

تقسیم‌بندی «وایت» (White) در حاملگی: لازم است نحوه‌ی پیدایش و تکامل تقسیم‌بندی دیابت در دوران حاملگی در طول 20 سال گذشته توضیح داده شود، چون هنوز هم بسیاری از واژه‌های قدیمی کاربرد دارند. در جدول 2-52 تقسیم‌بندی پیشنهادی ACOG در سال 1986 نشان داده شده است. این گروه‌بندی در سال 1994 تغییر کرد، چون نظر کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا این بود که: «ارایه‌ی گروه‌بندی واحد براساس وجود یا فقدان کنترل متابولیک مناسب مادر و وجود یا فقدان واسکولوپاتی دیابتی در مادر، سودمندتر است».

از چند سال قبل تاکنون، ACOG از سیستم تقسیم‌بندی مبتنی بر الگوی «وایت» استفاده نمی‌کند. در عوض، امروزه بر این نکته تمرکز می‌شود که دیابت اولین بار در دوران حاملگی تشخیص داده شده است یا قبل از حاملگی.

### تشخیص دیابت آشکار در حاملگی

دیابت آشکار: تشخیص دیابت در زنانی که دچار افزایش میزان گلوکز پلاسما، گلوکزوری و کتواسیدوز هستند، چندان دشوار نیست. همچنین، طبق نظر انجمن دیابت آمریکا (2004) زنانی که میزان گلوکز پلاسمای آنان در یک نمونه‌ی تصادفی بیش از 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است و نشانه‌ها و علائم کلاسیکی مانند پرنوشی، پلی‌وری و کاهش غیرقابل توجه وزن را نشان می‌دهند و یا گلوکز ناشتای خون آنان بیش از 125 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است، باید به‌عنوان بیماران مبتلا به دیابت آشکار در نظر گرفته شوند. مقدار حد‌مرزی برای تشخیص دیابت آشکار، گلوکز پلاسمای ناشتای 126 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش‌تر است. احتمال اختلال متابولیسم کربوهیدرات، در موارد زیر به‌طور چشمگیر افزایش می‌یابد: زنانی که دارای سابقه‌ی خانوادگی قوی دیابت هستند، زنانی که نوزادان درشت به دنیا آورده‌اند، زنان مبتلا به گلوکزوری پایدار، و زنان مبتلا به سقط‌های غیرقابل توجه.

گلوکزوری اغلب نشان‌دهنده‌ی اختلال تحمل گلوکز نیست، بلکه افزایش فیلتراسیون گلومرولی را نشان می‌دهد. باوجوداین، تشخیص گلوکزوری در دوران حاملگی، بررسی بیش‌تر را ضروری می‌سازد.

دیابت حاملگی: دیابت حاملگی، به‌صورت شدت‌های مختلف عدم تحمل به کربوهیدرات که اولین بار در دوران حاملگی شروع شده یا تشخیص داده می‌شود، تعریف می‌گردد. این تعریف بدون توجه به استفاده یا عدم استفاده از انسولین برای درمان، به‌کار می‌رود. بدون تردید، بعضی از زنان مبتلا به دیابت حاملگی، از قبل دچار دیابت آشکار هستند که تشخیص داده نشده است. مشخص شده است در زنانی که هیپرگلیسمی ناشتای آنان قبل از هفته‌ی 24 تشخیص داده می‌شود،

پیامدهای حاملگی مشابه زنان مبتلا به دیابت آشکار هستند. در نتیجه، هیپرگلیسمی ناشتا در اوایل حاملگی، تقریباً در تمام موارد مؤید دیابت آشکار است.

غربالگری: امروزه توصیه می‌شود به‌جای غربالگری همگانی، با استفاده از رهنمودهای نشان‌داده شده در جدول 3-52 اقدام به غربالگری انتخابی شود. در زنانی که در مراحل اولیه‌ی حاملگی دچار عدم تحمل گلوکز نبوده‌اند، غربالگری باید بین هفته‌های 24 و 28 انجام شود. این ارزیابی معمولاً در دو مرحله انجام می‌شود. در روش دو مرحله‌ای، اگر نتایج اولیه از «غلظت از قبل تعیین شده‌ی گلوکز پلاسما» بیش‌تر باشند، به‌دنبال تست رویارویی با 50 گرم گلوکز خوراکی (OGTT)، تست تشخیصی تحمل گلوکز با 100 گرم گلوکز خوراکی صورت می‌گیرد.

میزان گلوکز پلاسما یک ساعت بعد از مصرف 50 گرم گلوکز، بدون توجه به زمان روز و یا زمان آخرین وعده‌ی غذا، اندازه‌گیری می‌شود. با به‌دست آمدن مقدار 140 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (7/8 میلی‌مول در لیتر) یا بیش‌تر، 80 درصد زنان مبتلا به دیابت حاملگی تشخیص داده می‌شوند. در صورت استفاده از مقدار 130 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (7/2 میلی‌مول در لیتر) یا بیش‌تر، احتمال شناسایی تا بیش از 90 درصد افزایش پیدا می‌کند؛ باوجوداین، در صورت استفاده از این میزان آستانه، در 20-25 درصد زنان نتیجه‌ی تست‌ها مثبت خواهد بود، در حالی که با استفاده از آستانه‌ی 140 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش‌تر، این میزان به 14-18 درصد می‌رسد.

تشخیص: WHO تست 2 ساعته‌ی خوراکی تحمل گلوکز با 75 گرم گلوکز را توصیه کرده است و این رویکرد اغلب در اروپا به‌کار می‌رود. در ایالات متحده، تست 3 ساعته‌ی خوراکی تحمل گلوکز با 100 گرم گلوکز که پس از ناشتایی شبانه انجام می‌شود، هنوز هم به‌عنوان روش استاندارد توسط ACOG توصیه می‌شود. معیارهای پیشنهاد شده برای تفسیر تست تشخیصی تحمل گلوکز 100 گرمی، در جدول 4-52 آورده شده‌اند.

### آثار مادری و جنینی

تفاوت مهمی از نظر عواقب جنینی نامطلوب، بین زنان مبتلا به دیابت حاملگی و دیابت آشکار وجود دارد. برخلاف زنان مبتلا به دیابت آشکار، در زنان مبتلا به دیابت حاملگی میزان ناهنجاری‌های جنینی افزایش نمی‌کند. همچنین، اگرچه در حاملگی‌های حاصل در زنان مبتلا به دیابت آشکار خطر مرگ جنین افزایش می‌یابد، در زنان مبتلا به هیپرگلیسمی بعد از غذا که با رژیم غذایی درمان شده‌اند، خطر آشکاری در این زمینه دیده نمی‌شود. در مقابل، در زنان مبتلا به افزایش گلوکز ناشتا، مشابه زنان مبتلا به دیابت قبل از حاملگی، میزان مرده‌زایی غیرقابل توجیه افزایش می‌یابد.

هیپرگلیسمی ناشتا (گلوکز بیش تر از 105 میلی گرم در دسی لیتر)، ممکن است با افزایش خطر مرگ جنین در 4-8 هفته‌ی آخر حاملگی ارتباط داشته باشد. آثار نامطلوب مادری، شامل افزایش شیوع هیپرتانسیون و افزایش میزان زایمان سزارین هستند.

ماکروزومی: ACOG ماکروزومی جنین را به صورت وزن بالای 4500 گرم در هنگام تولد نوزاد تعریف کرده است. حدود یک سوم زنانی که جنین نوزادانی را به دنیا می آورند، در حاملگی بعدی خود نیز نوزاد مشابه دیگری را به دنیا خواهند آورد. در موارد ماکروزومی، کانون توجه در دوره‌ی پری ناتال، جلوگیری از وقوع زایمان سخت در اثر ماکروزومی و ممانعت از ترومای زایمانی ناشی از دیستوشی شانه است. به غیر از مغز، اکثر اعضای جنین تحت تأثیر ماکروزومی قرار می گیرند. دیده شده است که نوزادان ماکروزوم مادران مبتلا به دیابت، از نظر ابعاد قسمت‌های مختلف بدن (آنتروپومتری) با سایر نوزادانی که به نسبت سن حاملگی بزرگ هستند (LGA) تفاوت دارند. مخصوصاً در نوزادان مادران مبتلا به دیابت، تجمع چربی در روی شانه‌ها و تنه بیش تر است و این مسأله زمینه را برای دیستوشی شانه یا زایمان سزارین مساعد می کند. خوشبختانه، دیستوشی شانه یا زایمان سزارین مساعد می کند. خوشبختانه، دیستوشی شانه حتی در زنان مبتلا به دیابت حاملگی ناشایع است.

هیپرگلیسمی مادر بویژه در نیمه‌ی دوم حاملگی سبب تسریع هیپرانسولینمی جنین می شود و این مسأله نیز رشد سوماتیک بیش از حد را تحریک می کند. به طور مشابه، هیپرانسولینمی نوزاد ممکن است در عرض چند دقیقه بعد از تولد، هیپوگلیسمی را برانگیزد. میزان گلوکز کم تر از 35 میلی گرم در دسی لیتر در نوزادان ترم غیرطبیعی محسوب می شود؛ در نوزادان پره ترم میزان کم تری به عنوان آستانه‌ی غیرطبیعی در نظر گرفته می شود.

شواهد نشان می دهند که فاکتورهای رشد شبه انسولین I(IGF-I) و II(IGF-II)، در تنظیم رشد جنین نقش دارند. در نوزادان LGA، میزان این فاکتورها به طور چشمگیر بیش تر بود. سایر عوامل مسؤول در ماکروزومی، شامل فاکتور رشد اپیدرمی، لپتین و آدیپونکتین هستند.

در مقایسه با عدم تحمل گلوکز، چاقی مادر عامل خطر مستقل و مهم تری برای تولد نوزادان درشت در زنان مبتلا به دیابت حاملگی است. در زنان مبتلا به چاقی «تنه‌ای» (truncal)، خطر دیابت حاملگی افزایش می یابد.

تدابیر درمانی: زنان مبتلا به دیابت حاملگی براساس مقدار خون ناشتا، به دو گروه عملکردی تقسیم می شوند. درمان با انسولین معمولاً زمانی توصیه می شود که با درمان استاندارد غذایی، به طور مستمر میزان گلوکز پلاسمای ناشتا در حد

کمتر از 95 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا میزان گلوکز پلاسما 2 ساعت پس از غذا در حد کمتر از 120 میلی‌گرم در دسی‌لیتر، حفظ نشود. به‌طور کلی توصیه شده است که میزان گلوکز مویرگی مادر در وضعیت ناشتا باید در حد 95 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا کمتر حفظ شود.

رژیم غذایی: انجمن دیابت آمریکا (ADA)، توصیه کرده است مشاوره‌ی تغذیه‌ای منحصر به هر فرد، بر اساس قد و وزن صورت گیرد و رژیمی تدارک دیده شود که به‌طور متوسط حاوی 30 کیلوکالری به‌ازای هر کیلوگرم در روز باشد (بر اساس «وزن قبل از حاملگی» برای «زنان غیرچاق»). ADA پیشنهاد کرده است که زنان چاق با BMI بیش از 30 کیلوگرم بر مترمربع، احتمالاً از محدودیت کالری به میزان 30 درصد سود خواهند برد. این محدودیت باید با انجام تست‌های هفتگی از نظر کتونوری پایش شود، چون کتونمی مادر با اختلال تکامل روانی - حرکتی در فرزندان ارتباط دارد. ورزش: ورزش تناسب قلبی - عروقی را بدون بهبود پیامد حاملگی، افزایش می‌دهد. محققان دریافته‌اند که فعالیت جسمانی در دوران حاملگی باعث کاهش خطر دیابت حاملگی می‌شود. Brankston و همکاران (2004)، گزارش کردند که ورزش‌های مقاومتی (resistance exercise)، نیاز به انسولین درمانی را در آن دسته از زنان دچار اضافه‌وزن که مبتلا به دیابت حاملگی هستند، کاهش می‌دهند.

پایش گلوکز: در آن دسته از زنان مبتلا به دیابت حاملگی که صرفاً با رژیم غذایی درمان می‌شوند، بهتر است از مانیتورهای شخصی گلوکز خون استفاده شود. همچنین نظارت بعد از تغذیه بر گلوکز خون بهتر از نظارت قبل از تغذیه است. در این روش، گلوکز خون به‌طور چشمگیر بهتر کنترل می‌شود و این امر با کاهش موارد هیپوگلیسمی نوزاد، کاهش موارد ماکروزومی و کاهش میزان زایمان سزارین به علت دیستوشی همراه است.

انسولین: تجویز انسولین برای کاهش عوارض مربوط به ماکروزومی در زنان مبتلا به دیابت حاملگی و یوگلیسمی ناشتا، از مدت‌ها قبل مورد اختلاف نظر است. محققان با بررسی 23 گزارش دریافتند که در هیچ‌کدام از رویکردها از جمله تجویز پروفیلاکتیک انسولین، بهبود پیامدهای پری‌ناتال دیده نشده است و درمان تهاجمی اثر ناچیزی بر وزن هنگام تولد، ترومای زایمانی، زایمان ابزاری یا عوارض دوره‌ی نوزادی دارد.

اکثر متخصصان، درمان با انسولین را در زنان مبتلا به دیابت حاملگی در صورتی شروع می‌کنند که میزان هیپیرگلیسمی ناشتا با وجود درمان تغذیه‌ای بیش‌تر از 105 میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد. در بیمارستان پارکلند، انسولین درمانی در یک درمانگاه سرپایی تخصصی انجام می‌شود، اما گاهی اوقات بستری کردن بیمار ضرورت می‌یابد. دوز کلی 20-30 واحد که

یک بار در روز و قبل از صبحانه تجویز می‌شود، معمولاً برای شروع درمان به کار می‌رود. دوز تام، معمولاً به دوسوم «انسولین با اثر متوسط» و یک سوم «انسولین با اثر کوتاه» تقسیم می‌شود.

داروهای خوراکی پایین آورنده‌ی گلوکز: ACOG مصرف داروهای خوراکی پایین آورنده‌ی گلوکز را در دوران حاملگی توصیه نمی‌کند. در یکی از مطالعات در هر دو گروه تحت درمان با انسولین یا گلیبورید، مقادیر تقریباً نورموگلیسمیک با کارایی یکسان حاصل شدند و عوارض آشکاری که قابل انتساب به مصرف گلیبورید باشند، در نوزادان وجود نداشتند. محققان در یک مطالعه‌ی همراه با پیگیری، دریافتند زنانی که میزان گلوکز ناشتای آنان بیش‌تر از 110 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است، پاسخ کافی به درمان با گلیبورید نمی‌دهند.

استفاده از گلیبورید به‌عنوان جایگزین انسولین در درمان دیابت حاملگی، به‌طور روزافزون مورد حمایت قرار می‌گیرد. براساس گزارش‌ها، شیوع هیپوگلیسمی در موارد استفاده از گلیبورید کم‌تر از موارد استفاده از انسولین بوده است. تدابیر زایمانی (مامایی): به‌طور کلی، آن دسته از زنان مبتلا به دیابت حاملگی که نیازی به انسولین ندارند، بندرت به زایمان زودرس یا مداخله‌های دیگر نیاز پیدا می‌کنند. ACOG، پیشنهاد کرده است در صورتی که وزن تخمین‌زده‌ی شده‌ی جنین با سونوگرافی 4500 گرم یا بیش‌تر باشد، انجام زایمان سزارین مدنظر قرار گیرد. زایمان سزارین انتخابی، اثر معنی‌داری بر میزان بروز آسیب شبکه‌ی بازویی نداشته است.

محققان با بررسی مقالات به این نتیجه رسیدند که مطرح کردن ماکروزومی بر پایه‌ی سونوگرافی به‌حدی غیردقیق است که نمی‌توان بر اساس آن و بدون کارآزمایی لیبر، القا یا زایمان سزارین اولیه را توصیه کرد. هیچ‌گونه توافقی در مورد ضرورت تست‌های جنینی در دوره‌ی قبل از زایمان وجود ندارد. دلیل اصلی این اختلاف‌نظر، اندک بودن خطر مرگ جنین در دیابت حاملگی است. باوجوداین، زنانی که به‌علت هیپرگلیسمی ناشتا نیاز به درمان با انسولین دارند، به‌طور تیپیک از نظر وضعیت جنین تست می‌شوند و همانند افراد مبتلا به دیابت آشکار تحت درمان قرار می‌گیرند.

ارزیابی پس از زایمان: زنانی که در آنان دیابت حاملگی تشخیص داده می‌شود، باید در هفته‌های 6-12 بعد از زایمان و پس از آن در فاصله‌های زمانی دیگر، تحت ارزیابی با تست تحمل 75 گرم گلوکز خوراکی قرار گیرند. در بیمارستان پارکلند بعد از ترخیص بیماران، زنان مبتلا به دیابت حاملگی درمان‌شده با انسولین، در هفته‌های دوم و ششم بعد از زایمان تحت بررسی گلوکز ناشتای پلازما قرار می‌گیرند.

این توصیه‌ها بر این اساس استوار هستند که در زنان مبتلا به دیابت حاملگی احتمال بروز دیابت آشکار در مدت 20 سال پس از زایمان، 50 درصد است. در صورت بروز هیپرگلیسمی ناشتا در دوران حاملگی، احتمال تداوم دیابت در دوره‌ی پس از زایمان بیش‌تر خواهد بود. همچنین درمان با انسولین در دوران حاملگی و بویژه قبل از هفته‌ی 24، عامل پیشگویی‌کننده‌ی پر قدرتی برای دیابت پابرجا است.

زنان دارای سابقه‌ی دیابت حاملگی، در معرض خطر عوارض قلبی-عروقی مرتبط با دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون و چاقی شکمی نیز هستند. محققان گزارش کرده‌اند که گلوکز ناشتا در حد 100 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش‌تر در OGTT اصلی، عامل مستقلی در پیشگویی سندرم متابولیک است.

در زنان پریمی‌بار، میزان عود دیابت حاملگی در حاملگی‌های بعدی 40 درصد گزارش شده است. در زنان چاق، احتمال اختلال تحمل گلوکز در حاملگی‌های بعدی بیش‌تر بوده است. بنابراین، تغییرات رفتاری در روش زندگی ممکن است سبب جلوگیری از عود دیابت حاملگی و نیز تعدیل شروع و شدت دیابت نوع دو در سال‌های بعد زندگی شوند.

دیابت حاملگی در بیمارستان پارکلند: در بیمارستان پارکلند، تا سال 1997 غربالگری انتخابی از نظر گلوکز صورت می‌گرفت. در زنان دارای عوامل خطر، تست استاندارد 50 گرمی تحمل گلوکز خوراکی، در فاصله‌ی هفته‌های 24 و 28 حاملگی بدون توجه به وضعیت اخیر تغذیه‌ی بیمار انجام می‌شد. در زنانی که نتیجه‌ی غربالگری آنان مثبت بود، از OGTT استاندارد 100 گرمی 3 ساعته استفاده می‌شد. در زنانی که در آنان دیابت حاملگی «قابل درمان با رژیم غذایی» تشخیص داده می‌شد، هفته‌ای یک‌بار ویزیت صورت می‌گرفت. در هر ویزیت غلظت گلوکز پلاسمای ناشتا اندازه‌گیری می‌شد. به زنانی که فاقد عوارض دیگری از قبیل هیپرتانسیون یا حاملگی پست‌ترم بودند، اجازه داده می‌شد وارد روند لیبر خودبه‌خود شوند؛ در این زنان، از تست‌های قبل از زایمان استفاده نمی‌شد. زنانی که در آنان دیابت حاملگی قابل درمان با انسولین تشخیص داده می‌شد، همانند افراد مبتلا به دیابت آشکار درمان می‌شدند.

از سال 1997، زنانی که در معرض خطر بالای دیابت حاملگی قرار داشتند، در اولین ویزیت بالینی پره‌ناتال خود بلافاصله تحت غربالگری گلوکز قرار می‌گرفتند. تمام زنان دیگری که فاقد عوامل خطر بودند، در هفته‌های 24 تا 28 با استفاده از تست استاندارد یک ساعته‌ی رویارویی با 50 گرم گلوکز خوراکی، تحت غربالگری همگانی قرار می‌گرفتند. روش‌های اداره‌ی زایمان که قبلاً در جریان غربالگری انتخابی به کار می‌رفتند، هنوز هم مورد استفاده قرار می‌گرفتند. پیامدهای زایمانی قابل انتساب به تشخیص دیابت حاملگی، بعد از تغییر روند غربالگری تفاوتی نکرده بودند. در آن دسته از زنان مبتلا به دیابت حاملگی درمان شده با رژیم غذایی که بیماری آنها در اوایل حاملگی از طریق «غربالگری مبتنی بر خطر»

تشخیص داده شده است، در مقایسه با زنانی که بیماری آنان برای استفاده از غربالگری همگانی در هفته‌های 24-28 حاملگی تشخیص داده شده است، احتمال پره‌اکلامپسی، دیستوشی شانه و ماکروزومی نوزادان بیش‌تر است.

### دیابت قبل از حاملگی

بی‌شک، دیابت قبل از حاملگی یا دیابت آشکار، اثر قابل توجهی بر پیامد حاملگی دارد. رویان، جنین و مادر، به‌طور شایع‌تر دچار عوارض وخیمی شوند که مستقیماً قابل انتساب به دیابت هستند. با افزایش گروه در گروه‌بندی الفبایی ذکر شده در جدول 2-52، احتمال پیامد مطلوب حاملگی کاهش پیدا می‌کند.

همان‌گونه که در جدول 7-52 دیده می‌شود، در زنان مبتلا به دیابت پیامدهای حاملگی به‌طور معنی‌دار بدتر هستند و میزان بروز هیپرتانسیون مزمن و هیپرتانسیون حاملگی (و بویژه پره‌اکلامپسی)، افزایش چشمگیری پیدا می‌کند. آن دسته از زنان مبتلا به دیابت نوع یک که در گروه‌های پیشرفته‌تر دیابت آشکار در تقسیم‌بندی «وایت» قرار دارند، با شیوع فزاینده‌ای دچار پره‌اکلامپسی می‌شوند.

آثار جنینی: میزان مرگ پری‌ناتال در ارتباط با دیابت آشکار به 4-2 درصد کاهش یافته است. یکی از دلایل این‌که میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال ظاهراً به حد ثابت (کفه‌ای) رسیده، این است که میزان دو علت اصلی مرگ جنین یعنی ناهنجاری‌های مادرزادی و مرگ غیرقابل توجیه جنین، با مداخلات طبی تغییر نیافته است.

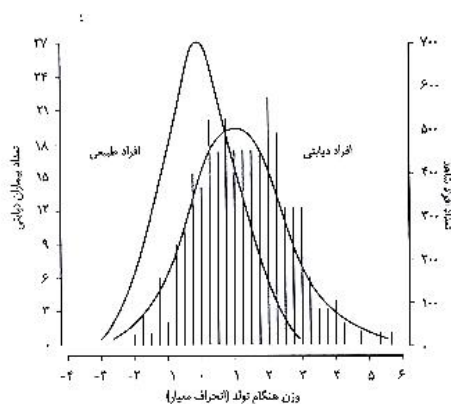
سقط: سقط زودهنگام، با کنترل ضعیف گلیسمیک در ارتباط است. از 215 زن مبتلا به دیابت نوع یک که قبل از هفته‌ی 9 حاملگی برای مراقبت پره‌ناتال ثبت نام کرده بودند، 24 درصد دچار سقط خودبه‌خود شده بودند. فقط در آن دسته از زنان که در آنان غلظت اولیه‌ی گلیکوهموگلوبین A1c بیش از 12 درصد و یا غلظت گلوکز قبل از غذا همواره بیش‌تر از 120 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، خطر سقط افزایش پیدا کرده بود.

زایمان پره‌ترم: دیابت آشکار، یکی از عوامل خطر مسلم زایمان پره‌ترم است. در مطالعه‌ی ذکر شده در جدول 7-52، میزان بروز زایمان پره‌ترم 28 درصد بود که مؤید افزایش 5 برابر در مقایسه با جمعیت طبیعی است.

ناهنجاری‌ها: میزان بروز ناهنجاری‌های عمده در زنان مبتلا به دیابت نوع یک، حدود 5 درصد است. ناهنجاری‌های جنینی مسؤول حدود نیمی از مرگ‌های پری‌ناتال در زنان حامله‌ی مبتلا به دیابت هستند. انواع اختصاصی ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت مادر و میزان بروز نسبی آن‌ها، در جدول 8-52 به‌اختصار آورده شده‌اند. دیابت سبب افزایش خطر اختلالات کروموزومی جنین نمی‌شود.

یکی از مکانیسم‌های عنوان شده برای نقایص قلبی این است که استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی، سبب مهاجرت ستیغ عصبی قلبی می‌شود.

تغییر رشد جنین: اگر میانگین غلظت گلوکز خون مادر از 130 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر باشد، میزان بروز ماکروزومی به‌طور چشمگیر افزایش می‌یابد. تعدادی از صاحب‌نظران، مخالف تقسیم‌بندی این نوزادان به گروه‌های مبتلا به کروموزومی و غیرمبتلا به ماکروزومی هستند، چون در اثر این تقسیم‌بندی، این واقعیت که رشد تقریباً تمام این نوزادان تشدید می‌گردد، نادیده گرفته می‌شود. همان‌طور که در شکل 1-52 نشان داده شده است، توزیع وزن هنگام تولد در نوزادان مادران مبتلا به دیابت در مقایسه با حاملگی‌های طبیعی، به‌طور ثابت به سمت مقادیر بیش‌تر منحرف می‌شود. در مقابل، در زنان مبتلا به دیابت ممکن است محدودیت رشد جنین دیده شود؛ این مسأله ممکن است با محرومیت از مواد غذایی در اثر بیماری عروقی پیشرفته‌ی مادر یا ناهنجاری‌های مادرزادی، ارتباط داشته باشد.



توزیع وزن هنگام تولد (انحراف معیار از میانگین طبیعی برای سن حاملگی) در ۲۸۰ نوزاد متولد شده از مادران مبتلا به دیابت و ۳۹۵۹ نوزاد متولد شده از مادران طبیعی.

هیدرآمیوس: اگرچه حاملگی‌ها در زنان مبتلا به دیابت اغلب با هیدرآمیوس همراه هستند، علت این همراهی مشخص نیست. یکی از دلایل احتمالی اما ثابت نشده، این است که هیپرگلیسمی جنین سبب پلی‌وری می‌شود. در زنان مبتلا به دیابت، شاخص مایع آمنیون با مقدار گلوکز مایع آمنیون ارتباط دارد. این یافته نشان می‌دهد هیدرآمیوسی که در ارتباط با دیابت رخ می‌دهد، از افزایش غلظت گلوکز مایع آمنیون ناشی می‌شود.

موربیدیت و مرگ‌ومیر نوزاد: قبل از دسترسی به تست‌های بررسی «سلامت و رسیدگی جنین»، پزشکان برای جلوگیری از مرگ‌های غیرقابل توجیه جنین، عمداً اقدام به زایمان پره‌ترم می‌کردند. امروزه این کار کنار گذاشته شده است، اما هنوز



هم شیوع زایمان پره‌ترم در زنان مبتلا به دیابت زیاد است. اکثر تولدهای پره‌ترم، با دیابت پیشرفته و پره‌اکلامپسی «افزوده‌شده» در ارتباط هستند. موربیدیت‌های نوزادان در اثر تولد پره‌ترم، هنوز هم یکی از عوارض جدی محسوب می‌شود. سندرم دیسترس تنفسی: تا اواخر دهه‌ی 1980 عموماً عقیده بر این بود که بلوغ ریه‌ی جنین در حاملگی‌های همراه با دیابت به تأخیر می‌افتد و این نوزادان در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به دیسترس تنفسی هستند. در مشاهدات بعدی مشخص شد که سن حاملگی (و نه دیابت آشکار)، احتمالاً مهم‌ترین عامل مرتبط با دیسترس تنفسی نوزاد است. هیپوگلیسمی: افت سریع غلظت گلوکز پلاسما بعد از زایمان، مشخصه‌ی نوزادان مادران دیابتی است. این مسأله، به هیپرپلازی سلول‌های بتای جزایر پانکراس جنین که از هیپرگلیسمی مزمن مادر ناشی می‌شود، نسبت داده شده است. با تشخیص و درمان زودهنگام نوزادان مبتلا به هیپوگلیسمی، می‌توان عوارض نامطلوب را به حداقل رساند. هیپوکلسمی: هیپوکلسمی که به‌صورت غلظت کلسیم سرم در حد کم‌تر از 8 میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعریف می‌شود، یکی از اختلالات متابولیک اصلی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت است. علت هیپوگلیسمی مشخص نشده است. فرضیه‌های عنوان شده در این زمینه عبارتند از: اختلالات تولید و مصرف منیزیم - کلسیم، آسفیکسی، و زایمان پره‌ترم. هیپرپیلی‌روبینمی و پلی‌سیتی: در مورد پاتوژنز هیپرپیلی‌روبینمی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت، اطلاعات کاملی در دست نیست، اما در زمینه‌ی هیپرپیلی‌روبینمی عواملی مانند زایمان پره‌ترم و پلی‌سیتی همراه با همولیز مطرح شده‌اند. هماتوکریت و ریدی در حد 70-65 درصد حجمی، تقریباً در 40 درصد این نوزادان گزارش شده است. کاردیومیوپاتی: نوزادان مادران مبتلا به دیابت، ممکن است دچار کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک شوند که گاهی اوقات به سمت نارسایی احتقانی قلب پیشرفت می‌کند. این نوزادان، به‌طور تیپیک ماکروزوم هستند و در آنان دخالت هیپرانسولینمی جنین در پاتوژنز بیماری قلبی مطرح شده است. در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت نوع یک، میزان میانگین قطعه‌ی N-ترمینال پیش‌ساز پپتید ناتریورتیک دهلیز (NT-pro-ANP) و پیش‌ساز پپتید ناتریورتیک مغزی (proBNP) بیش‌تر از نوزادان شاهد بوده است. گزارش شده است که کاردیومیوپاتی عموماً تا 6 ماهگی برطرف می‌شود.

تکامل شناختی طولانی‌مدت: محققان چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که دیابت مادر اثر بسیار اندکی بر تکامل شناختی دارد.

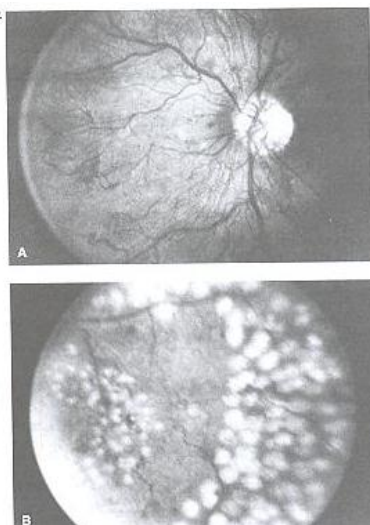
نحوه‌ی توارث دیابت: در فرزندان زنان مبتلا به دیابت آشکار، خطر ابتلا به دیابت نوع یک 3-1 درصد است. اگر فقط پدر دچار دیابت آشکار باشد، میزان خطر 6 درصد خواهد بود و اگر هر دوی والدین به دیابت نوع یک مبتلا باشند، میزان خطر به 20 درصد می‌رسد.

آثار مادری: دیابت و حاملگی تداخل چشمگیری با هم دارند، به طوری که ممکن است سلامت مادر به طور جدی به مخاطره بیفتد. با وجود این، احتمالاً بجز در مورد رتینوپاتی دیابتی، حاملگی سیر طولانی مدت دیابت را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

با این که امروزه مرگو میر مادری ناشایع شده است، هنوز هم میزان آن در زنان مبتلا به دیابت 10 برابر بیش تر از سایر زنان است. این مرگ‌ها در اغلب موارد ناشی از کتواسیدوز، هیپرتانسیون، پره‌اکلامپسی و پیلونفریت هستند. مسأله‌ی فوق‌العاده خطرناک، بیماری ایسکمیک قلب است.

رتینوپاتی دیابتی: بیماری عروقی شبکه‌ی، یکی از عوارض بسیار اختصاصی، هم در دیابت نوع یک و هم در دیابت نوع دو است. میزان شیوع رتینوپاتی، با طول مدت دیابت در ارتباط است. حدود 8 درصد افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز، از قبل دچار رتینوپاتی هستند و 13 درصد افرادی که به تازگی بیماری دیابت آنان شناسایی شده بود، از قبل مبتلا به این عارضه هستند. رتینوپاتی دیابتی مهم‌ترین علت اختلال بینایی در افراد زیر 60 سال ایالات متحده محسوب می‌شود.

اولین و شایع‌ترین ضایعات قابل مشاهده، میکروآنوریزم‌های کوچک هستند و به دنبال آن‌ها، خونریزی‌های لکه‌مانند پدیدار می‌شوند. از این مناطق، مایع سروزی نشت می‌کند و اگزودای سفت به وجود می‌آید. این ویژگی‌ها، «رتینوپاتی خوش‌خیم یا زمینه‌ای یا غیرپرولیفراتیو» نامیده می‌شوند. با شدیدتر شدن رتینوپاتی، عروق غیرطبیعی مربوط به بیماری زمینه‌ای چشم مسدود می‌شوند و این مسأله منجر به ایسکمی همراه با انفارکتوس شبکه‌ی می‌شود که در اثر آن نمای اگزودای cotton wool (اگزودای پنبه‌ای) به وجود می‌آید. این حالت را رتینوپاتی پره‌پرولیفراتیو می‌نامند. در پاسخ به ایسکمی، عروق جدید در روی سطح شبکه‌ی و در جهت خارج، به داخل فضای زجاجیه تشکیل می‌شوند. در صورتی که خونریزی از این عروق اتفاق بیفتد، تاری دید رخ می‌دهد. همان‌گونه که در شکل 2-52 دیده می‌شود، در صورت استفاده از فوتوکواگولاسیون لیزری قبل از بروز خونریزی از این عروق، سرعت پیشرفت کاهش بینایی و نابینایی، به نصف کاهش می‌یابد. در دوران حاملگی در صورت وجود اندیکاسیون، از این روش استفاده می‌شود. گزارش شده است که رتینوپاتی پرولیفراتیو به خودی خود پیامد پری‌ناتال را بدتر نمی‌کند.



فوتوگراف‌های شبکیه در یک زن ۳۰ ساله‌ی دیابتی. (A) در سر عصب اپتیک، رتینوپاتی پرولیفراتیو شدید به چشم می‌خورد که با شبکه‌های گسترده‌ی عروق جدید در اطراف دیسک اپتیک مشخص می‌شود. (B) بخشی از الگوی «تفرق» کامل فوتو کوآگولاسیون حاد. به دنبال درمان با لیزر آرگون.

نوروپاتی دیابتی: نوروپاتی دیابتی حسی - حرکتی قرینه‌ی محیطی، در زنان حامله نادر است، اما گاستروپاتی دیابتی در دوران حاملگی باعث تهوع و استفراغ، مشکلات تغذیه‌ای و دشواری در روند کنترل گلوکز می‌شود. درمان با متوکلوپرامید و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی  $H_2$ ، گاهی اوقات موفقیت‌آمیز است.

پره‌اکلامپسی: ایجاد هیپرتانسیون یا تشدید آن در دوران حاملگی، عارضه‌ی عمده‌ای است که بیش از همه، زایمان پره‌ترم را در زنان مبتلا به دیابت ضروری می‌سازد. طبق نظر Garner (1995)، میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال در زنان دیابتی مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان دیابتی دارای فشارخون طبیعی، 20 برابر بیشتر است. عوامل خطر اختصاصی پره‌اکلامپسی، شامل انواع عوارض عروقی و پروتئینوری «موجود از قبل» (یا بدون هیپرتانسیون مزمن) هستند. خطر پره‌اکلامپسی در کلاس B 11-12 درصد، در کلاس C 21-22 درصد، در کلاس D 21-23 درصد و در کلاس‌های F-R 36-54 درصد است.

عفونت‌ها: تقریباً شیوع همه‌ی انواع عفونت‌ها، در حاملگی‌های همراه با دیابت افزایش می‌یابد. گزارش شده است که حدود 80 درصد زنان مبتلا به دیابت نوع یک، در دوران حاملگی حداقل یک‌بار دچار عفونت می‌شوند، در حالی که این میزان در زنان غیرمبتلا به دیابت 25 درصد است؛ همچنین دیابت قبل از حاملگی، عوارض زخم بعد از زایمان سزارین را 2-3 برابر

افزایش می‌دهد. عفونت‌های شایع به شرح زیر هستند: ولوواژینیت کاندیدایی، عفونت‌های ادراری، عفونت‌های دستگاه تنفس و عفونت‌های نفاسی لگن.

### تدابیر درمانی دیابت در حاملگی

مراقبت‌های قبل از حاملگی: متأسفانه، حدود 60 درصد حاملگی‌ها در این زنان ناخواسته (برنامه‌ریزی نشده) هستند. بنابراین، زنان مبتلا به دیابت به کرات در حالی حاملگی را شروع می‌کنند که وضعیت کنترل گلوکز در آنان ضعیف‌تر از حد بهینه است.

ADA کنترل بهینه‌ی گلوکز را در دوره‌ی قبل از حاملگی (با استفاده از انسولین) به صورت زیر تعریف کرده است: میزان گلوکز در روش پایش توسط خود فرد، باید قبل از خوردن غذا 70 تا 100 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و 1 و 2 ساعت بعد از خوردن غذا به ترتیب کم‌تر از 140 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کم‌تر از 120 میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد. اندازه‌گیری میزان هموگلوبین گلیکوزیله، که متوسط میزان گلوکز موجود در گردش خون را در طول 4 تا 8 هفته‌ی گذشته نشان می‌دهد، برای بررسی وضعیت کنترل اولیه‌ی متابولیک مفید واقع می‌شود. بارزترین خطر برای ایجاد ناهنجاری، مربوط به مقادیر بالای 10 درصد است. روزانه 400 میکروگرم فولات، در دوره‌ی حول‌وحوش حاملگی و در طول اوایل حاملگی برای کاهش خطر نقایص لوله‌ی عصبی تجویز می‌شود.

سه‌ماهه‌ی اول: پایش دقیق روند کنترل گلوکز، ضروری است. به‌همین دلیل، بسیاری از پزشکان زنان مبتلا به دیابت آشکار را در اوایل حاملگی بستری می‌کنند.

درمان با انسولین: از انسولین برای درمان زنان حامله‌ی مبتلا به دیابت آشکار استفاده می‌شود. اگرچه از داروهای خوراکی کاهنده‌ی قندخون به‌طور موفقیت‌آمیز برای درمان دیابت حاملگی استفاده شده است، این داروها درحال حاضر بجز در شرایط تحقیقاتی برای دیابت آشکار توصیه نمی‌شوند.

در دوران حاملگی، می‌توان از انفوزیون انسولین زیرجلدی با پمپ کالیبره شده استفاده کرد. این روش مزایا و معایب خاص خود را دارد، شواهد پر قدرت اندکی در مورد آثار سودمند این روش در حاملگی وجود دارند. زنانی که از پمپ انسولین استفاده می‌کنند، باید از انگیزه‌ی قوی برخوردار باشند و روش درمان را بدرستی رعایت کنند تا خطر هیپوگلیسمی نوزاد به حداقل برسد.

پایش گلوکز مویرگی توسط خود فرد با استفاده از گلوکومتر توصیه می‌شود. اهداف کنترل گلوکز که در دوران حاملگی توصیه شده‌اند، در جدول 10-52 آورده شده‌اند.

### رژیم غذایی

در زنانی که دارای وزن طبیعی هستند، ADA توصیه کرده است کالری در حد 30-35 کیلوکالری بر کیلوگرم، به صورت سه وعده‌ی غذایی و سه میان‌وعده در روز، دریافت شود. در زنانی که وزن کم‌تر از حد طبیعی دارند، این میزان به 40 کیلوکالری بر کیلوگرم در روز افزایش داده می‌شود. در افرادی که وزن آن‌ها بیش از 120 درصد وزن ایده‌آل است، این میزان به 24 کیلوکالری بر کیلوگرم در روز کاهش داده می‌شود. ترکیب غذایی مطلوب، به شرح زیر است: 55 درصد کربوهیدرات، 20 درصد پروتئین و 25 درصد چربی (با کم‌تر از 10 درصد چربی اشباع شده).

هیپوگلیسمی: دیابت معمولاً در سه‌ماهه‌ی اول حاملگی وضعیت ناپایداری دارد. اهمیت هیپوگلیسمی مادر در 84 زن حامله‌ی مبتلا به دیابت آشکار مورد بررسی قرار گرفت. در 70 درصد زنان، هیپوگلیسمی حایز اهمیت بالینی (میزان کم‌تر از 35 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) وجود داشت و حداکثر میزان بروز آن در بین هفته‌های 10 و 15 حاملگی دیده می‌شد. در اثر هیپوگلیسمی، تقریباً 25 درصد زنان دچار عدم هوشیاری و 15 درصد آنان دچار حملات تشنجی شده بودند. محققان توصیه کردند در تلاش برای ایجاد هیپوگلیسمی در زنان مبتلا به اپیزودهای راجعه‌ی هیپوگلیسمی، باید جانب احتیاط رعایت شود.

طبق گزارش ما، زنانی که میانگین غلظت گلوکز پلاسمایی آنان قبل از خوردن غذا حداکثر 143 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است، می‌توانند به پیامدهای خوب حاملگی دست پیدا کنند.

سه‌ماهه‌ی دوم: در تلاش برای کشف نقایص لوله‌ی عصبی و سایر انواع ناهنجاری‌ها، از سنجش غلظت آلفا-فتوپروتئین سرم مادر در هفته‌های 16-20 به همراه سونوگرافی هدفمند در هفته‌های 18-20 حاملگی، استفاده می‌شود. میزان آلفا-فتوپروتئین سرم مادر، ممکن است در حاملگی‌های افراد دیابتی کم‌تر باشد و در نتیجه، نحوه‌ی تفسیر این تست نیز در این افراد متفاوت است. انجام سونوگرافی هدفمند حایز اهمیت است؛ محققان موفق شدند با سونوگرافی، 72 درصد ناهنجاری‌های جنینی را شناسایی کنند. با وجود این، تشخیص ناهنجاری‌های جنینی در زنان دیابتی چاق، دشوارتر از زنان هم‌جثه‌ای است که فاقد دیابت هستند.

پس از دوره‌ی بی‌ثباتی سه‌ماهه‌ی اول، دوره‌ای از ثبات فرا می‌رسد. به‌دنبال این دوره، تقریباً بعد از هفته‌ی 24 افزایش نیاز به انسولین رخ می‌دهد. این افزایش نیاز، از افزایش تولید هورمون‌های حاملگی که آنتاگونیست انسولین هستند، ناشی می‌شود.

سه‌ماهه‌ی سوم و زایمان: در زنان مبتلا به دیابت گروه B یا C در گروه‌بندی White، برای جلوگیری از زایمان تروماتیک نوزادان درشت در زمان به‌طور معمول از زایمان سزارین استفاده می‌شود. در مواردی که جنین به‌طور قابل ملاحظه‌ای بزرگ نیست و سرویکس وضعیت مطلوبی دارد، می‌توان اقدام به القای لیبر کرد. میزان زایمان سزارین 50-80 درصد گزارش شده است.

## اختلالات تیروئید و سایر اختلالات اندوکرین

### فیزیولوژی تیروئید و حاملگی

غلظت گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های تیروئید در سرم مادر، همزمان با میزان تام یا متصل هورمون تیروئید افزایش می‌یابد. تیروتروپین یا هورمون محرک تیروئید (TSH)، نقش مهمی در غربالگری و تشخیص بسیاری از اختلالات تیروئید دارد. میزان تیروتروپین سرم در اوایل حاملگی کاهش می‌یابد. TSH از جفت عبور نمی‌کند. در همان زمان که میزان hCG سرم در 12 هفته‌ی اول به حداکثر می‌رسد، میزان تیروکسین آزاد افزایش می‌یابد تا ترشح تیروتروپین از هیپوفیز سرکوب شود. به همین دلیل، هورمون آزادکننده‌ی تیروتروپین (TRH) در سرم مادر غیرقابل اندازه‌گیری است. TRH سرم جنین از اواسط حاملگی به بعد قابل تشخیص است، اما میزان آن افزایش پیدا نمی‌کند.

در تمام طول حاملگی، تیروکسین مادر به جنین انتقال می‌یابد و بویژه قبل از تکامل عملکرد غده‌ی تیروئید جنین، برای تکامل طبیعی مغز جنین ضرورت دارد. تیروئید جنین بعد از هفته‌ی 12 شروع به تغلیظ ید و ساخت هورمون تیروئید می‌کند، اما تیروکسین مادر همچنان اهمیت خود را حفظ می‌کند. در واقع، تیروکسین مادر مسؤول 30 درصد تیروکسین موجود در سرم جنین در هنگام ترم است.

### خودایمنی و بیماری تیروئید

اتوانتی‌بادی‌های محرک تیروئید که ایمونوگلوبولین‌های محرک تیروئید (TSI) نیز نامیده می‌شوند، به گیرنده‌ی تیروتروپین متصل می‌گردند و بنابراین رشد و عملکرد غده‌ی تیروئید را افزایش می‌دهند. در بسیاری از افراد مبتلا به

بیماری گریوز کلاسیک، این اتوانتی‌بادی‌ها شناسایی شده‌اند، اما ممکن است تولید همزمان آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده‌ی تحریک تیروئید، اثر مذکور را تضعیف کند.

آنتی‌بادی‌های پراکسیداز تیروئید که قبلاً اتوانتی‌بادی‌های میکروزومی تیروئید نامیده می‌شدند، در 5-15 درصد تمام زنان حامله شناسایی شده‌اند. این آنتی‌بادی‌ها در نیمه‌ی اول حاملگی شناسایی شوند، اما اگر این آنتی‌بادی‌ها در نیمه‌ی اول حاملگی شناسایی شوند، میزان پیامدهای نامطلوب حاملگی افزایش پیدا نمی‌کند. با وجود این، در این زنان احتمال اختلال عملکرد تیروئید در دوره‌ی بعد از زایمان افزایش می‌یابد و زنان مذکور در معرض خطر «تمام عمر» نارسایی دائمی تیروئید قرار دارند.

شیوع بیماری خودایمنی تیروئید، در زنان بسیار بیش‌تر از مردان است. یکی از توضیحات این ناهمگونی، تردد سلول‌ها بین مادر و جنین است. هنگامی که لنفوسیت‌های جنین وارد گردش خون مادر می‌شوند، ممکن است در آن‌جا بیش از 20 سال زنده بمانند. همچنین احتمال مبادله‌ی سلول‌های بنیادی وجود دارد. این‌گونه میکروکیمریسم مادری با جنین‌های مذکر، در برخی از زنان که دارای ژن «تعیین‌کننده‌ی جنسیت» **SRY** هستند، شناسایی شده است. در خون محیطی حدود یک‌سوم از زنانی که فرزند پسر به دنیا آورده‌اند، لنفوسیت‌های مثبت از نظر **SRY** وجود دارند. در نمونه‌های گرفته شده از زنان دچار تیروئیدیت یا بیماری گریوز نیز، میکروکیمریسم تیروئیدهای **SRY**- مثبت، وجود داشته است. شیوع بالای «سلول‌های مثبت از نظر کروموزوم **Y**»، در تیروئید زنان مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو (60 درصد) یا بیماری گریوز (40 درصد) نیز شناسایی شده است.

تیروتوکسیکوز و حاملگی: علت عمده‌ی تیروتوکسیکوز در حاملگی، بیماری گریوز است؛ این بیماری، نوعی روند خودایمنی است که معمولاً با آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید ارتباط دارد. فعالیت آنتی‌بادی محرک تیروئید در دوران حاملگی کاهش می‌یابد و ممکن است در سه‌ماهه‌ی سوم حاملگی غیرقابل تشخیص شود.

درمان: تیروتوکسیکوز را در دوران حاملگی تقریباً در تمام موارد می‌توان با داروهای تیونامید کنترل کرد. بعضی از پزشکان، پروپیل‌تیواوراسیل (**PTU**) را ترجیح می‌دهند، چون تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  را به‌طور نسبی مهار می‌کند و در مقایسه با متی‌مازول کم‌تر از جفت عبور می‌کند. گفته می‌شود که مصرف متی‌مازول در اوایل حاملگی ممکن است سبب نوعی امبریوپاتی نادر شود که با آترزی مری یا آترزی کوان و نیز آپلازیاکوتیس مشخص می‌شود.

لکوپنی گذرا تقریباً در 10 درصد زنانی که از داروهای ضد تیروئید استفاده می‌کنند دیده می‌شود، اما در صورت بروز این عارضه نیازی به قطع درمان نیست. در 0/3-0/4 درصد موارد، به‌طور ناگهانی آگرانولوسیتوز رخ می‌دهد و قطع درمان را الزامی می‌سازد. در نتیجه، اگر تب یا گلو درد ایجاد شود، به بیمار توصیه می‌شود فوراً درمان را قطع و برای انجام شمارش کامل خون به پزشک مراجعه کند. سمیت کبدی، یکی دیگر از آثار جانبی بالقوه وخیم است که در 0/1-0/2 درصد موارد رخ می‌دهد. تقریباً در 20 درصد از تمام بیماران درمان شده با پروپیل تیواوراسیل، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA) ایجاد می‌شوند، اما فقط درصد کمی از این افراد دچار واسکولیت جدی می‌شوند.

ما در بیمارستان پارکلند، درمان بیماران حامله را معمولاً با 300-450 میلی‌گرم PTU در روز شروع می‌کنیم. براساس تجارب ما، تیروتوکسیکوز آشکار در زنان حامله به مقادیری بیش از دوزهای توصیه شده توسط اکثر صاحب‌نظران نیاز دارد. در 2-3 ماه اول درمان هیپر تیروئیدی،  $T_4$  آزاد سرم در مقایسه با TSH شاخص بهتری در مورد وضعیت تیروئید محسوب می‌شود.

پس از این‌که تیروتوکسیکوز با روش طبی کنترل شد، می‌توان اقدام به تیروئیدکتومی ساب‌توتال کرد. این کار بندرت در دوران حاملگی انجام می‌شود. تخریب غده با مقادیر درمانی ید رادیواکتیو، در دوران حاملگی ممنوع است. کمیسیون بین‌المللی محافظت رادیولوژیک، توصیه کرده است که زنان تا 6 ماه بعد از درمان تخریبی با مواد رادیواکتیو، از حامله شدن بپرهیزند.

پیامد حاملگی: پیامدهای حاملگی در زنان مبتلا به تیروتوکسیکوز، به وضعیت کنترل متابولیک بستگی دارند. به‌عنوان مثال، تیروکسین اضافی ممکن است منجر به سقط خودبه‌خود شود. در زنان درمان‌نشده و یا در زنانی که علی‌رغم درمان هیپر تیروئید باقی می‌مانند، میزان بروز پره‌اکلامپسی، نارسایی قلبی و پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال افزایش می‌یابد. میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال، از 6 تا 12 درصد متغیر بوده است.

آثار تیروتوکسیکوز بر نوزاد و جنین: در اکثر موارد، جنین یا نوزاد یوتیروئید هستند. با وجود این، در برخی از موارد هیپوتیروئیدی با ید بدون گواتر، و یا هیپر تیروئیدی رخ می‌دهد. هیپر تیروئیدی بالینی، تقریباً در 1 درصد از نوزادانی که از مادران مبتلا به بیماری گریوز به دنیا می‌آیند، بروز می‌کند. در صورت مواجهه‌ی نوزادان با تیروکسین اضافی مادر، احتمال بروز هر یک از تظاهرات بالینی متعدد بیماری وجود دارد:

1- ممکن است جنین یا نوزاد، دچار تیروتوکسیکوز همراه با گواتر شوند (در اثر انتقال جفتی ایمونوگلوبولین‌های محرک تیروئید). هیدروپس غیرایمنی و مرگ جنین، در ارتباط با تیروتوکسیکوز جنینی گزارش شده است.



- 2- ممکن است مواجهه‌ی جنین با داروهای تیونامیدی تجویز شده به مادر، باعث هیپوتیروئیدی همراه با گواتر شود.
- 3- ممکن است در اثر انتقال آنتی‌بادی‌های مادری بلوک‌کننده‌ی گیرنده‌ی تیروتروپین از طریق جفت، جنین دچار هیپوتیروئیدی بدون گواتر شود.
- 4- حتی پس از انهدام غده‌ی تیروئید مادر، ممکن است تیروتوکسیکوز جنینی در اثر عبور آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید از طریق جفت ایجاد شود.
- روش ارزیابی عملکرد تیروئید جنین، تا حدودی مورد اختلاف نظر است. اگرچه بررسی سونوگرافیک تیروئید جنین، در زنان مصرف‌کننده‌ی داروهای تیونامیدی یا زنان دارای آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید گزارش شده است، در حال حاضر اکثر محققان بررسی روتین را توصیه نمی‌کنند.
- توفان تیروئیدی و نارسایی قلبی: توفان تیروئیدی، وضعیتی حاد، مخاطره‌آمیز و هیپرمتابولیک است که در حاملگی بندرت رخ می‌دهد. در مقابل، به علت اثر شدید تیروکسین بر روی میوکارد، بروز هیپرتانسیون ریوی و نارسایی قلبی در اثر کاردیومیوپاتی در دوران حاملگی شایع است. همان‌طور که در جدول 2-53 نشان داده شده است، نارسایی قلبی در 8 درصد از 90 زن مبتلا به تیروتوکسیکوز کنترل نشده ایجاد شده بود. در این زنان، کاردیومیوپاتی با برونده زیاد مشخص می‌شود که ممکن است سبب کاردیومیوپاتی اتساعی شود. زنان حامله‌ی مبتلا به تیروتوکسیکوز، ذخیره‌ی قلبی کمی دارند و پره‌اکلامپسی، کم‌خونی، سپسیس یا ترکیبی از این موارد، سبب تسریع عدم جبران قلبی می‌شوند. خوشبختانه، هیپرتانسیون ریوی و کاردیومیوپاتی ناشی از تیروکسین معمولاً قابل برگشت است. درمان توفان تیروتوکسیک یا نارسایی قلبی مشابه است و باید در واحد مراقبت‌های ویژه انجام شود. درمان اختصاصی شامل تجویز 1000 میلی‌گرم پروپیل تیواوراسیل است. یک ساعت بعد از دوز اول پروپیل تیواوراسیل، یدید (iodide) تجویز می‌شود. در زنان دارای سابقه‌ی آنافیلاکسی ناشی از یدید، به جای محلول یدید، کربنات لیتیم تجویز می‌شود. بیش‌تر صاحب‌نظران به منظور بلوک بیشتر تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$ ، تجویز دگزامتازون را پیشنهاد کرده‌اند. در صورت استفاده از بتا- بلوکر برای کنترل تاکی‌کاردی، باید اثر آن بر روی نارسایی قلب مورد توجه قرار گیرد. در صورتی که پره‌اکلامپسی شدید، عفونت یا کم‌خونی وجود داشته باشند، باید به‌طور تهاجمی درمان قرار شود.

## هیپوتیروئیدی

هیپوتیروئیدی آشکار، در 2-3 مورد از هر 1000 حاملگی رخ می‌دهد. ویژگی این اختلال، بروز یافته‌های بالینی غیراختصاصی و تدریجی، شامل خستگی، یبوست، عدم تحمل سرما، کرامپ‌های عضلانی و افزایش وزن است. بزرگ‌شدگی پاتولوژیک غده‌ی تیروئید در مناطق کمبود اندمیک ید و تیروئیدیت هاشیموتو، محتمل‌تر است. سایر یافته‌ها، شامل ادم، خشکی پوست، ریزش مو و طولانی شدن مرحله‌ی شل‌شدگی رفلکس‌های تاندونی عمقی هستند. هیپوتیروئیدی بالینی یا آشکار، زمانی تشخیص داده می‌شود که مقادیر غیرطبیعی و بالای تیروتروپین سرم، با مقادیر غیرطبیعی و پایین تیروکسین همراه باشند. هیپوتیروئیدی تحت بالینی، به صورت مقادیر افزایش یافته‌ی تیروتروپین سرم همراه با مقادیر سرمی طبیعی تیروکسین تعریف می‌شود.

هیپوتیروئیدی آشکار و حاملگی: شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی در حاملگی، تیروئیدیت هاشیموتو است که با تخریب غده در اثر اتوآنتی‌بادی‌ها بویژه آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز تیروئید، مشخص می‌شود. تشخیص بالینی هیپوتیروئیدی بویژه در دوران حاملگی دشوار است، چون بسیاری از نشانه‌ها یا علائم در خود حاملگی نیز شایع هستند. هیپوتیروئیدی شدید در حاملگی ناشایع است چون اغلب سبب ناباروری و افزایش میزان سقط می‌شود.

درمان جایگزینی، با بالوتیروکسین صورت می‌گیرد. میزان تیروتروپین سرم با فواصل 4-6 هفته‌ای اندازه‌گیری می‌شود و دوز تیروکسین تعدیل می‌گردد تا میزان طبیعی TSH در حد  $2/5 - 0/5$  میلی‌یونیت در لیتر حاصل شود. تقریباً در یک سوم زنانی که از مکمل تیروکسین استفاده می‌کنند، در دوران حاملگی میزان نیاز به تیروکسین افزایش می‌یابد.

افزایش نیاز به تیروکسین، از همان هفته‌ی پنجم آغاز می‌شود. در نتیجه، در زنان فاقد ذخایر تیروئیدی، هیپوتیروئیدی شدید ممکن است در اوایل حاملگی به وجود آید.

کمبود آشکار تیروکسین سبب افزایش پیامدهای نامطلوب پرناتال می‌شود. اغلب صاحب‌نظران بر این نکته اتفاق نظر دارند که جایگزینی هورمونی کافی در دوران حاملگی، خطر پیامدهای نامطلوب و اکثر عوارض را به حداقل می‌رساند.

بی‌شک، اختلالات تیروئید مادر و جنین با هم ارتباط دارند. کمبود ید در اوایل حاملگی ممکن است هم در مادر و هم در جنین سبب هیپوتیروئیدی شود. آنتی‌بادی‌های مادری بلوک‌کننده‌ی گیرنده‌ی TSH می‌توانند از جفت عبور کنند و سبب اختلال عملکرد تیروئید جنین شوند. با وجود این، آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز تیروئید و ضد تیروگلوبولین که با شیوع بیش‌تری یافت می‌شوند، علی‌رغم عبور از جفت، اثر ناچیزی بر عملکرد تیروئید جنین دارند. تیروئیدیت هاشیموتوی مادر، به‌طور تیبیک با اختلال عملکرد تیروئید جنین همراه نیست.

### هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی

میزان بروز هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی در زنان 18 تا 45 ساله، تقریباً 5 درصد است. عوامل مؤثر بر میزان پیشرفت به سمت نارسایی آشکار تیروئید، به شرح زیر هستند: میزان TSH، سن بیمار، سایر بیماری‌ها مانند دیابت، و وجود یا فقدان آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروئید. تقریباً در تمام بیمارانی که در عرض 5 سال دچار هیپوتیروئیدی آشکار می‌شوند، میزان اولیه‌ی TSH بیش از 10 میلی‌یونیت در لیتر است.

هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی و حاملگی: هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی ممکن است با پیامدهای نامطلوب حاملگی همراه باشد. مسأله‌ای که سبب افزایش توجه به این موضوع شد، دو مطالعه بود که نشان می‌دادند کاهش تشخیص داده‌نشده‌ی عملکرد تیروئید مادر، ممکن است تکامل عصبی- روانی جنین را مختل کند.

میزان بروز تولد پره‌ترم، دکولمان جفت و بستری شدن نوزادان در واحد مراقبت‌های ویژه، به طور قابل‌توجهی بیش‌تر از زنان شاهد است.

در بررسی زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی، دیده شد که 31 درصد آنان دارای آنتی‌بادی‌های ضدپراکسیداز تیروئیدی (TPO) بوده‌اند، در حالی که این میزان در افراد شاهد یوتیروئید 4 درصد بود. در گروهی که دارای آنتی‌بادی‌های TPO بودند، خطر دکولمان جفت افزایش معنی‌داری در حد 3 برابر پیدا کرده بود.

برخی از سازمان‌ها غربالگری و درمان پره‌ناتال روتین را برای هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی توصیه کرده‌اند، اما ACOG تا زمانی که بررسی‌های بیش‌تری به‌منظور رد یا تأیید نتایج مطالعات انجام نشده‌اند، اجرای غربالگری را توصیه نمی‌کند. یکی از نگرانی‌های عمده، این است که انجام درمان پس از دوره‌ی تکامل اولیه‌ی مغز، به احتمال زیاد نمی‌تواند به طور کامل در پیشگیری از آسیب نورولوژیک مؤثر باشد.

هیپوتیروکسینمی ایزوله‌ی مادری: در مواردی که میزان سرمی  $T_4$  آزاد کم اما میزان TSH در محدوده‌ی طبیعی است، گفته می‌شود هیپوتیروکسینمی ایزوله‌ی مادری وجود دارد. محققان، این حالت را در 1/3 درصد زنان حامله‌ای که قبل از هفته‌ی 20 غربالگری شده بودند، شناسایی کردند. براساس گزارش‌ها، فرزندان زنان مبتلا به هیپوتیروکسینمی گذرا، در هفته‌ی سوم، ماه دهم و سال دوم زندگی دچار مشکلات مربوط به تکامل عصبی هستند.

محققان در مطالعه‌ی 233 زن مبتلا به هیپوتیروکسینمی ایزوله‌ی مادری، گزارش کردند که افزایشی در پیامدهای پری‌ناتال نامطلوب رخ نداده است. همچنین برخلاف هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی، در این زنان شیوع آنتی‌بادی‌های

ضدتیروئید اندک بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که هیپوتیروکسینمی گذرای مادر اثر نامطلوب آشکاری بر پیامد حاملگی ندارد و غربالگری روتین از نظر هیپوتیروکسینمی گذرا توصیه نمی‌شود.

### کمبود ید

کاهش غنی‌سازی نمک طعام و محصولان نان با ید، که در طول 25 سال گذشته در ایالات متحده به‌وقوع پیوسته، باعث شده است گهگاه موارد کمبود ید تشخیص داده شوند. با وجود این، در حال حاضر میزان عمومی دریافت ید توسط مادر، در حد لازم تثبیت شده است. با وجود این، صاحب‌نظران بر این نکته اتفاق نظر دارند که در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند زنان حامله، وضعیت تغذیه از نظر ید باید تحت پایش مداوم قرار گیرد.

ید و حاملگی: کافی بودن ید، لازمی تکامل نورولوژیک جنین بلافاصله بعد از لقاح است و اختلالات حاصل، وابسته به شدت کمبود هستند. اگرچه بروز اختلال هوشی (عقلانی) در اثر کمبود خفیف مورد شک است، مکمل ید از وقوع گواتر جنینی جلوگیری می‌کند. در مقابل، کمبود شدید به کرات با آسیب همراه است که به‌طور تیپیک به‌صورت کرتینیسم اندمیک دیده می‌شود. اگرچه تأثیر کمبود متوسط به‌صورت کمی مشخص نشده است، تصور بر این است که این درجه از کمبود آثار متوسط و متغیری بر عملکرد عقلانی و سایکوموتور دارد.

«مؤسسه‌ی پزشکی» (2001) توصیه کرده است در دوران حاملگی روزانه 220 میکروگرم ید و در زنان شیرده روزانه 290 میکروگرم ید مصرف شود. مصرف مکمل ید قبل از حاملگی، از موربیدیت‌های نورولوژیک ناشی از کمبود شدید جلوگیری می‌کند و حتی اگر بعد از وقوع حاملگی تجویز شود، به‌طور نسبی قادر به اعمال این اثر است. انجمن تیروئید آمریکا، توصیه کرده است زنان حامله یا شیرده علاوه بر ویتامین‌های پره‌ناتال، روزانه 150 میکروگرم ید مصرف کنند. دریافت بیش از حد ید (بیش از 300 میلی‌گرم در روز)، ممکن است سبب هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی و تیروئیدیت خودایمن شود.

### تیروئیدیت بعد از زایمان

تیروئیدیت خودایمن گذرا، به‌طور ثابت در 5-10 درصد از زنان در سال اول پس از زایمان گزارش شده است. استعداد ابتلا به تیروئیدیت، از قبل از حاملگی وجود دارد و مستقیماً با افزایش مقادیر سرمی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید در ارتباط است. در زنانی که تیترا آنتی‌بادی‌های آنان در اوایل حاملگی زیاد است، این بیماری با شیوع بیش‌تری رخ می‌دهد. تقریباً در 25 درصد زنان مبتلا به دیابت نوع یک، در دوره‌ی بعد از زایمان اختلال عملکرد تیروئید رخ می‌دهد.

تظاهرات بالینی: در طبابت بالینی، تیروئیدیت بعد از زایمان با شیوع اندکی تشخیص داده می‌شود، چون این بیماری به‌طور معمول ماه‌ها پس از زایمان تشخیص داده می‌شود و با علائم مبهم و غیراختصاصی همراه است. در تیروئیدیت بعد از زایمان، دو مرحله‌ی بالینی شناخته شده‌اند. 4-1 ماه پس از زایمان، تقریباً 4 درصد همه‌ی زنان به‌طور موقت دچار تیروتوکسیکوز ناشی از تخریب می‌شوند. شروع بیماری ناگهانی است و معمولاً گواتر کوچک و بدون درد یافت می‌شود. اگرچه ممکن است علائم زیادی وجود داشته باشند، فقط خستگی و تپش قلب در زنان مبتلا به تیروتوکسیکوز در مقایسه با گروه شاهد شایع‌تر هستند. سیر زمانی این مرحله‌ی تیروتوکسیک معمولاً بیش از چند ماه طول نمی‌کشد و تیونامیدها بی‌اثر هستند. اگر علائم شدید باشند، می‌توان از داروهای بتا- بلوکر استفاده کرد.

4-8 ماه پس از زایمان، 2-5 درصد همه‌ی زنان، دچار هیپوتیروئیدی ناشی از تیروئیدیت می‌شوند. ممکن است هیپوتیروئیدی در طی یک ماه پس از شروع تیروئیدیت رخ بدهد. تیرومگالی و علائم دیگر شایع بوده و در مقایسه با مرحله‌ی تیروتوکسیک بارزتر هستند. درمان جایگزینی تیروکسین به‌طور تپیک به‌مدت 6-12 ماه انجام می‌شود. به‌طور کلی، تقریباً در 30 درصد از زنانی که دچار یکی از انواع تیروئیدیت بعد از زایمان می‌شوند، در نهایت هیپوتیروئیدی دائمی رخ می‌دهد و میزان سالانه‌ی پیشرفت، 3/6 درصد است. نیمی از بیماران مبتلا به تیروئیدیت که از نظر آنتی‌بادی‌های ضدپراکسیداز مثبت هستند، در عرض 6-7 سال دچار هیپوتیروئیدی دائمی می‌شوند.

### بیماری ندولی تیروئید

بررسی و درمان ندول قابل لمس تیروئید در دوران حاملگی، به مرحله‌ی بستگی دارد. در برخی از جمعیت‌ها، ندول‌های کوچک تشخیص داده شده با روش‌های حساس سونوگرافی، در دوران حاملگی شایع هستند. محققان با استفاده از سونوگرافی با قدرت تفکیک زیاد، دریافتند که در 15 درصد زنان چینی مورد مطالعه، ندول‌هایی با قطر بیش از 2 میلی‌متر وجود دارند.

اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند در دوران حاملگی از اسکن باید رادیواکتیو استفاده نشود. از طریق بررسی با سونوگرافی می‌توان به‌شکل قابل‌اعتمادی ندول‌های بزرگ‌تر از 0/5 سانتی‌متر را مشخص و ماهیت توپر یا کیستیک آن‌ها را تعیین کرد. آسپیراسیون با سوزن نازک، روشی عالی برای ارزیابی ندول‌ها است.

اکثر کارسینوم‌های تیروئید تمایز خوبی دارند و سیر آرامی را دنبال می‌کنند. در نتیجه، برخی از صاحب‌نظران توصیه می‌کنند جراحی تا بعد از زایمان به تعویق انداخته شود.

### بیماری پاراتیروئید

عملکرد هورمون پاراتیروئید (PTH)، تثبیت غلظت کلسیم مایع خارج سلولی است. این هورمون به طور مستقیم بر روی استخوان و کلیه و به طور غیرمستقیم (از طریق اثر بر ساخت ویتامین D) بر روده‌ی باریک تأثیر می‌گذارد تا میزان کلسیم سرم را افزایش دهد. کلسی‌تونین نوعی هورمون پاراتیروئیدی هیپوکلسمیک پر قدرت است که به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک هورمون پاراتیروئید عمل می‌کند.

نیاز قابل توجه جنین به کلسیم (300 میلی‌گرم در روز در اواخر حاملگی و در مجموع 30 گرم) و نیز افزایش دفع کلیوی کلسیم در اثر افزایش فیلتراسیون گلومرولی، سبب افزایش چشمگیر نیاز مادر به کلسیم می‌شود. در دوران حاملگی میزان سرمی 1 و 25- دی‌هیدروکسی ویتامین D به دو برابر می‌رسد و این مسأله جذب کلسیم را از دستگاه گوارش افزایش می‌دهد. این هورمون احتمالاً از جفت و دسیدوا منشأ می‌گیرد، چون در دوران حاملگی میزان PTH کم‌تر از حد طبیعی است و یا کاهش پیدا می‌کند. میزان تام کلسیم سرم با کاهش غلظت آلبومین سرم کاهش پیدا می‌کند، اما میزان کلسیم یونیزه بدون تغییر باقی می‌ماند.

هیپرپاراتیروئیدی در حاملگی: همانند بیماران غیرحامله، در زنان حامله نیز معمولاً هیپرپاراتیروئیدی ناشی از آدنوم پاراتیروئید است. علائم عبارتند از: استفراغ شدید (hyperemesis)، ضعف عمومی، سنگ‌های کلیوی و اختلالات روانی. گاهی اوقات پانکراتیت یافته‌ی اولیه‌ی بیماری است.

گزارش‌های اولیه، حاکی از افزایش بروز مرده‌زایی و زایمان‌های پره‌ترم در حاملگی‌های همراه با هیپرپاراتیروئیدی بودند. در یکی از مطالعات جدیدتر، میزان بروز پره‌اکلامپسی 25 درصد گزارش شده بود، اما سایر عوارض جانبی شیوع بسیار کم‌تری داشتند.

در صورت علامت‌دار بودن زن حامله، خارج کردن آدنوم پاراتیروئید از طریق جراحی ترجیح داده می‌شود. در صورت بی‌علامتی بودن زن حامله، می‌توان روزانه 1-1/5 گرم فسفات خوراکی را در دوزهای منقسم تجویز کرد.

در زنانی که میزان کلسیم سرمی آنان به طور خطرناک بالا رفته است و یا از نظر ذهنی دچار اختلال شده‌اند (کریز هیپرکلسمیک)، درمان فوری انجام می‌شود. ایجاد دیورز با تجویز داخل‌وریدی سالیین نرمال آغاز می‌شود و تا حدی ادامه می‌یابد که جریان ادرار به بیش از 150 میلی‌لیتر در ساعت برسد. فوروسماید با دوز مرسوم تجویز می‌شود تا بازجذب توبولی کلسیم را مهار کند. توجه دقیق به پیشگیری از هیپوکالمی و هیپومینزمی، حایز اهمیت است.

در نوزاد طبیعی، میزان کلسیم خون بند ناف از میزان آن در خون مادر بیش تر است. در صورت ابتلای مادر به هیپوپاراتیروئیدی، میزان کلسیم سرم نوزاد بعد از تولد به سرعت کاهش می‌یابد و 25-15 درصد این نوزادان دچار درجات شدید هیپوکالسمی با یا بدون تتانی می‌شوند. تتانی یا تشنج نوزاد، باید سبب بررسی از نظر هیپوپاراتیروئیدی مادر شود. هیپوپاراتیروئیدی: شایع‌ترین علت هیپوکالسمی، هیپوپاراتیروئیدی است که معمولاً متعاقب جراحی پاراتیروئید یا تیروئید رخ می‌دهد. هیپوپاراتیروئیدی تقریباً به دنبال 7 درصد تیروئیدکتومی‌های کامل رخ می‌دهد. این اختلال نادر است و با اسپاسم‌های عضلات صورت، کرامپ‌های عضلانی و پارستزی‌های لب‌ها، زبان، انگشتان و پاها مشخص می‌شود. زنان حامله‌ی مبتلا به هیپوکالسمی مزمن، ممکن است دارای جنینی با دمینرالیزاسیون اسکلتی باشند که در دوره‌ی نوزادی سبب شکستگی‌های استخوانی متعدد می‌شود.

### اختلالات غده‌ی فوق کلیه

فئوکروموسیتوم: این تومورها یافته‌های شایعی در اتوپسی محسوب می‌شوند، اما بندرت تشخیص داده می‌شوند. فقط 0/1 درصد بیماران هیپرتانسیو، دچار فئوکروموسیتوم هستند. این تومورهای کرومافین، کاتکول‌آمین ترشح می‌کنند و معمولاً در مدولای فوق کلیه قرار دارند، اما 10 درصد آن‌ها در گانگلیون‌های سمپاتیک واقع هستند. این تومورها «تومور 10 درصد» نامیده می‌شوند، چون حدود 10 درصد آن‌ها دوطرفه، 10 درصد آن‌ها خارج فوق کلیوی و 10 درصد آن‌ها بدخیم هستند.

علائم معمولاً حمله‌ای هستند و به صورت کریز هیپرتانسیون، اختلالات تشنجی و یا حملات اضطراب تظاهر پیدا می‌کنند. در 60 درصد بیماران هیپرتانسیون پابرجا باقی می‌ماند، اما در نیمی از این بیماران، کریزهای حمله‌ای نیز دیده می‌شوند. سایر علائم در طول حملات عبارتند از: سردرد، تعریق شدید، تپش قلب، درد قفسه‌ی سینه، تهوع و استفراغ و رنگ‌پریدگی یا برافروختگی.

تست استاندارد غربالگری، سنجش میزان متابولیت‌های کاتکول‌آمین‌ها در نمونه‌ی ادرار 24 ساعته است. برای اثبات تشخیص، در نمونه‌ی ادرار 24 ساعته حداقل دو سنجش از سه سنجش زیر صورت می‌گیرد: میزان کاتکول‌آمین‌های آزاد، میزان متانفرین‌ها، و یا میزان وانیلیل مندلیک اسید (VMA). سنجش متانفرین آزاد ادراری بر دیگر سنجش‌ها برتری دارد. در بیماران غیرحامله، تعیین محل موتور در غده‌ی فوق کلیه با CT یا MRI معمولاً موفقیت‌آمیز است. در اکثر موارد، آدرنالکتومی لاپاروسکوپیک درمان ارجح محسوب می‌شود.

فئوکروموسیتوم در دوران حاملگی: در صورت عدم تشخیص تومور قبل از زایمان، میزان مرگ مادران بسیار زیاد است. با درمان مدرن و امروزی، میزان مرگومیر مادری از 16 به 4 درصد کاهش یافته است و در صورتی که بیماری قبل از زایمان تشخیص داده شود، مرگ مادر نادر خواهد بود. در دوران حاملگی، MRI تکنیک رادیولوژیک انتخابی محسوب می‌شود. در بسیاری از موارد، مشکل اصلی، افتراق پره‌اکلامپسی از بحران هیپرتانسیو ایجاد شده در اثر فئوکروموسیتوم است.

کنترل فوری هیپرتانسیون و علائم آن با داروهای مسدودکننده‌ی آلفا-آدرنرژیک مانند فنوکسی‌بنزامین، ضروری است. دوز این دارو، 10-30 میلی‌گرم دو تا چهار بار در روز است. بعد از مسدود کردن آلفا، می‌توان در صورت نیاز، به‌منظور درمان تاکی‌کاردی اقدام به تجویز داروی بتا-بلوکر کرد. در بسیاری از موارد، تجسس با عمل جراحی و برداشتن تومور، در دوران حاملگی صورت می‌گیرد. تومورهای عودکننده مشکل‌آفرین هستند و حتی در صورت کنترل مناسب فشار خون، ممکن است هیپرتانسیون خطرناک در حول‌وحوش زایمان رخ بدهد.

سندرم کوشینگ: شایع‌ترین علت سندرم کوشینگ، درمان کورتیکواستروئیدی طولانی‌مدت است. موارد سندرم کوشینگ درونزا (اندروژن)، به‌طور تیپیک ناشی از بیماری کوشینگ هستند؛ بیماری کوشینگ به‌معنی هیپرپلازی دوطرفه‌ی فوق‌کلیه است که تحت تحریک آدنوم‌های هیپوفیزی تولیدکننده‌ی کورتیکوتروپین رخ می‌دهد. اکثر این موارد، میکروآدنوم‌های کوچک‌تر از 1 سانتی‌متر هستند و نیمی از آن‌ها 5 میلی‌متر یا کم‌تر قطر دارند. تقریباً یک‌چهارم موارد سندرم کوشینگ، مستقل از کورتیکوتروپین هستند. اکثر این موارد به‌علت آدنوم غده‌ی فوق‌کلیه ایجاد می‌شوند. تومورها معمولاً حالت دوطرفه دارند و نیمی از آن‌ها بدخیم هستند. گاهی اوقات فزونی آندروژن‌ها باعث ویریلیزاسیون شدید می‌شود.

ظاهر تیپیک بدن در این بیماری، ناشی از تجمع بافت چربی است که مشخصاً منجر به صورت ماه‌شکل (moonfacies)، کوهان گاومیشی (buffalo hump) و چاقی تنه‌ای می‌شود. خستگی‌پذیری و ضعیف، هیپرتانسیون، هیرسوتیسم و آمنوره، هر کدام در 75-85 درصد بیماران غیرحامله رخ می‌دهند. تغییرات شخصیتی، استریاهای پوستی و کبودشدگی آسان پوست شایع هستند و تقریباً در 20 درصد موارد، نفرولیتیاژ وجود دارد. تشخیص بیماری، براساس میزان بالای کورتیزول پلاسما که با تجویز دگزامتازون قابل سرکوب نیست و یا با توجه به افزایش میزان دفع کورتیزول آزاد در نمونه‌ی ادرار 24 ساعته، تأیید می‌شود. به‌منظور تشخیص هیپرپلازی یا تعیین محل تومورهای هیپوفیزی و غده‌ی فوق‌کلیه، از CT و MRI استفاده می‌شود.



حاملگی: فزونی همزمان آندروژن ممکن است سبب عدم تخمک‌گذاری شود و حاملگی نادر است. اندازه‌گیری کورتیزول آزاد در ادرار 24 ساعته توصیه می‌شود و باید افزایش آن در حاملگی طبیعی نیز مدنظر قرار گیرد. پیامدهای حاملگی در زنان مبتلا به سندرم کوشینگ، در جدول 6-53 آورده شده‌اند. نارسایی قلب در دوران حاملگی شایع است و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر مادری محسوب می‌شود.

تدابیر درمانی: درمان طبی طولانی‌مدت سندرم کوشینگ، معمولاً بی‌تأثیر است و درمان قطعی، رزکسیون آدنوم هیپوفیز یا آدنوم غده‌ی فوق‌کلیه و یا آدرنالکتومی دوطرفه در موارد هیپرپلازی است. در دوران حاملگی، درمان هیپرتانسیون در موارد خفیف، ممکن است تا هنگام زایمان کفایت کند. اکثر این زنان، به‌طور موفقیت‌آمیز با متی‌راپون به‌عنوان درمان موقت (ضمنی) تحت درمان قرار می‌گیرند تا جراحی قطعی بعد از زایمان امکان‌پذیر شود. استفاده از کتوکونازول و میفپریستون در دوران حاملگی منطقی نیست. در صورت نیاز، آدنوم‌های هیپوفیز را می‌توان از طریق رزکسیون ترانس‌اسفنوئیدال درمان کرد. برداشتن آدنوم غده‌ی فوق‌کلیه در حاملگی نیز ممکن است علاج‌بخش باشد.

نارسایی غده‌ی فوق‌کلیه: نارسایی اولیه‌ی قشر غده‌ی فوق‌کلیه یا بیماری آدیسون، نادر است. برای بروز علائم، باید بیش از 90 درصد غدد تخریب شده باشد. آدرنالیت ایدیوپاتیک خودایمن، گوی سبقت را از سل و هیستوپلاسموز (به‌عنوان شایع‌ترین علت بیماری) ربوده است. در این بیماری، میزان ابتلای همزمان به تیروئیدیت هاشیموتو، نارسایی زودرس تخمدان، دیابت نوع یک و بیماری گریوز افزایش می‌یابد.

نارسایی غده‌ی فوق‌کلیه و حاملگی: کم‌کاری درمان‌نشده‌ی غده‌ی فوق‌کلیه به‌طور شایع منجر به ناباروری می‌شود، اما با درمان جایگزین، تخمک‌گذاری مجدداً از سر گرفته می‌شود. در صورت عدم درمان، علائم شایع عبارتند از: ضعف، خستگی، تهوع، استفراغ و کاهش وزن.

در زنانی که در آنان نارسایی فوق‌کلیه تشخیص داده شده و درمان قبل از حامله شدن صورت گرفته است، پیامدهای موفقیت‌آمیز حاملگی توصیف شده‌اند. اکثر زنان حامله‌ی مبتلا به بیماری آدیسون، از قبل داروها ادامه داده شود و در ضمن درمان، باید ارزیابی زنان حامله از نظر شواهد جایگزینی ناکافی یا بیش از حد استروئید صورت گیرد. در حین لیبر، زایمان و بعد از زایمان و یا بعد از اعمال جراحی، میزان جایگزینی استروئید باید به‌طور محسوس افزایش داده شود تا پاسخی در حد پاسخ طبیعی غده‌ی فوق‌کلیه حاصل گردد (به این دوزها، دوزهای استرس گفته می‌شود).

آلدوسترون‌سیسم اولیه: علت هیپرآلدوسترون‌سیسم تقریباً در 75 درصد موارد آلدوسترونوم (aldosteronoma) غده‌ی فوق کلیه و در بقیه‌ی موارد، هیپرپلازی دوطرفه‌ی ایدیوپاتیک فوق کلیه است. یافته‌های این بیماری، شامل هیپرتانسیون، هیپوکالمی و ضعف عضلانی هستند.

حاملگی و هیپرآلدوسترون‌سیسم: پروژسترون باعث مهار فعالیت آلدسترون می‌شود و بنابراین میزان آلدوسترون در حاملگی طبیعی بسیار زیاد است. درمان طبی، شامل مکمل پتاسیم و داروهای ضد فشارخون است. در بسیاری از موارد، هیپرتانسیون به اسپیرونولاکتون پاسخ می‌دهد، اما به علت آثار احتمالی ضد آندروژنی این دیورتیک بر روی جنین، ممکن است بتا- بلوکرها یا بلوکرهای کانال کلسیم ترجیح داده شوند. رزکسیون تومور «درمان قطعی» محسوب می‌شود و آدرنالکتومی لاپاروسکوپیک در سه ماهه‌ی دوم حاملگی، بی‌خطر است.

### بیماری‌های هیپوفیز

در جریان حاملگی، بزرگ شدگی طبیعی هیپوفیز رخ می‌دهد که عمدتاً از هیپرپلازی سلول‌های لاکتوتروپ به علت تحریک استروژنی، ناشی می‌شود.

پرولاکتینوم: این آدنوم‌ها نسبتاً شایع هستند و علائم آن‌ها شامل آمنوره، گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی هستند. اگر اندازه‌ی تومور 10 میلی‌متر یا کم‌تر باشد، میکروآدنوم و اگر 10 میلی‌متر یا بیش‌تر باشد، ماکروآدنوم نامیده می‌شود. درمان میکروآدنوم‌ها معمولاً با بروموکریپتین انجام می‌گیرد که نوعی آگونیست دوپامین و مهارکننده‌ی پر قدرت پرولاکتین است؛ معمولاً پس از درمان با این دارو، تخمک‌گذاری از سر گرفته می‌شود. در مورد ماکروآدنوم‌های سوپراسلار، اکثر صاحب‌نظران درمان جراحی را قبل از اقدام به حاملگی توصیه می‌کنند.

پرولاکتینوم و حاملگی: در 250 زن حامله‌ی مبتلا به میکروآدنوم که قبلاً درمان نشده بودند، فقط در 4 نفر بزرگی علامت‌دار غده در دوران حاملگی رخ داده بود. در 11 نفر دیگر که بی‌علامت مانده بودند، شواهد رادیولوژیک بزرگی غده وجود داشتند. اگرچه در میکروآدنوم‌ها خطر بزرگ‌شدگی تومور در دوران حاملگی کم‌تر از 2 درصد است، بزرگ‌شدگی علامت‌دار ماکروآدنوم‌ها شیوع بیش‌تری دارد. به‌عنوان مثال، در 35-15 درصد ماکروآدنوم‌های سوپراسلار بزرگ‌شدگی تومور رخ می‌دهد و سبب اختلالات بینایی، سردرد و دیابت بیمزه می‌شود.

توصیه شده است که زنان حامله‌ی مبتلا به میکروآدنوم، به‌طور منظم از نظر سردرد و علائم بنیایی ارزیابی شوند. در زنان مبتلا به ماکروآدنوم، باید در هر سه ماهه‌ی حاملگی تست میدان بینایی نیز انجام شود. انجام CT یا MRI در دوران

حاملگی، فقط در صورت بروز علائم توصیه می‌شود. سنجش سریال میزان پرولاکتین سرم توصیه نمی‌شود. بزرگ شدن علامت‌دار تومور باید به سرعت با بروموکریپتین درمان شود، اما ماکروپرولاکتینوم‌ها ممکن است به طور نسبی مقاوم باشند. عمل جراحی در زنانی که به دارو پاسخ نمی‌دهند توصیه می‌شود.

## اختلالات پوستی

### تغییرات پوست در حاملگی

یکی از علل مسؤول تغییرات طبیعی پوست در دوران حاملگی، تولید هورمون‌های جنینی - جفتی و یا تغییر میزان پاکسازی آن‌ها است. استروژن‌ها بر روی برخی از بیماری‌های پوستی، تأثیرات تعدیل‌کنندگی دارند. احتمالاً به علت بزرگ شدن لوب میانی غده هیپوفیز میزان پلاسمایی هورمون محرک ملانوسیت (MSH) تا هفته‌ی 8 حاملگی افزایش چشمگیری پیدا می‌کند. نوروتروپین‌ها و نوروپپتیدها نیز که برخی از آن‌ها در سلول‌های تروفوبلاستیک تولید می‌شوند، احتمالاً نقشی را در تغییرات پوست و موها برعهده دارند.

میکروکیمریسم جنینی ممکن است پوست را نیز درگیر کند. در نتیجه، سلول‌های جنینی نوع اندوتلیال در سلول‌های پوست مادر «کاشته می‌شوند»، که این پدیده در مبحث خال‌ها توضیح داده خواهد شد.

پیگمانتاسیون: در 90 درصد زنان حامله، درجاتی از تیرگی پوست دیده می‌شود که علت آن، تجمع ملانین در داخل ماکروفاژهای اپیدرم و درم است. پیگمانتاسیون در زنان تیره پوست و سبزه مشخص‌تر است. استروژن‌ها در روند ملانوژنز نقش دارند و ممکن است عامل محرک این روند باشند. همچنین ملانوسیت‌ها به طور مستقیم به هورمون آزادکننده‌ی کورتیکوتروپین پاسخ می‌دهند.

هیپرپیگمانتاسیون پدیده‌ای است که در اوایل حاملگی شروع می‌شود و در نواحی دارای هیپرپیگمانتاسیون طبیعی از جمله آرنول، پرینه و ناف بارزتر است. همچنین، ممکن است قسمت‌هایی از بدن که به طور طبیعی در معرض مالش قرار دارند (مانند زیربغل و سطح داخلی کشاله‌ی ران)، تیره‌تر شوند. اسکارهای جدید نیز ممکن است درگیر شوند. در صورت وقوع پیگمانتاسیون در خط سفید (linea alba)، به آن خط سیاه گفته (linea nigra) می‌شود. پیگمانتاسیون صورت که «ماسک حاملگی»، کلوآسما یا ملاسما نیز نامیده می‌شود، تقریباً در نیمی از زنان حامله به چشم می‌خورد و در اثر تماس با نور ماورای بنفش (UV) تشدید می‌شود، چون نور ماورای بنفش ملانوژنز را تحریک می‌کند. بنابراین، شدت پیگمانتاسیون ممکن است با پرهیز از تماس بیش از حد با اشعه‌ی خورشید و استفاده از عوامل محافظ آفتاب، کاهش یابد.

اگرچه هیپرپیگمانتاسیون معمولاً بعد از زایمان پسرقت می‌کند، ملانوز درم در یک‌سوم زنان مبتلا تا 10 سال پابرجا می‌ماند. OCPها ممکن است باعث تشدید ملاسما شوند و باید از مصرف آنها در زنان مستعد اجتناب شود.

استریاهای حاملگی: استریاهای حاملگی، ضایعاتی خطی هستند که به‌طور شایع در دوران حاملگی پدیدار می‌شوند و معمولاً در روی شکم و پستان‌ها یافت می‌شوند. این ضایعات در دوران حاملگی به رنگ ارغوانی متمایل به قرمز هستند، اما با گذشت زمان پیگمانتاسیون آنها رنگ می‌بازد و پوست روی ضایعات آتروفیک می‌شود (شکل 1-56). این «نشانه‌های کشش»، از دید اکثر زنان ناخوشایند هستند، اما متأسفانه نمی‌توان از آنها پیشگیری کرد.



تلوژن افلوویوم در زنی در دوره‌ی بعد از زایمان.

استریاهال حاملگی در زیر بغل و بخش فوقانی بازو.

خال‌ها: در تمام افراد، بعضی از اشکال خال‌های خوش‌خیم یا ملانوسیتیک وجود دارند. اگرچه در اقلیت اندکی از خال‌ها ملانوسیت‌های بزرگ و افزایش رسوب ملانین در دوران حاملگی دیده می‌شود، شواهدی در مورد تغییر شکل بدخیم وجود ندارند. کاشته شدن سلول‌های جنینی نوع اندوتلیال در 12 درصد خال‌های مربوط به زنان حامله گزارش شده است. علاوه بر این، سلول‌های مذکور در 63 درصد ملانوم‌های بدخیم مربوط به زنان حامله شناسایی شده‌اند.

موها: در دوران حاملگی، نسبت موهای مرحله‌ی آناتژن (یعنی موهای در حال رشد) به موهای تلوژن (یعنی موهای در حال استراحت) افزایش می‌یابد. استروژن‌ها مرحله‌ی آناتژن را طولانی‌تر می‌کنند و آندروژن‌ها فولیکول‌های مو را در مناطق وابسته مانند ناحیه‌ی صورت بزرگ‌تر می‌کنند. هنگامی که بعد از زایمان این آثار از بین می‌روند، ریزش مو رخ می‌دهد که تلوژن افلوویوم نام دارد (شکل 2-56). این‌گونه ریزش ناگهانی مو تقریباً 4-1 ماه بعد از زایمان شروع می‌شود. روند مذکور خودبه‌خود محدود می‌شود و رشد طبیعی مو معمولاً طی 12-6 ماه به حالت عادی برمی‌گردد.

هیرسوتیسم خفیف در دوران حاملگی شایع است. این حالت بیش‌تر از همه در روی صورت جلب توجه می‌کند. هیرسوتیسم به‌طور تیبیک چندماه پس از زایمان پسرقت می‌کند. اگر درجات شدیدتر هیرسوتیسم با شواهدی دیگری از بروز صفات مردانه همراه باشند، باید منبع آندروژنی دیگری مانند تومورهای فوق‌کلیه یا لوتنوم‌های حاملگی و کیست‌های تکا-لوتینی مدنظر قرار گیرند.

تغییرات ناخن‌ها: ناخن‌ها ممکن است نرم و شکننده شوند، اما این مسأله نیازی به درمان ندارد. گهگاه در افراد تیره پوست، نواری از پیگمان قهوه‌ای در طول ناخن پیشروی می‌کند. این حالت که ملانونیچی (melanonychia) نامیده می‌شود، معمولاً پس از زایمان پسرقت می‌کند.

تغییرات عروقی: افزایش جریان خون پوست در حاملگی، به علت کاهش مشخص مقاومت عروق محیطی ایجاد می‌شود. همانژیوم‌های عنکبوتی در اکثر زنان سفیدپوست در دوران حاملگی یافت می‌شوند، اما فقط در 10 درصد زنان سیاه‌پوست به چشم می‌خورند. بیش‌تر این ضایعات عروقی، بعد از زایمان پسرقت می‌کنند. اریتم کف دست در دوسوم زنان سفیدپوست و در یک‌سوم زنان سیاه‌پوست دیده می‌شود. همانژیوم‌های مویرگی یا تومورهای گلموس (بویژه در ناحیه‌ی سروگردن)، تقریباً در یک‌سوم زنان در دوران حاملگی دیده می‌شوند.

ژنژیویت حاملگی است که اپولیس حاملگی نیز نامیده می‌شود، در ناحیه‌ی لثه شایع است و معمولاً با رعایت بهداشت صحیح دندان‌ها کنترل می‌شود. این ضایعات ممکن است در هرگونه سطح مخاطی یا پوستی پدیدار شوند و گرانولوم پیوژنیک یا گرانولوم حاملگی نامیده می‌شوند.

### درماتوزهای حاملگی

فقط سه بیماری به‌عنوان بیماری‌های منحصر به دوره‌ی حاملگی پذیرفته شده‌اند: خارش حاملگی ناشی از کلستاز، پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار حاملگی؛ و هرپس حاملگی (herpes gestationis).

خارش: خارش در دوران حاملگی شایع است و میزان بروز آن مستقیماً به میزان جدیت روند بررسی بستگی دارد.

خارش حاملگی (pruritus gravidarum): این اختلال پوستی شایع مرتبط با حاملگی، در اصل یک اختلال درماتولوژیک نیست و واریانته خفیف از کستاز داخل کبدی حاملگی در نظر گرفته می‌شود. عوامل مداخله‌گر، شامل هورمون‌های حاملگی، عوامل ژنتیکی، دیس‌لیپیدمی و عوامل محیطی هستند. در کلستاز، میزان سرمی املاح صفراوی در اکثر زنان افزایش می‌یابد و این املاح با رسوب در درم سبب خارش می‌شوند. باوجوداین، تمام زنان مبتلا، دارای میزان بالای املاح صفراوی نیستند. ضایعات پوستی در اثر خاراندن و ایجاد سایش به‌وجود می‌آیند.

پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری خارش‌دار حاملگی: این اختلال پوستی، شایع‌ترین درماتوز خارش‌دار اختصاصی حاملگی است که در ایالات متحده به آن PUPPP و در اروپا به آن بثورات پلی‌مورفیک حاملگی (PEP) گفته می‌شود. میزان بروز این اختلال پوستی در حاملگی چندقلویی افزایش می‌یابد. PUPP در زنان سفیدپوست و نولی‌پار شایع‌تر است و ویژگی آن

راش پوستی بشدت خارش‌داری است که معمولاً در اواخر حاملگی پدیدار می‌شود. در مواردی که جنسیت جنین مذکر است، این درماتوز شیوع بیشتری دارد. پاپول‌ها و پلاک‌های کهیری اریتماتو، در 97 درصد زنان مبتلا، شکم و بخش پروگزیمال کشاله‌های ران را درگیر می‌کنند. نیمی از این زنان، دچار اریتم، وزیکول و ضایعات «هدف‌مانند» همراه با اگزما خواهند شد. شواهدی مبنی بر افزایش موربیدیت‌های پری‌ناتال در اثر PUPP وجود ندارند. این درماتوز بندرت در حاملگی‌های بعدی عود می‌کند.

اتیوپاتوز بیماری ناشناخته است. در بررسی بافت‌شناسی، پری‌واسکولیت غیراختصاصی خفیف لنفوهیستوسیتیک با یک جزء ائوزینوفیلیک، دیده می‌شود. رسوب کمپلمان یا ایمونوگلوبولین در درم دیده نمی‌شود و فقدان نوار خطی  $C_3$  در غشای پایه، باعث افتراق این درماتوز از هرپس حاملگی می‌شود.

درمان: اکثر زنان به درمان با آنتی‌هیستامین‌های خوراکی، نرم‌کننده‌های پوست و کورتیکواستروئیدهای موضعی پاسخ می‌دهند. حدود 10 درصد بیماران، برای تسکین خارش شدید به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک نیاز پیدا می‌کنند. در اکثر موارد، بثورات قبل از زایمان و یا در عرض چند روز بعد از زایمان به سرعت ناپدید می‌شوند. در 15-20 درصد زنان، علائم به مدت 2-4 هفته بعد از زایمان پابرجا می‌مانند. بیماری تقریباً در 15 درصد موارد، در دوره‌ی پس از زایمان شروع می‌شود.

بثورات خارش‌دار حاملگی (prurigo of pregnancy): این اصطلاح، prurigo gestationis و درماتیت پاپولر را شامل می‌شود و اگزمای آتوپیک، یکی از اجزای مهم همه‌ی این اختلالات است. prurigo gestationis واریانت خفیف‌تر و شایع‌تر این گروه از اختلالات است که با ضایعات کوچک، خارش‌دار و سریعاً ساییده‌شونده در روی ساعدها و تنه مشخص می‌شود. خارش معمولاً با آنتی‌هیستامین‌های خوراکی و کرم‌های کورتیکواستروئیدی موضعی کنترل می‌شود. ضایعات به‌طور تئپیک در هفته‌های 25-30 حاملگی شروع می‌شوند و ممکن است تا سه ماه پس از زایمان پابرجا بمانند. این ضایعات ظاهراً تأثیر نامطلوبی بر پیامدهای پری‌ناتال ندارند. عود در حاملگی‌های بعدی شایع است.

فولیکولیت خارش‌دار حاملگی: این ضایعه‌ی بثوری پوستولی نادر که زردزخم هرپتی‌فورم نیز نامیده می‌شود، در اواخر حاملگی رخ می‌دهد. ضایعات اصلی فولیکولیت اریتماتو تشکیل می‌شوند؛ این ضایعات اریتماتو مشخصاً از نواحی فلکسور شروع می‌شوند و به‌صورت محیطی گسترش می‌یابند. غشاهای مخاطی معمولاً درگیر می‌شوند. ضایعه‌ی هیستولوژیک مشخص‌کننده‌ی بیماری، حفره‌ی اپیدرمی اسفنجی شکلی است که با نوتروفیل‌ها پر می‌شود و به آن پرستول اسفنجی شکل Kogoj اطلاق می‌گردد.

خارش شدید نیست، اما علائم عمومی شایع هستند. علاوه بر تهوع، استفراغ، لرز و تب، هیپوآلبومینمی و هیپوکلسمی نیز شایع هستند. درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک صورت می‌گیرد و برای عفونت ثانویه، از داروهای ضد میکروبی نیز استفاده می‌شود. این بیماری ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها بعد از زایمان پابرجا بماند.

هرپس حاملگی (herpes gestationis): این اختلال غیر عفونی و ناشایع، هیچ‌گونه ارتباط بیولوژیک با عفونت ویروس هرپس ندارد. در اروپا، این اختلال را پمفیگوئید حاملگی نیز می‌نامند. این اختلال، ضایعه‌ی پوستی بثورری را تاوولی خودایمن و نادری است که با میزان بروز 1 مورد در هر 10/000-50/000 حاملگی دیده می‌شود. اختلال مذکور، در موارد بیماری تروفوبلاستیک نیز رخ می‌دهد.

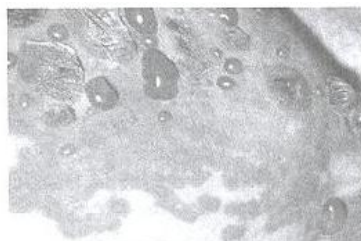
ویژگی این اختلال، بثورات گسترده و بشدت خارش‌داری است که با بیش‌ترین شیوع در سه‌ماهه‌ی سوم حاملگی آغاز می‌شود. ضایعات، از پاپول‌های اریتماتو و ادماتو تا وزیکول‌ها و تاوول‌های (بول‌های) بزرگ و تحت فشار متغیر هستند (شکل‌های 3-56 و 4-56). مناطق شایع درگیری، شامل شکم و ناحیه‌ی اطراف ناف (70 درصد) و اندام‌ها (95 درصد) هستند. دوره‌های تشدید و تخفیف (رمیسیون) در سرتاسر طول حاملگی شایع هستند و تقریباً در 75 درصد زنان، شعله‌ور شدن بیماری در هنگام زایمان رخ می‌دهد. در حاملگی‌های بعدی، بیماری همراه عود می‌کند و در این موارد معمولاً زودتر شروع می‌شود و شدیدتر است.

نوعی زمینه‌ی ارثی برای ابتلا به این اختلال وجود دارد و بیش از نیمی از زنان مبتلا، دارای آنتی‌ژن‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 هستند، در حالی که این میزان در زنان غیرمبتلا فقط 3 درصد است.

ویژگی هرپس حاملگی، تشکیل آنتی‌بادی‌ی ایمنوگلوبولین  $G_1$  علیه غشای پایه‌ی اپیدرمی است. این IgG مقاوم به حرارت، با آنتی‌ژن اپیدرمی پمفیگوئید بولوس (BP 180) واکنش می‌کند. این آنتی‌بادی، فاکتور سرمی هرپس حاملگی نیز نامیده می‌شود و با بافت آمیون واکنش نشان می‌دهد و به‌صورت غیرفعال به جنین منتقل می‌شود. یافته‌ی کلاسیک هیستولوژیک، ادم زیراپیدرمی و ارتشاح دور عروقی لنفوسیت‌ها، هیستوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌هاست. همچنین کمپلمان  $C_3$  و گاهی IgG در غشای پایه‌ی بین درم و اپیدرم رسوب می‌کند.



هریس حاملگی



هریس حاملگی با ثورات تاولی ژنرالیزه‌ی بزرگ و تحت فشار.

درمان: خارش ممکن است بسیار شدید باشد و کورتیکواستروئیدهای موضعی و آنتی‌هیستامین‌های خوراکی معمولاً مؤثر نیستند. تجویز پردنیزون خوراکی در اکثر زنان باعث تسکین سریع می‌شود و از ایجاد ضایعات جدید ممانعت می‌کند. در موارد سرکش بیماری، از سیکلوسپورین و نیز پلاسمافرز و دوز بالای ایمونوگلوبولین داخل وریدی استفاده شده است. اثر بر حاملگی: محققان دریافتند که در حضور تاول‌ها و در صورت شروع بیماری در سه‌ماهه‌های اول و دوم حاملگی، افزایش آماری معنی‌داری در میزان خطر زایمان پره‌ترم و وزن کم هنگام تولد رخ می‌دهد. حدود 10 درصد نوزادان، دچار ضایعاتی مشابه ضایعات موجود در مادر می‌شوند که به‌طور تیپیک در عرض چند هفته خودبه‌خود برطرف می‌شوند.

### بیماری‌های نئوپلاستیک

نئوپلاسم‌های زیر، حداقل عامل 85 درصد بدخیمی‌ها در دوران حاملگی هستند: سرطان‌های پستان، تیروئید و سرویکس؛ لنفوم؛ و ملانوم.

### اصول درمان سرطان در حاملگی

جراحی: هم مادر و هم جنین، اکثر جراحی‌هایی را که تداخلی با دستگاه تناسلی ندارند بخوبی تحمل می‌کنند. اگرچه اکثر اعمال جراحی به‌طور کلاسیک تا بعد از هفته‌های 14-12 به تأخیر انداخته می‌شوند تا خطر سقط به حداقل برسد، احتمالاً این کار ضرورت ندارد. در صورتی که زنده بودن و ظاهر طبیعی جنین با سونوگرافی در بین هفته‌های 9 و 11 حاملگی به اثبات برسد، جنین با احتمال 95 درصد به قابلیت حیات دست خواهد یافت.



پرتودرمانی: در اکثر اعمال رادیوگرافیک تشخیصی، میزان تماس با اشعه بسیار ناچیز است و اگر این اقدامات مستقیماً بر روند درمان تأثیر داشته باشند، نباید به تأخیر انداخته شوند. در مقابل، پرتوتابی با اهداف درمانی، اغلب سبب تماس جنین با مقادیر قابل توجه پرتویونیزان می‌شود. اگرچه دوران ارگانوژنز دوره‌ی بیش‌ترین آسیب‌پذیری محسوب می‌شود، هیچ محدوده‌ای از سن حاملگی وجود ندارد که در آن، تماس با پرتوتابی با اهداف درمانی، بی‌خطر در نظر گرفته شود. آثار جانبی پرتوتابی شامل مرگ سلولی، کارسینوژنز و نقایص ژنتیکی در نسل‌های بعدی هستند. آثار نامطلوب مشخص در جنین، شامل میکروسفالی و عقب‌ماندگی ذهنی هستند.

این مخاطرات، مسایل عملی بسیاری را مطرح می‌کنند. به‌عنوان مثال، پرتوتابی با دوزهای مورد استفاده با اهداف درمانی در حوزه‌ی شکم مادر، به‌علت خطر بالای آسیب یا مرگ جنین ممنوع است. مگر این‌که القای سقط یکی از اهداف این کار باشد. در برخی از موارد مانند سرطان‌های سر و گردن، پرتوتابی به مناطق بالای دیافراگم را می‌توان با حفاظت از شکم، به‌طور نسبتاً بی‌خطر انجام داد.

شیمی‌درمانی: نگرانی‌های مطرح شده در ارتباط با جنین، شامل ناهنجاری‌های جنینی، محدودیت رشد جنین، عقب‌ماندگی ذهنی و خطر بدخیمی‌های بعدی هستند. با وجود این، خطر آثار نامطلوب جنینی، عمدتاً به سن حاملگی در خلال شیمی‌درمانی بستگی دارد. به‌عنوان مثال، اکثر داروهای ضدنئوپلاسم در صورتی که در دوره‌ی ارگانوژنز تجویز شوند، برای جنین بالقوه خطرناک هستند. در واقع، تماس رویان با داروهای سیتوتوکسیک، در 10-20 درصد موارد سبب بروز ناهنجاری‌های عمده (ماژور) می‌شود.

بعد از سه‌ماهه‌ی اول، اکثر داروهای ضدنئوپلاسم عارضه‌ی نامطلوب آشکاری بر جای نمی‌گذارند. عوامل آلکیلان و دو داروی تراتوژن پر قدرت به‌نام اسیدرتینوئیک **all-trans** و متوترکسات، باید در صورت نیاز بعد از سه‌ماهه‌ی اول مورد استفاده قرار گیرند.

شیمی‌درمانی سبب ممنوعیت شیردهی از پستان می‌شود. براساس گزارش‌ها، در پرستارانی که در سه‌ماهه‌ی اول حاملگی با این داروها تماس داشته‌اند، خطر مرگ جنین دو برابر افزایش یافته است. توصیه شده است در هنگام مخلوط کردن و تجویز داروهای ضدنئوپلاسم، جانب احتیاط رعایت شود.

ایمونوتراپی: آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هیپریدیزه علیه آنتی‌بادی‌های اختصاصی تومور، به‌طور رایج برای درمان انواع نئوپلاسم‌های بدخیم که به‌کار می‌روند. یکی از نمونه‌های رایج این آنتی‌بادی‌ها تراستوزوماب (**trastuzumab**) است که

علیه گیرنده‌ی نوع دوی فاکتور رشد اپیدرمی انسان (Her2/neu) که به‌طور معمول در سرطان‌های پستان یافت می‌شود، عمل می‌کند.

باروری بعد از درمان سرطان: هم در مردان و هم در زنان، ممکن است قدرت باروری بعد از شیمی‌درمانی کاهش پیدا کند. به‌عنوان مثال، درمان مراحل پیشرفته‌ی لنفوم هوچکین با رژیم‌های چنددارویی، ممکن است در مردان سبب آزواسپرمی و در زنان سبب کاهش بلوغ فولیکولی همراه با تخریب و فیبروز تخمدان‌ها شود. تخمدان در مرحله‌ی قبل از بلوغ، مقاومت بیش‌تری در برابر آثار شیمی‌درمانی دارد.

حاملگی در افراد زنده‌ماندن از سرطان: در مطالعه‌ی CCSS، گزارش شد که در افراد زنده‌مانده از سرطان در مقایسه با فرزندان آن‌ها، احتمال ابتلا به تعدادی از اختلالات طبی مزن 3 برابر افزایش یافته است. این مشکلات شامل بدخیمی دوم و نارسایی قلب و نیز اختلال شناختی مرتبط با پرتودرمانی جمجمه، کمبود هورمون رشد و چاقی بودند. با وجود این، پیامدهای نامطلوب حاملگی افزایش نیافته بودند. نکته‌ی اطمینان‌بخش این است که در مادرانی که در دوران کودکی تحت پرتودرمانی قرار گرفته‌اند، افزایش چشمگیری در خطر ابتلای نوزادان به ناهنجاری‌های مادرزادی رخ نمی‌دهد.

### کارسینوم پستان

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی زنان در تمام گروه‌های سنی است و ACOG برآورد کرده است که حدود یک نفر از هر 8 زن در نهایت دچار کارسینوم پستان خواهد شد. میزان بروز سرطان پستان در حاملگی، در محدوده‌ی 1 مورد در 5000-50/000 حاملگی است.

بر اساس اکثر مطالعات، زنان دارای ژن‌های سرطان پستان BRCA1 و BRCA2 و نیز زنانی که دارای سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان هستند، در مقایسه با زنان فاقد جهش با احتمال بیش‌تری در دوران حاملگی دچار این بدخیمی می‌شوند. در آن دسته از زنان این گروه که تحت سقط‌القایی قرار می‌گیرند و یا به کودک خود شیر می‌دهند، خطر سرطان پستان افزایش پیدا نمی‌کند. محققان متوجه شدند که شیردهی از پستان در افراد دارای جهش ژن BRCA1 در واقع نوعی اثر محافظ در برابر این سرطان دارد، اما در زنان دارای جهش‌های BRCA2 چنین نیست.

حاملگی و سرطان پستان: داده‌هایی وجود دارند که نشان می‌دهند میزان بالای استروژن سبب افزایش احتمال سرطان در سال‌های بعدی زندگی می‌شود و پروژسترون ممکن است اثر حفاظتی داشته باشد. میزان سرمی بالاتر آلفا-فتوپروتئین ممکن است با کاهش میزان بروز سرطان پستان در ارتباط باشد. باوجوداین، چنین به‌نظر می‌رسد که از بین بردن حاملگی

بعد از تشخیص سرطان مرتبط با حاملگی، تأثیری بر سیر یا پیش‌آگهی سرطان پستان ندارد. اکثر گزارش‌های بالینی بر این نکته دلالت دارند که هنگامی که سرطان پستان در دوران حاملگی تشخیص داده می‌شود، گره‌های لنفاوی منطقه‌ای با احتمال بیش‌تری حاوی متاستازهای میکروسکوپی هستند. حدود 30 درصد زنان حامله‌ی مبتلا به سرطان پستان، دچار مرحله‌ی I بیماری، حدود 30 درصد آنان دچار مرحله‌ی II بیماری و حدود 40 درصد آنان دچار مراحل III یا IV بیماری هستند. تقریباً در 60 درصد زنان حامله‌ی مبتلا به سرطان پستان، درگیری همزمان گره‌های لنفاوی زیربغل نیز وجود دارد.

سرطان پستان در زنان حامله عموماً پیشرفته‌تر است و در زنان حامله در مقایسه با زنان غیرحامله، خطر بیماری متاستاتیک 2-3 برابر بیش‌تر است.

در زنان حامله‌ی مبتلا به تومورهای پستان، معمولاً بررسی بالینی، اقدامات تشخیصی و اقدامات درمانی با اندکی تأخیر مواجه می‌شوند. در زنان جوان‌تر، سرطان پستان بی‌شک خاصیت تهاجمی بیش‌تری دارد. ظاهراً مراحل پیشرفته‌تر بیماری در زنان حامله شایع‌تر هستند و در نتیجه، میزان کلی بقا تأثیر نامطلوبی از حاملگی می‌پذیرد.

گهگاه، سلول‌های بدخیم پستان در بررسی میکروسکوپی جفت یافت می‌شوند. این سلول‌ها محدود به فضای بین‌پری بوده‌اند و بیماری جنین گزارش نشده است.

تشخیص: «تست سه‌گانه» در مورد توده‌های توپر پستان، شامل معاینه‌ی بالینی، تصویربرداری و بیوپسی سوزنی است. در دانشگاه آلاباما، اولین بررسی تشخیصی برای این منظور، سونوگرافی است. یک ضایعه‌ی بیضی‌شکل یا دراز با حاشیه‌های صاف و بدون سایه، شدیداً مؤید توده‌ی خوش‌خیم است. اکثر توده‌های موجود در حاملگی، دارای این ویژگی‌های اطمینان‌بخش هستند و تشخیص قطعی آن‌ها را اغلب می‌توان تا پایان حاملگی به‌تعویق انداخت.

برخی از پزشکان، برای بررسی توده‌های پستان از ماموگرافی استفاده می‌کنند. در صورت استفاده از پوشش‌های مناسب، خطر رادیاسیون جنین قابل چشم‌پوشی است. چون بافت پستان در حاملگی متراکم‌تر است، میزان نتایج منفی کاذب در ماموگرافی به 35-40 درصد می‌رسد.

نکته‌ی آخر این‌که، MRI حساسیت بیش‌تری از ماموگرافی دارد، اما میزان نتایج مثبت کاذب آن در زنان غیرحامله بیش‌تر است. در صورت وجود توده‌ی مشکوک و غیرتشخیصی بودن مطالعات تصویربرداری، و یا در صورت وجود ویژگی‌های بالینی نگران‌کننده، بیوپسی اندیکاسیون پیدا می‌کند و برای این کار، core biopsy توصیه می‌شود.

هنگامی که بدخیمی تشخیص داده شد، رادیوگرافی قفسه‌ی سینه و بررسی محدود از نظر متاستاز انجام می‌شود. معمولاً از انجام CT در دوران حاملگی خودداری می‌شود. MRI روش جانبی قابل‌قبولی برای بررسی درگیری کبد محسوب می‌شود.

درمان: جراحی توأم با حفظ پستان، در مورد تومورهای کوچک (یا بدون شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی کمکی)، در زنان غیرحامله ترجیح داده می‌شود. درمان جراحی، ممکن است سبب درمان قطعی کارسینوم پستان در دوران حاملگی شود. در صورتی که بیماری متاستاتیک وجود نداشته باشد، می‌توان از اکسیزیون وسیع، ماستکتومی رادیکال تعدیل‌شده یا ماستکتومی توتال همراه با مرحله‌بندی گره‌های لنفاوی زیر بغل استفاده کرد.

اگر زایمان در عرض چند هفته مورد انتظار نباشد، شیمی‌درمانی در موارد مثبت بودن گره‌های لنفاوی توصیه می‌شود. در مراحل پیشرفته‌ی بیماری این درمان صورت می‌گیرد و اگر حاملگی در مراحل اولیه‌ی خود باشد، ختم حاملگی مدنظر قرار می‌گیرد. در حال حاضر، اکثر پزشکان سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین و 5-فلورواوراسیل را توصیه می‌کنند. بعد از سه‌ماهه‌ی اول، می‌توان به‌جای متوترکسات از دوکسوروبیسین استفاده کرد. چون در دوره‌ی قبل از یائسگی شیمی‌درمانی سبب افزایش میزان بقا می‌شود، حتی در صورتی که گره‌های لنفاوی عاری از سرطان باشند، باید این درمان مدنظر قرار گیرد.

در دهه‌ی گذشته، ایمونوتراپی در سرطان‌های پستان رواج پیدا کرده است. تراستوزوماب (Herceptin) نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال علیه نوع دوی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی انسان (Her2-neu) است که تقریباً در یک‌سوم سرطان‌های مهاجم پستان یافت می‌شود. این دارو در سرطان متاستاتیک پستان به‌کار می‌رود و کاربرد آن به‌عنوان درمان کمکی در مراحل اولیه‌ی تومورهای HER2- مثبت در حال افزایش است. در مورد مصرف این دارو در دوران حاملگی تجربه‌ی محدودی وجود دارد، اما مصرف آن ممکن است باعث اولیگوهایدرآمیوس شود. پرتودرمانی کمکی در دوران حاملگی توصیه نمی‌شود.

حاملگی بعد از ابتلا به سرطان پستان: برخی از زنان در اثر شیمی‌درمانی دچار ناباروری می‌شوند. در زنانی که می‌توانند به حاملگی دست پیدا کنند، در مواردی که قبلاً درمان سرطان پستان صورت گرفته است، حاملگی تأثیر نامطلوبی بر میزان بقا ندارد.

شیردهی تأثیر نامطلوبی بر سیر سرطان پستان اعمال نمی‌کند. بعد از جراحی محافظه‌کارانه و پرتودرمانی سرطان پستان، تولید موفقیت‌آمیز شیر و شیردهی با پستان حتی از سمت درمان‌شده امکان‌پذیر است. بعد از درمان موفقیت‌آمیز

بدخیمی پستان، حامله نشدن تا 2-3 سال معقول به نظر می‌رسد، اما در زنانی که قبل از این مدت حامله می‌شوند، ظاهراً میزان بقا کاهش پیدا نمی‌کند.

### ملانوم بدخیم

ملانوم در سنین باروری زنان نسبتاً شایع است و بسیاری از این بدخیمی‌ها اولین بار در دوران حاملگی تشخیص داده می‌شوند. ملانوم‌ها در نژاد سفیدپوست که پوست روشنی دارند، از بیش‌ترین شیوع برخوردار هستند. بیش از 90 درصد این ضایعات در پوست از ملانوسیت‌های مولد پیگمان منشأ می‌گیرند و خاستگاه آن‌ها معمولاً خال‌های موجود از قبل است.

مرحله‌بندی ملانوم‌ها: در مرحله I هیچ‌گونه گره لنفاوی قابل لمس وجود ندارد؛ در مرحله II گره‌های لنفاوی قابل لمس وجود دارند؛ و در مرحله III متاستاز دوردست رخ داده است. ضخامت تومور، در مرحله I بیماری مهم‌ترین عامل منفرد در پیشگویی میزان بقای بیماران است. سیستم تقسیم‌بندی کلارک بیش‌ترین کاربرد را دارد و در آن بر اساس عمق درگیری و گسترش درگیری به اپیدرم، درم و چربی زیرجلدی، پنج سطح درگیری تعریف می‌شود. از طرف دیگر، در مقیاس برسلو علاوه بر عمق تهاجم، ضخامت و اندازه‌ی تومور نیز اندازه‌گیری می‌شود.

حاملگی و ملانوم: احتمالاً تأثیرگذاری ناچیزی بین حاملگی و ملانوم‌ها وجود دارد. سابق بر این، اعتقاد بسیاری بر این بود که پیش‌آگهی ملانوم در دوران حاملگی بسیار بد است و حاملگی‌های بعدی خطر عود آن را افزایش می‌دهند. Holly (1986) این نظریه را زیر سؤال برد و مطالعات بعدی نیز از عقیده‌ی وی حمایت کردند.

به‌طور کلی، پیش‌آگهی با توجه به مرحله‌ی تومور تعیین می‌شود و زنان مبتلا به تهاجم جلدی عمیق یا درگیری گره‌های لنفاوی منطقه‌ای، پیش‌آگهی بسیار بدتری دارند. در زنانی که ملانوم آنان در دوران حاملگی تشخیص داده می‌شود، ضخامت تومور به‌طور قابل‌توجهی بیش‌تر است. همچنین در این زنان در مقایسه با زنانی که ملانوم آنان قبل یا بعد از حاملگی تشخیص داده شده است، میزان مرگ‌ومیر بیش‌تر است. با وجود این، در مقایسه‌ی زنان حامله با زنان غیرحامله، میزان بقا مرحله‌به‌مرحله یکسان است. نکته‌ی آخر این‌که، «سقطِ درمانی» ظاهراً سبب افزایش میزان بقا نمی‌شود.

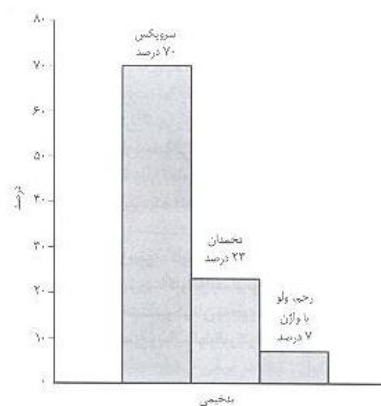
درمان: درمان جراحی اولیه (اصلی) برای ملانوم، براساس مرحله‌ی بیماری تعیین می‌شود و شامل رزکسیون موضعی وسیع است (گاهی اوقات همراه با دیسکسیون گسترده‌ی گره‌های لنفاوی منطقه‌ای). گزارش شده است که در بیماران غیرحامله‌ی مبتلا به متاستازهای میکروسکوپی، دیسکسیون روتین گره‌های لنفاوی منطقه‌ای سبب افزایش میزان بقا

می‌شود. در دوران حاملگی، معمولاً از شیمی درمانی یا ایمنی‌درمانی پروفیلاکتیک خودداری می‌شود، اما اگر با توجه به مرحله‌ی تومور و پیش‌آگهی مادر اندیکاسیون شیمی‌درمانی وجود داشته باشد، باید شیمی‌درمانی انجام شود. در ملانوم‌های همراه با متاستاز دوردست، در اغلب موارد درمان جنبه‌ی تسکینی دارد.

60 درصد عودها در عرض دو سال و 90 درصد عودها در عرض 5 سال تظاهر پیدا می‌کنند. در نتیجه، اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند تا 3-5 سال بعد از درمان ابتدایی، از حامله شدن پرهیز شود. در زنان مبتلا به ملانوم لوکالیزه، ظاهراً حاملگی‌های بعدی اثر نامطلوبی بر میزان بقا ندارند. ظاهراً مصرف کنتراست‌تیوهای خوراکی اثر نامطلوبی در این زنان ندارد. متاستازهای جفتی: متاستاز هرگونه تومور به جفت یا جنین، شایع است. یک‌سوم این موارد، از ملانوم بدخیم منشأ می‌گیرند.

### نئوپلازی‌های دستگاه تناسلی

سرطان‌های دستگاه تناسلی اگر همراه با هم در نظر گرفته شوند، شایع‌ترین بدخیمی‌هایی هستند که در دوران حاملگی دیده می‌شوند. سرطان سرویکس حدود 70 درصد این سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد (شکل 1-57). با پیدایش واکسن چهارظرفیتی HPV-6/11/16/18 (Gardasil)، قاعدتاً میزان بروز دیسپلازی درجه بالا و در نتیجه کارسینوم سرویکس کاهش خواهد یافت.



میزان شیوع بدخیمی‌های دستگاه تناسلی در 844 زن حامله.

نئوپلازی سرویکس: برخی از انواع ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)، با ضایعات داخل اپی‌تلیومی high-grade (درجه بالا) و نیز با سرطان مهاجم در ارتباط هستند. مقایسه‌ی زنان حامله با زنان غیرحامله، نشان می‌دهد که در زنان حامله

میزان بروز ویروس‌های مرتبط با خطر بالاتر سرطان (HPV) های نوع 16، 18، 31، 35، 45، 51، 52 و 56) افزایش می‌یابد.

نتایج سیتولوژیک غیرطبیعی: میزان بروز سیتولوژی غیرطبیعی سرویکس در دوران حاملگی، حداقل معادل میزانی است که در زنان غیرحامله گزارش می‌شود. در بررسی سیتولوژیک سرویکس ممکن است چند نوع تغییر پاتولوژیک سلولی شناسایی شود:

1- سلول‌های سنگفرشی آتیپیک با اهمیت نامشخص (ASCUS): اداره‌ی این حالت در افراد حامله تفاوتی با زنان غیرحامله ندارد. کولپوسکوپی را می‌توان حداقل 6 هفته بعد از زایمان، به تعویق انداخت.

2- ضایعات داخل‌اپی‌تلیومی سنگفرشی با درجه‌ی پایین (LSIL): در زنان حامله و غیرنوجوان، کولپوسکوپی ترجیح داده می‌شود. با وجود این، به تعویق انداختن کولپوسکوپی حداقل تا 6 هفته بعد از زایمان، قابل قبول است.

3- ضایعات داخل‌اپی‌تلیومی سنگفرشی با درجه‌ی بالا (HSIL): توصیه می‌شود. ضایعات مشکوک به بیماری درجه بالا یا سرطان، باید مورد بیوپسی قرار گیرند. در صورت رضایت‌بخش نبودن بررسی کولپوسکوپی، این بررسی باید در عرض 12 هفته تکرار شود. پس از زایمان، تکرار سیتولوژی یا کولپوسکوپی عموماً حداقل به مدت 6 هفته به تعویق انداخته می‌شود تا روند ترمیم امکان‌پذیر گردد.

4- سلول‌های غده‌ای آتیپیک (ACG): ارزیابی اولیه تفاوتی با زنان غیرحامله ندارد و کولپوسکوپی توصیه می‌شود. کورتاژ اندوسرویکس نباید در دوران حاملگی انجام شود.

کولپوسکوپی و بیوپسی: در دوران حاملگی بررسی کولپوسکوپی آسانتر است و از بیوپسی‌های تحت هدایت کولپوسکوپی، برای بررسی هرگونه ضایعه‌ی مشکوک استفاده می‌شود. در اثر پرخونی (هیپرمی)، مناطق بیوپسی ممکن است دچار خونریزی فعال شوند، اما با استفاده از محلول Monsel، نیترات نقره، packing واژینال و گهگاه با بخیه زدن، می‌توان خونریزی را متوقف کرد.

روش اکسیزیون الکتروسرجیکال قوسی (LEEP) و بیوپسی مخروطی (cone biopsy)، معمولاً فقط برای رد کردن سرطان مهاجم مورد استفاده قرار می‌گیرند. در صورت امکان، در زنان حامله از مخروط‌برداری (کونیزاسیون) پرهیز می‌شود (به‌علت میزان بروز بالای خونریزی، سقط و لیبر پره‌ترم).

نئوپلازی داخل اپی‌تلیومی سرویکس: زانی را که در بررسی یافت‌شناسی آنان نئوپلازی داخل اپی‌تلیومی به تأیید رسیده است، می‌توان با بررسی سیتولوژیک و بیوپسی تحت هدایت کولپوسکوپی پیگیری کرد و به آنان اجازه داد از طریق واژن زایمان کنند و سپس درمان قطعی را بعد از زایمان انجام داد. بنابراین، هدف اصلی از بررسی کولپوسکوپی در دوران حاملگی، باید رد کردن سرطان مهاجم باشد. در زنان حامله مبتلا به نئوپلازی داخل‌اپی‌تلیومی سرویکس درجه‌ی یک (CIN1)، توصیه می‌شود بررسی مجدد بعد از زایمان صورت گیرد. در زنان مبتلا به CIN2 یا CIN3 در غیاب بیماری مهاجم و یا در غیاب مراحل پیشرفته‌ی حاملگی، بررسی کولپوسکوپی و سیتولوژیک بیش‌تر قابل قبول هستند، اما این بررسی‌ها حداکثر باید هر 12 هفته یک بار انجام شوند، تکرار بیوپسی فقط در صورتی توصیه می‌شود که ظاهر ضایعه بدتر شده و یا بررسی سیتولوژیک مؤید سرطان مهاجم باشد. همچنین، می‌توان بررسی مجدد را تا حداقل 6 هفته بعد از زایمان به تعویق انداخت. در اکثر مطالعات دیده شده است که حدود 70 درصد ضایعات CIN2 و CIN3 در دوره‌ی بعد از زایمان خودبه‌خود پسرفت می‌کنند و اگرچه در درصد اندکی از ضایعات پیشرفت به درجات بالاتر رخ می‌دهد، پیشرفت به سمت کارسینوم مهاجم دیده نمی‌شود.

در نتیجه، در صورتی که سرطان مهاجم تشخیص داده نشده باشد، درمان این ضایعات قبل از زایمان توصیه نمی‌شود. عمل اکسیژون تشخیصی، فقط در صورت شک به تهاجم پیشنهاد می‌شود.

سرطان مهاجم سرویکس: حاملگی، هم مرحله‌بندی و هم درمان کارسینوم سرویکس را دشوارتر می‌کند. سرطان سرویکس، به‌صورت بالینی مرحله‌بندی می‌گردد. احتمال این‌که وسعت سرطان کم‌تر از حد واقعی برآورد شود، در زنان حامله بیش‌تر است. مخصوصاً، اندوراسیون قاعده‌ی رباط‌های پهن که مشخصه‌ی گسترش تومور به حد فراتر از سرویکس است، ممکن است در زنان حامله کم‌تر مشخص باشد.

از دید تشخیصی، کاربرد محدود CT اسکن برای بررسی لگن، در دوران حاملگی قابل قبول است. MRI روش کمکی مفیدی برای تعیین وسعت بیماری از جمله درگیری دستگاه ادراری و گره‌های لنفاوی محسوب می‌شود.

در مقایسه‌ی مرحله‌به‌مرحله، میزان بقای زنان حامله و غیرحامله‌ی مبتلا به کارسینوم مهاجم سرویکس تفاوت چندانی با هم ندارد و میزان بقای 5 ساله در هر دو گروه حدود 80 درصد است.

تدابیر درمانی: در درمان بیماری تهاجمی میکروسکوپی (microinvasive) که از طریق بیوپسی مخروطی تشخیص داده شده است، ادامه دادن به حاملگی و زایمان واژینال رویکردی بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود و درمان قطعی به بعد از زایمان موکول می‌گردد.



از طرف دیگر، سرطان مهاجم، درمان نسبتاً سریع را الزامی می‌سازد. در نیمه‌ی اول حاملگی، درمان فوری عاقلانه است، اما این کار به تصمیم بیمار برای ادامه دادن یا ادامه ندادن به حاملگی بستگی دارد. در نیمه‌ی دوم حاملگی، یکی از گزینه‌ها منتظر ماندن برای دستیابی جنین به قابلیت حیات و نیز افزایش بلوغ جنین است.

درمان ارجح برای کارسینوم مهاجم در اکثر زنان مبتلا به ضایعات مرحله‌ی I و اوایل مرحله‌ی IIA با اندازه‌ی کم‌تر از 3 سانتی‌متر، هیستروکتومی رادیکال به‌اضافه‌ی لنفادنکتومی لگنی است. قبل از هفته‌ی 20 حاملگی، هیستروکتومی معمولاً در حالی که جنین در داخل رحم قرار دارد، صورت می‌گیرد. در اواخر حاملگی ممکن است ابتدا هیستروتومی ضرورت داشته باشد.

اگرچه اکثر پزشکان جراحی را ترجیح می‌دهند، هم جراحی رادیکال و هم پرتویابی، در مراحل اولیه‌ی سرطان سرویکس در دوران حاملگی با میزان علاج مشابهی همراه هستند. درمان جراحی ترجیح داده می‌شود، چون در آن هم عملکرد تخمدان و عملکرد جنسی حفظ می‌شود و هم از تماس دستگاه گوارش و دستگاه ادراری با اشعه و عوارض جانبی آن پرهیز می‌گردد.

از پرتودرمانی (راديوتراپی)، برای سرطان‌های گسترده‌تر استفاده می‌شود. اگر بیمار در مراحل ابتدایی حاملگی این درمان را انتخاب کند، از پرتویابی خارجی استفاده می‌شود و در صورتی که با این روش سقط خودبه‌خود رخ ندهد، اقدام به کورتاژ می‌شود. در سه‌ماهه‌ی دوم حاملگی، ممکن است سقط خودبه‌خود به تأخیر بیفتد و هیستروتومی تقریباً در یک‌چهارم موارد ضرورت پیدا می‌کند. تقریباً یک هفته بعد از سقط، پرتویابی خارجی و به‌دنبال آن کاربرد رادیوم داخل حفره‌ای شروع می‌شود.

زایمان: روش زایمان مورد اختلاف‌نظر است (بویژه در مورد ضایعات کوچک و واقع در مراحل اولیه). مشخص نیست که زایمان واژینال از میان سرویکس مبتلا به سرطان، چه تأثیری بر پیش‌آگهی دارد. اکثر پزشکان زایمان شکمی (ابدومینال) را ترجیح می‌دهند. علاوه بر این، ضایعات حجیم و شکننده‌ی بزرگ، ممکن است در هنگام زایمان واژینال خونریزی قابل‌توجهی را به‌وجود آورند. در نهایت، عود در اسکار اپیزوتومی گزارش شده است. در هنگام زایمان سزارین، انسیزیون کلاسیک ترجیح داده می‌شود.

پیش‌آگهی: پیش‌آگهی کلی در تمام مراحل سرطان سرویکس در دوران حاملگی، احتمالاً مشابه زنان غیرحامله است و در مقایسه‌ی زنان حامله با زنان غیرحامله، تفاوتی در میزان بقای بیماران دیده نشده است.