surgical management of hemorrhaging renal angiomyolipoma in pregnancy. *Int J Surg Case Rep* 2015; 7: 89-92.
103. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1313-27.
104. Abbott GF, Rosado-De-Christenson ML, Frazier AA, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2005; 25: 803-28.
105. Ogawa R, Miyagawa M, Ide K, et al. Exacerbation and remission of pulmonary micronodules with lymphangioleiomyomatosis around the time of childbirth. *Jpn J Radiol* 2013; 31: 633-6.
106. Eastwood K-A, Aarthi RM. Imaging in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist* 2019. Available online: <https://pureadmin.qub.ac.uk/ws/portalfiles/portal/181136288/ImgPre.pdf>
107. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, et al. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: Clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax* 2020; 75: 904-7.
108. Cottin V, Blanchard E, Kerjoun M, et al. French recommendations for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med Res* 2023; 83: 101010.
109. Meraş R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. New York: Thieme Medical Publishers; 2012:486-97.
110. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS ONE* 2019; 14: e0212776.
111. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 748-61.
112. Tshering S, Dorji N, Youden S, Wangchuk D. Maternal sirolimus therapy and fetal growth restriction. *Arch Clin Cases* 2021; 8: 19-24.
113. Faehling M, Wienhausen-Wilke V, Fallscheer S, et al. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Sarcoidosis VascDiffuse Lung Dis* 2015; 32: 259-64.
114. Chu S-H, Liu K-L, Chiang Y-J, et al. Sirolimus used during pregnancy in a living related renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 2446-8.
115. Malatesta MFD, Corona LE, De Luca L, et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation* 2011; 91: e69-e71.
116. Champion ML, Maier JG, Bushman ET, et al. Systematic review of lymphangioleiomyomatosis outcomes in pregnancy and a proposed management guideline. *Am J Perinatol* 2024; 41: 1508-20.
117. Sheshgiri R, Gustafsson F, Sheedy J, et al. Everolimus but not mycophenolate mofetil therapy is associated with soluble HLA-G expression in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1193-7.
118. Daher A, Sauvetre G, Girszyn N, et al. Granulomatosis with polyangiitis and pregnancy: A case report and review of the literature. *Obstet Med* 2019; 13: 76-82.
119. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, et al. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *ClinKidney J* 2018; 11: 659-66.
120. Ashok A, Russell L, Dey M, Kouranloo K. Incidence, clinical features, management and outcomes of ANCA-associated vasculitis in pregnancy- a systematic literature review. *Sarcoidosis VascDiffuse Lung Dis* 2023; 40: e2023040.
121. Milford CA, Bellini M. Wegener's granulomatosis arising in pregnancy. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 475-6.
122. Bessias N, Moulakakis KG, Lioupis C, et al. Wegener's granulomatosis presenting during pregnancy with acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2005; 42: 800-4.
123. Kunjal R, Makary R, Poenariu A. Granulomatosis with polyangiitis presenting as pauci-immune crescentic glomerulonephritis in pregnancy. *Case Rep Nephrol* 2016; 1075659.
124. Stone S, Nelson-Piercy C. Respiratory disease in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2007; 17: 140-6.
125. Pefanis A, Williams D, Skrzypek H, et al. A case of ANCA-associated vasculitis presenting de novo in pregnancy, successfully treated with rituximab. *Obstet Med* 2020; 13: 41-4.
126. Harris C, Marin J, Beaulieu M. Rituximab induction therapy for de novo ANCA associated vasculitis in pregnancy: A case report. *BMC Nephrol* 2018; 19: 28.
127. Pendergraft WF, McGrath MM, Murphy AP, et al. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 2051-3.
128. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthr Rheum* 2005; 52: 514-21.