



**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Dr. NESRİN ÇAĞLAYAN DUMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2019**





T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARIN GEBELİKTE İLAÇ  
KULLANIMININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. NESRİN ÇAĞLAYAN DUMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ATİLA KARAALP

İSTANBUL 2019

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Nesrin Çağlayan Duman

## ÖNSÖZ

Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitimim boyunca anlayış, birikim ve tecrübeleriyle desteklerini yanımda hissettiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Filiz Onat ve danışmanın Prof. Dr. Atila Karaalp'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez dönemimde bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Zafer Gören, Prof. Dr. Ahmet Akıcı, Prof. Dr. Rezzan Gülhan, Doç. Dr. Hasan Raci Yananlı ve Doç. Dr. Medine Gülçebi İdriz Oğlu'na eğitimim boyunca verdikleri emekler için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmasını başından beri bilimsel temeller ışığında şekillendirmemi sağlayan fakültemizin iç hastalıkları romatoloji bilim dalından Prof. Dr. Nevsun İnanç'a deneyimlerini içtenlikle paylaşıp yol gösterici olduğu için çok teşekkür ederim.

Planlama, analiz aşamalarında benimle görüşlerini paylaşan ve benim kadar kafa yoran Doç. Dr. Esra Akdeniz'e de sonsuz teşekkürler.

Yol arkadaşlığı yaptığımız ve sıcak bir ortamı paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Zehra Nur Turgan Aşık, Dr. Nurdan Tekin, Dr. Yekta Çulpan, Dr. Caner Vızdıklar, Dr. Songül Özkula ve Ecz. Dr. Melis Yavuz'a geride kalan ve hep güzel hatırlayacağım farmakoloji asistanlık eğitim sürecim için minnettarım.

Son olarak hayat eşim Erkan'a, kızım (kuzum) Ada'ya, ailem ve dostlarıma hep yanımda oldukları için çok çok teşekkürler.

**Nesrin Çağlayan Duman**

**İstanbul, Kasım 2019**

## ÖZET

Romatoid artrit (RA), öncelikle kadınları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı RA tanılı olguların gebelik bilgilerinin; gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası ilaç kullanım durumlarının belirlenmesi ve bunların hastalık sonuçlarına etkilerinin değerlendirilmesidir. Marmara, Kocaeli ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakülteleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dallarında dosyası bulunan RA tanısı almış hastaların dosyalarından tedavi altındayken gebe kalan ve doğuran kadın hastalar araştırma örneklemini oluşturmuştur. Çalışmada gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerde olguların kullandığı veya kestiği ilaçlar; bu dönemlerde ilaçlara devam edilmesi, ilaçların değişimi ve/veya kesilmesinin hastalığın aktivite ve alevlenmesinin ölçülmesinde kullanılan CRP, ESH ve DAS28 değerlerine etkileri değerlendirilmiştir. RA hastası 91 kadının 129 gebeliğinin değerlendirildiği bu dönemlerde en yüksek oranda kullanılan ilacın steroidler olduğu bulunmuştur. Gebelik sonrası metotreksat kullanımının gebelik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış ( $p=0,001$ ) ve gebelik sonrası ilaç kullanmayanların sayısının gebelik öncesine göre artmış ( $p<0,001$ ) olduğu bulunmuştur. Dönemler arası CRP, ESH ve DAS28 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla  $p: 0,024; 0,0001; 0,001$ ). Gebelikte aktif hastalık durumuna göre gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanmayanlar kullananlar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Hastalık aktivitesine bakılan bu dönemler ilaç gruplarının hastalık alevlenmesine de bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak RA olgusu olup gebe kalan kadınlarda gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerde ilaç kullanım durumunun hastalık aktivitesi üzerinde etkisi olduğu gözlenmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Romatoid artrit, gebelik, gebelikte ilaç kullanımı, hastalık aktivitesi, hastalık alevlenmesi

## **ABSTRACT**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects females. The aim of this study was to analyze the pregnancy details of RA patients; to determine the drug use before, during and after pregnancy and to evaluate their effects on disease outcomes. The research sample consisted of women who were pregnant and gave birth during the treatment of RA of the rheumatology departments of medical faculties of Marmara, Kocaeli and Uludağ Universities. In this study we evaluated the drug therapy changes before, during and after pregnancy; the effects of therapy changes over CRP, ESR and DAS28 values used to measure disease activity and flare. It was found that steroids were the most commonly used drugs during these periods when 129 pregnancies of 91 female RA patients were evaluated. Methotrexate use after pregnancy decreased statistically significantly ( $p=0.001$ ) compared to pre-pregnancy period and the number of non-drug users after pregnancy increased compared to pre-pregnancy ( $p<0.001$ ). When the median values of CRP, ESR and DAS28 results were compared between the periods were analyzed, there were significant differences ( $p: 0.024; 0.0001; 0.001$ , respectively). There was a statistically significant difference -in terms of disease activity during pregnancy- who were taking any antirheumatic medication in the first trimester compared to those who do not use ( $p=0.026$ ). Disease flare of RA patients between the drug groups were also analyzed for those three periods and there was no statistically significant difference. As a result, it was observed that drug use in before, during and after pregnancy periods influenced disease activity in pregnant women with RA.

**KEY WORDS:** Rheumatoid arthritis, pregnancy, drug use during pregnancy, disease activity, disease flare

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Beyan.....	i
Önsöz.....	ii
Özet.....	iii
Abstract.....	iv
Kısaltmalar.....	vi
Tablolar İndeksi.....	vii
1. Giriş ve Amaç.....	1
1.1. Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	1
2.1. Romatoid Artrit.....	1
2.1.1. Romatoid artrit patofizyolojisi.....	2
2.1.2. Romatoid artrit risk faktörleri.....	2
2.1.3. Romatoid artrit tanısı.....	3
2.1.4. Romatoid artrit hastalık seyri.....	3
2.1.5. Romatoid artrit klinik olarak değerlendirilmesi.....	3
2.1.6. Tanıda kullanılan parametreler.....	4
2.2. Romatoid Artrit Tedavisi.....	5
2.2.1. Romatoid artrit hastalarının ilaç uyuncu.....	7
2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı.....	7
2.4. Gebelikte Antiromatizmal İlaçların Kullanımı.....	9
2.5. Gebelik ve Romatoid Artrit.....	12
2.5.1. Romatoid artrit tanılı gebelerde antiromatizmal ilaçların kullanımı.....	12
2.6. Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı.....	15
2.7. Emzirme Döneminde Antiromatizmal İlaçların Kullanımı.....	16



2.7.1. Romatoid artrit tanılı emziren kadınlarda antiromatizmal ilaçların kullanımı.....	16
2.8. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Antiromatizmal İlaçların Gruplar Halinde Gebelik ve Emzirme Dönemlerinde Uygun Olup Olmadıkları.....	19
2.8.1. Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar.....	19
2.8.2. Glukokortikoidler.....	19
2.8.3. Konvansiyonel DMARD'lar.....	20
2.8.4. Biyolojik DMARD'lar.....	22
2.9. Gebe Kalındığı Bilinmeden İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi.....	25
3. Gereç ve Yöntem.....	27
4. Bulgular.....	29
4.1. RA Tanısı Sonrası Gebelik Yaşayan ve Doğumla Sonuçlanan Olguların Tanımlayıcı Özellikleri.....	29
4.2. RA Tanısı Sonrası Gebelik Yaşayan ve Doğumla Sonuçlanan Olguların Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Süreçlerdeki İlaç Kullanımlarının Değerlendirilmesi.....	31
4.3. Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Dönemlerdeki C Reaktif Protein, Eritrosit Sedimantasyon Hızı ve Hastalık Aktivite Skorunun Dönemler Arası Değişikliklerinin Değerlendirilmesi.....	34
4.4. Hastalık Aktivite Skoru Durumu ve İlaç Kullanım Durumunun Birlikte Değerlendirilmesi.....	36
4.5. Hastalık Alevlenme Durumu ve İlaç Kullanım Durumunun Birlikte Değerlendirilmesi.....	39
4.6. Hastaların RA – Gebelik İlişkisi Hakkındaki Bilgi ve Endişe Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	43
5. Tartışma.....	46
6. Sonuç ve Öneriler.....	53
7. Kaynaklar.....	56
8. Ekler.....	72
8.1. Ek 1. Dosya Tarama Bilgi Değerlendirme Formu.....	73
8.2. Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.....	75

## **KISALTMALAR**

ACPA	: Anti sitriline protein antikorları
ACR	: American College of Rheumatology
bDMARD	: Biyolojik DMARD
CRP	: C reaktif protein
DAS28	: 28 eklem için hastalık aktivite skoru
DMARD	: Hastalık seyrine etki eden antiromatizmal ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: The European League Against Rheumatism
Global VAS	: Genel sağlık değerlendirmesi
IQR	: Interquartile Range
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SS	: Standart sapma
TNF	: Tümör nekroz faktör

## TABLolar İNDEKSİ

### Sayfalar

Tablo 2.1. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	6
Tablo 2.2. Gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımına dair oluşturulmuş EULAR kılavuzunun kapsamlı ilkeleri.....	10
Tablo 2.3. Antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanılması.....	11
Tablo 2.4. Romatoid artrit ilaçlarının gebelik dönemlerine göre kullanım durumları.....	14
Tablo 2.5. EULAR 2016 antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanımı.....	17
Tablo 2.6. Romatoid artrit ilaçlarının emzirme döneminde kullanım durumları.....	18
Tablo 4.1. RA hastası olguların tanımlayıcı özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Romatoid artrit tanılı olguların gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası süreçlerdeki ilaç kullanım durumları.....	32
Tablo 4.3. Biyolojik DMARD'ların gebelik öncesi ve sonrası kullanım durumu....	33
Tablo 4.4. C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalık aktivite skoru değerlerinin gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerdeki durumlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.5. Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık aktivitesine etkisi.....	37
Tablo 4.6. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası hastalık aktivitesine etkisi.....	38
Tablo 4.7. Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık alevlenmesine etkisi.....	40

Tablo 4.8. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası hastalık alevlenmesine etkisi.....	41
Tablo 4.9. Hastalık-gebelik ilişkisine dair skorlamanın değerlendirilmesi.....	43
Tablo 4.10. Hastalık-gebelik ilişkisine dair soru-cevap değerlendirmesi.....	45



## **1. GİRİŞ ve AMAÇ**

### **1.1. Amaç**

Romatoid artrit (RA), öncelikle kadınları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı RA tanılı hastaların gebelik bilgilerinin; gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası (emzirme döneminde) ilaç kullanım durumlarının (kesilmesi veya değiştirilmesi) belirlenmesi ve bunların C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve 28 eklem hastalık aktivite skoruna (DAS28) etkilerinin değerlendirilmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit**

Romatoid artrit (RA) eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve sinovyal eklemlerin yıkımı ile karakterize ciddi sakatlığa ve erken ölümlere neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Popülasyon çalışmalarında, romatoid artrit gelişmiş ülkelerdeki yetişkinlerin % 0,5-1'ini etkilediğini gösterilmiştir (2). RA kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık görülür. Yaygınlık yaşla birlikte artar ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda en yüksektir, bu da hormonal faktörlerin RA'da patojenik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (3). Kadınlarda RA'nın daha sık görülmesi kısmen, östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerine atfedilir; bununla birlikte, RA'nın gelişiminde hormonal faktörlerin rolü halen tartışmalıdır (4).

### **2.1.1. Romatoid artrit patofizyolojisi**

Romatoid artrit birkaç hastalık altkumesini kapsayan klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (5). Bu farklı altkümelerin hepsi sonunda kalıcı sinovyal inflamasyonun ve eklem kıkırdağı ile altta yatan kemik hasarının meydana geldiği inflamatuvar kaskadı oluşturmaktadır (2).

İnflamatuvar kaskat tümör nekroz faktör (TNF)'ün aşırı üretimi ve aşırı ekspresyonunu içermektedir. Bu kaskat, hem sinovyal inflamasyonu hem de eklem yıkımını tetiklemektedir (6).

Romatoid artritlen etkilenen eklemlerdeki baskın lokal hücre popülasyonları sinovia ve kıkırdak hücreleridir. Sinovyal hücreler, fibroblast benzeri ve makrofaj benzeri sinoviyositlere bölünebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin baskın olarak makrofaj benzeri sinoviyositler tarafından yönlendirildiğine inanılmaktadır. Romatoid faktör (RF) ve anti sitriline protein antikoları (ACPA) hastalığın tanısını koymada kullanılan otoantikolar olarak belirtilmektedir (2).

### **2.1.2. Romatoid artrit risk faktörleri**

Risk faktörlerinin genetik ve genetik olmayan olarak iki grupta değerlendirildiği bilinmektedir. Çünkü genetik risk faktörlerinin RA'ya katkısı yaklaşık % 60 oranındadır (7).

Genetik risk faktörleri içinde HLA-DRB1 gibi duyarlılık genleri ve epigenetik modifikasyonlar yer aldığı ve riskin % 40'ını oluşturan genetik olmayan risk faktörlerini ise sigara, mikrobiyota, kadın cinsiyeti ve batı tarzı beslenmenin oluşturduğu belirtilmiştir (8).

### **2.1.3. Romatoid artrit tanısı**

RA tanısı konulurken 2010 American College of Rheumatology / The European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) romatoid artrit (RA) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu dört ana kriter eklem tutulumu sayısı, RF veya ACPA serolojisi durumu, akut faz parametreleri (CRP, ESH) ve semptomların süresinin 6 haftadan uzun olup olmasını içermekte olduğu rapor edilmiştir. RA tanısı için puanlama sonucu skorun  $\geq 6/10$  olması gerektiği belirtilmiştir (1).

### **2.1.4. Romatoid artrit hastalık seyri**

RA'da tipik olarak görülen eklem hasarı kemikte erozyon ve kırıkta kayba yol açan bir bulgu olarak bilinmektedir (9). Daha az ciddi radyolojik eklem yıkımı, daha iyi işlevsellik ve sürekli ilaçsız remisyon elde etmek için tedaviye erken başlamanın önemi vurgulanmaktadır (10).

### **2.1.5. Romatoid artrit klinik olarak değerlendirilmesi**

Hastalara yaklaşımda temel hedef remisyonu veya mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini yakalamaktır. Remisyon; herhangi bir aktif hastalık belirtisinin olmaması durumunu ifade eder ve birtakım klinik ve laboratuvar parametrelerden oluşmaktadır.

Romatoid artrit değerlendirilmesi yapılırken temel olarak eklem iltihabına bakılır. Fizik muayene değerlendirmeleri arasında şiş ve hassas eklem sayıları ve global değerlendirme (yani, hastalık aktivitesi ve sağlık durumunun genel tahminleri) yer almaktadır. Standart eklem sayısı, eller, üst uzuvlar ve dizlerdeki 28 eklem üzerinden değerlendirilir. Laboratuvar bulguları eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif proteini (CRP) veya her ikisini de kapsamaktadır. Hasta temelli bulgular ağrıyı, global

değerlendirmeyi ve hareket kısıtlılığı içermektedir. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) hareket kısıtlılığını ölçer. Hasta temelli bulgular önemlidir, çünkü hastaya olan romatoid artrit yükünü göstermektedir (2).

## **2.1.6. Tanıda kullanılan parametreler**

### **2.1.6.1. C reaktif protein**

Serum C reaktif protein (CRP) düzeyi, yaygın olarak kullanılan bir inflamasyon belirteçidir. CRP iltihaplanma geliştiğinde ortaya çıkan bazı biyolojik ligandlara reaksiyon olarak karaciğerde üretilen bir proteindir (11). Birçok çalışma RA'da inflamasyonun değerlendirmesinde CRP'yi ESH'ye tercih etme eğilimindedir (14). Ayrıca yaş, cinsiyet, anemi, fibrinojen düzeyleri, hipergamaglobulinemi ve romatoid faktörü gibi birçok faktörden etkilenebilir.

### **2.1.6.2. Eritrosit sedimentasyon hızı**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) RA'da en yaygın kullanılan inflamasyon belirteçidir. ESH, inflamasyonu dolaylı olarak yansıtan kandaki akut faz plazma proteinlerinin seviyesinin bir ölçüsüdür.

ESH, sistemik inflamasyonun spesifik olmayan bir akut faz reaktanı olduğu için, sadece romatizmal hastalığın iltihabına bağlı olarak yüksek seviyelerde olması beklenmez. ESH seviyelerinin romatolojik hastalıklar dışında enfeksiyon ve malignite gibi durumlarda da büyük ölçüde etkilenebileceği gösterilmiştir (11). Ayrıca çalışmalarda ESH'nin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olma eğiliminde olduğu ve yaş ile arttığı gösterilmiştir (12,13). Hemogloblin konsantrasyonunun düşmesi ile özellikle gebeliğin ikinci yarısında ESH'nin yükselmekte olduğu vurgulanmaktadır (14).



### 2.1.6.3. 28 eklem hastalık aktivite skoru

DAS28 şiş eklem sayısı (28 eklem için), hassas eklem sayısı (28 eklem için), ESH veya CRP, genel sağlık değerlendirmesini (global VAS) içeren hastalık aktivitesi ölçeğidir (15). Çalışmamıza dahil edilen olguların DAS28 değerleri ESH sonuçları kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{DAS28: } 0,56*(\sqrt{\text{HES}})+0,039*(\text{ŞES})+0,72* \ln(\text{ESH})+ 0,013 (\text{global VAS})$$

HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: şiş eklem sayısı

DAS28 hastalık aktivitesi değerlendirme ölçeğine göre;

- DAS 28 > 5,1 yüksek hastalık aktivitesi,
- 3,2 < DAS28 ≤ 5,1 orta düzeyde hastalık aktivitesi,
- 2,6 < DAS28 ≤ 3,2 düşük hastalık aktivitesi ve DAS28 ≤ 2,6 olan remisyon olarak tanımlanmaktadır (16).

## 2.2. Romatoid Artrit Tedavisi

Hastalık seyrine etki eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD) inflamasyonu hedefler ve yapısal hasarın ilerlemesinin azaltılmasında kullanılır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve selektif siklooksijenaz (COX) 2 inhibitörleri, ağrı ve sertliği azaltırken fiziksel aktiviteyi düzeltir; bununla birlikte eklem hasarına etki etmediği için hastalığın seyrine etki eden ilaçlardan değildir. Glukokortikoidler ise semptomlara yönelik, hızlı etkili ilaçlardır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 2.1’de sunulmuştur.

**Tablo 2.1.** Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar.

<b>İlaç grupları</b>	<b>İlaçlar</b>
<b>COX inhibitörleri</b>	Non-selektif COX inhibitörleri (nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar-NSAİİ) Selektif COX 2 inhibitörleri
<b>Kortikosteroidler</b>	Prednizon ve diğerleri
<b>Hastalık seyrine etki eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD)</b>	<b>Konvansiyonel sentetik DMARD’lar</b> Metotreksat Leflunomid Sülfasalazin Hidroksiklorokin Altın tuzları D-penisilamin  <b>Hedefe yönelik sentetik DMARD’lar</b> JAK inhibitörü: Tofasitinib  <b>Biyolojik DMARD’lar</b> TNF inhibitörleri (etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol, golimumab) B hücre inhibitörü (rituksimab) İnterlökin 6 reseptör antagonisti (tosilizumab) T hücre aktivasyon inhibitörü (abatasept)

Remisyon, düşük hastalık aktivitesi gibi ana hedefler dışında ayrıca eklem hasarının önlenmesi, sakatlık, mortalite azalması ve kardiyovasküler olayları içeren durumların da tedavi seçeneklerini değiştirebildiği belirtilmektedir (15). Aktif romatoid artritte, hedefe ulaşıncaya ve hedef sürdürülene kadar tedavinin modifikasyonu ile hastalık aktivitesinin sıkı kontrolünün hızlı bir şekilde başarılması gerektiği vurgulanmıştır (17).

Ten Wolde ve arkadaşları çalışmalarında remisyonunda iken DMARD tedavisi kesilen hastaların üçte ikisinde, DMARD tedavisine devam edenlerin üçte birinde hastalığın aktif hale geldiğini ayrıca remisyonunda iken DMARD tedavisi kesilmiş olup hastalık alevlendiyse tekrar remisyonu yakalamanın çok daha zor olduğunu bildirmişlerdir (18,19).

### **2.2.1. Romatoid artrit hastalarının ilaç uyuncu**

Erken dönemde konvansiyonel DMARD ve biyolojik DMARD'ların kullanılmasıyla düşük hastalık aktivitesi ve remisyonun elde edilmesinin uzun dönem istenmeyen sonuçlarda azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (20,21). Buna rağmen konvansiyonel DMARD ve biyolojik DMARD'lara hastaların uyumunun %30-80 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (22-24).

DMARD kullanımının uyumuna bakılan 55 hastanın 3'ünün (% 5.5) tutarsız kullanım sebebinin gebelik olduğunu belirtmiştir (25).

### **2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı**

Gebelik sürecinde ilaç tedavisi yapılırken kadın, fetus ve yenidoğan için yarar / risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebe bir kadına ilaç verildiğinde, ilacın fetüse karşı olası toksisitesini göz önünde bulundurmak önemlidir. Gebe olan kadınlarda gelişmekte olan fetüsün ilaca maruz kalma olasılığı ve buna bağlı istenmeyen sonuçların oluşmasının

önlenmesi için bilinen teratolojik etkisi olan, gebelikte etkisi bilinmeyen veya gebelikle ilgili yeterli verisi olmayan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Genel olarak gebelikte ilaç kullanımını her ne kadar sakıncalı kabul edilse de kronik veya akut olarak ortaya çıkan patolojiler nedeniyle farmakolojik tedavi zorunlu olabilir. Dolayısıyla gebelikte ilaç kullanımının fetüste oluşturabileceği riskler ile ilaçsız kalması durumunda annede oluşabilecek riskler karşılaştırılarak tedaviye karar verilmesi gereklidir.

Gebe kadınlar fetüs üzerinde toksik veya teratojenik etki gösterebilecek çeşitli ilaçlara maruz kalabilir. Ayrıca hiçbir madde maruziyeti olmadan da genel popülasyonda % 1-3 oranında konjenital major defekt görülmektedir ve majör anomaliler içinde ilaçların etkisi % 2-3 olarak hesaplanmıştır. Örneğin; birinci trimester maruziyetinde karbamazepinin nöral tüp defekti riskinin % 1 olması, sistemik kortikosteroidlerin yarık damak / dudak riskini arttırması gibi örnekler çoğaltılabilir (26).

Antenatal ilaç kullanımının değerlendirildiği 1976-2008 yıllarındaki doğum defekti çalışma gruplarından elde edilen 30.000'den fazla kadının bulunduğu çalışmada geçen 3 dekatta birinci trimesterde ilaç kullanımının % 60 arttığı, 4 ve daha fazla ilaç kullanımının 3 kat arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 2008'de kadınların yaklaşık % 50'sinin en az bir ilaç kullandığı, ayrıca reçete edilen ilaç kullanımının maternal yaş ve eğitim düzeyi ile arttığı belirtilmektedir (27).

2010-2015 yılları arasındaki 9546 gebe kadının verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada multivitamin, demir preparatları ve folik asit kullanımları hariç tutulduğunda gebelerin % 55,1'inin birinci trimesterde en az bir ilaç kullanımı olduğu ve bu grubun % 14'ünün polifarmasi (5 ve üstü ilaç kullanımı) şeklinde ilaç kullanımı olduğu belirtilmiştir (28).

Gebelik süresince birçok ilacın farmakokinetiği değişmektedir. İlaç metabolizması açısından bakıldığında gebeliğin; bazı enzimleri (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9) indüklerken bazılarının (CYP1A2 ve CBR1) aktivitesini azaltabildiği veya bazılarının aktivitesini (CYP2B6 veya alkol dehidrogenaz) etkilemediği belirtilmiştir (29).

İlacın vücuttan atılımı da gebelikten etkilenmektedir. Çünkü renal filtrasyonun birinci trimesterinde artmaya başladığı, ikinci trimesterin ortalarında pik yaptığı ve gebeliğin son haftalarında düşebileceği belirtilmiştir (29).

Ayrıca gebelikte toplam ilaç konsantrasyonunun yorumlanması, protein bağlanmasının değişmesi nedeniyle zordur. Gebelikte albümin ve alfa-1 asit protein konsantrasyonu azalırken transkörtin konsantrasyonu artmakta olduğu belirtilmiştir (29).

Son olarak, ilaçların büyük çoğunluğu pasif difüzyonla plasentaya geçmektedir. Aktif ilaç transportu ilaca maruz kalma riskini artırabilir (OCT3) veya azaltabilir (P glikoprotein veya BCRP) (29).

#### **2.4. Gebelikte Antiromatizmal İlaçların Kullanımı**

Romatolojik hastalıkların gebeliğe etkisi hastalık aktivitesine, hastalığın boyutu ve şiddetine, otoantikörlerin varlığına, komorbiditelere, tedaviye bağlı olarak değişmektedir (30).

Romatizmal hastalıklar nedeniyle sürekli ilaç kullanım durumları (gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası) hastalarda bebeklerinin sağlığına dair endişeye neden olabilmektedir.

Gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımıyla ilgili 2016 yılında yayınlanan EULAR kılavuzu aşağıda belirtilen Tablo 2.2'deki ilkelere dikkat edilmesini önermektedir.

Bu kılavuzda gebelikle uyumlu olan ilaçlar belirtilmiş, ayrıca gebelikte kullanımıyla ilgili verilerinin olmaması veya yetersizliği nedeniyle gebelikle uyumlu olmayan ilaçların gebelikte kullanılmaması ve gebelikten önce uyumlu diğer ilaçlarla değiştirilmesi önerilmektedir (31).

**Tablo 2.2.** Gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımına dair oluşturulmuş EULAR kılavuzunun kapsamlı ilkeleri.

1. Üreme çağındaki hastalarda aile planlaması yapılmalı ve planlanan bir gebelik öncesi tedavi düzenlenmelidir.
2. Romatizmal hastalığı olan hastaların gebelik öncesinde ve/veya emzirme döneminde tedavisi annedeki hastalık aktivitesini önlemeyi/azaltmayı ve fetüsü/çocuğu hiçbir şekilde zarara maruz bırakmamayı amaçlamalıdır.
3. Anneye uygulanan ilaç tedavisinin çocukta oluşturduğu risk, muayene edilmemiş maternal hastalığın anne, fetüs veya çocukta oluşturduğu riskle karşılaştırılmalıdır.
4. Hamilelik ve emzirme döneminde ilaç tedavisi kararı, iç hastalıkları uzmanı/romatoloji uzmanı, kadın doğum uzmanı/doğum uzmanı, hasta arasında (ayrıca uygun olduğunda diğer sağlık hizmeti sunucuları) olmak üzere anlaşmaya dayanmalıdır.

RA'da yeni tedavi seçeneklerinin yıllar içinde artış göstermesi, gebelik dönemi için de ilaç kullanımına dair verilerin artmasını sağlamıştır. Gebelikte ilaç kullanımı deneyiminin zaman içinde artması, fikir birliği sağlanmış belgelerin zaman içinde tavsiyelere dönüşmesine yol açmış bu da daha fazla sayıdaki ilacın gebelikle uyumlu kabul edilmesini sağlamıştır (31–33).

Antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanımı kılavuzu EULAR 2016'ya göre (31) özetlenmiş biçimi Tablo 2.3'te sunulmuştur. Bu özet tabloda ilaçlar gebelikte uyumlu olup olmadıklarına göre kategorize edilmiştir.

**Tablo 2.3.** Antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanılması.

<b>İlaç grupları</b>	<b>Uyumlu*</b>	<b>Uyumlu değil</b>
<b>Konvensiyonel DMARD'lar</b>	Hidroksiklorokin Klorokin Sülfasalazin Azatioprin Siklosporin Takrolimus Kolşisin	Metotreksat Mikofenolat mofetil Siklofosfamid Leflunomid** Mepakrin** Tofasitinib**
<b>Biyolojik DMARD'lar</b>	Etanersept İnfliksımab Adalimumab Sertolizumab Golimumab	Rituksımab** Anakinra** Tosilizumab** Abatasept** Belimumab** Ustekinumab**
<b>Kortikosteroidler, IVIG</b>	Prednizolon Metilprednizolon IVIG	
<b>COX inhibitörleri</b>	Selektif olmayan COX inhibitörleri	Selektif COX II inhibitörleri**

\* gebeliğin tamamında veya bir kısmında

\*\* gebelikte kullanımlarının güvenli olduğuna dair veriler yetersiz ya da yok

## 2.5. Gebelik ve Romatoid Artrit

Dünyada RA prevalansı yaklaşık olarak % 1'dir ve cinsiyetin kadın olmasının RA olma riskini iki - üç kat arttırmakta olduğu bilinmektedir (8). Gebelikte RA'nın klinik seyri farklılıklar göstermektedir.

Yapılan çalışmalar gebeliğin hastalık aktivitesini azaltan yararlı etkilerinin olduğunun yanı sıra gebeliğin hastalık aktivitesini etkilemediği veya arttırdığını göstermektedir (26–31).

Kadınların doğum sayısı ve romatoid artrit riskinin karşılaştırıldığı bir meta analizde paritesi iki olan kadınlarda riskin en az olduğu belirtilmiştir. Çalışmada nullipar olmak veya üç ve üstü pariteye sahip olmak RA riskini arttırıyor olarak değerlendirilmiştir (34). RA hastalarının çocuk sayısında; gebeliğin gecikmesi, ilaç kullanımı, hastalık aktivitesi, hasta, doktor ve psikososyal faktörler etkili olmaktadır (35).

### 2.5.1. Romatoid artrit tanılı gebelerde antiromatizmal ilaçların kullanımı

2016 yılında güncellenen “Romatoid Artrit Tedavisi için EULAR Önerileri”nde yer alan (36):

- Tedaviye RA tanısı konulduğu anda başlanması
- Tedavinin sürdürülebilir/kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşacak şekilde düzenlenmesi
- Aktif hastalıkta tedavinin etkisi görülemez ise tedavinin yeniden düzenlenmesi
- Metotreksat, leflunomid ve sülfasalazinin ilk tedavi seçeneklerinin arasında yer almaları
- Düşük ve yüksek hastalık aktivitesi, remisyon ve alevlenmelere göre tedavi seçeneklerinin değişmesi



gibi durumların karmaşıklığına ek olarak bir de gebeliğin eklenmesi, gebeliğin RA'nın seyrini değiştirebilmesi, gebelikte kullanılacak ilaçların sınırlı sayıda olması, fetüsün gelişiminin tedaviden etkilenebilecek olması, gebenin annelik içgüdüğü ile tedaviden yoksun kalma eğilimi, postpartum dönemde alevlenme riski, emzirme döneminde ilaç kullanım durumu gibi daha bir çok farklı konu nedeniyle fazlaca karmaşık hale gelebilir

Yapılan son çalışmalardan birinde RA hastalarının gebeliğinin herhangi bir döneminde antiromatik ilaç kullanımı %82,3 olmakla birlikte DMARD grubu bu ilaçların büyük çoğunun sülfasalazin ve hidrosiklorokin olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada tümör nekroz faktör inhibitörlerinin kullanımı ise % 29,2 olarak ifade edilmiştir. Çalışmada RA hastaları (n=86) ve sağlıklı kontrol grubu (n=70) karşılaştırıldığında gebelikte DAS28-CRP 3,2'den büyük olmasının yani hastalığın orta ve yüksek hastalık aktivitesinin olmasının preterm doğum ve sezaryen doğum riskini anlamlı derecede artırdığı iddia edilmiştir. Bu çalışmada TNF inhibitörleri, steroid, NSAİİ ve DMARD kullanımı prematürite gibi istenmeyen gebelik sonuçlarını etkilemediği ancak DMARD kullanımının sezaryen riskini artırdığı belirtilmiştir (37).

2016 yılında yayınlanan bir derlemede RA'da hastalık aktivitesi ve kullanılan ilaçlarla ilişkili olarak fertilitenin bozulduğu belirtilmiştir (38). 2011 yılında yayınlanan bir başka derlemede gebelikte RA'nın spontan iyileştiği ve gebelerin yaklaşık üçte ikisinde hastalık aktivitesinin düştüğü ancak bu düşüşün kalıcı olmayıp doğum sonrası alevlenme riskinin arttığı belirtilmiştir (39).

Antiromatizmal ilaç kullanımının gebeliğin erken döneminde kesilmesinin RA'da hastalığın alevlenmesi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (40). Erken gebelikte TNF inhibitörlerinin kesilmesi hastalık alevlenmesi ile sonuçlanabilir (40,41).

Gebelikte düzelme bildirilen RA hastalarının yüzdesi Hench'in çalışmasında % 90'dan prospektif PARA (Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis) çalışmasında % 48'e düşmüştür (30,42,43). Gebelikte belirtilen bu iyileşmeye rağmen, RA hastalarının yarısından fazlasında üçüncü trimesterde hala aktif hastalık (DAS28 > 3,2) olduğu rapor edilmiştir (42).

Hench'in çalışmasında iyileşen hastaların yüzdesinin çok yüksek olmasının o dönemde RA için çok sınırlı tedavi seçeneklerinin ve nesnel ölçütlerin olmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (30).

The British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) ve the European League Against Rheumatism (EULAR)'ın yayınladığı kılavuzlardan yola çıkılarak yayınlanmış (44) derlemenin özeti Tablo 2.4'de sunulmuştur.

**Tablo 2.4.** Romatoid artrit ilaçlarının gebelik dönemlerine göre kullanım durumları.

	<b>Konvansiyonel DMARD</b>	<b>Biyolojik DMARD</b>	<b>Steroidler</b>	<b>Analjezikler</b>
<b>Gebelik öncesi</b>	Metotreksat konsepsiyondan 3 ay önce kesilmeli Leflunomid arındırılmalı (2 yıl) Hidroksiklorokin ya da sülfasalazin düşünülmeli	Gebelik uyumlu TNF inhibitörleri devam edilmeli Konsepsiyon öncesi diğer biyolojikler kesilmeli	Olmamalı ya da mümkün olan en düşük doz	Konsepsiyonu zorlaştırıyor ise NSAİİ kes
<b>Gebelik</b>	Hidroksiklorokin ya da sülfasalazin devam edilmeli	Sıklıkla 2. trimesterde kesilmeli Gebelik boyunca sertolizumab düşünülmeli	Olmamalı ya da mümkün olan en düşük doz	NSAİİ kaçınılmalı Parasetamol kullanılabilir
<b>Gebelik sonrası</b>	Hidroksiklorokin ya da sülfasalazin devam edilmeli Emzirmede metotreksat ve leflunomidten kaçınılmalı	Biyolojiklere 2 hafta içinde yeniden başlamak amaçlanmalı (enfeksiyon, emzirme ve yara iyileşmesini düşünün)	Olmamalı ya da mümkün olan en düşük doz	NSAİİ yeniden başlamak düşünülmeli, emzirme var ise ibuprofen idealdir Parasetamol kullanılabilir

RA'da gebelik planlaması, gebelik ve emzirme dönemlerinde hastaların mevcut tedavilerinin bu dönemlere uygun ilaçlar ile değiştirilmesi ve/veya kesilmesi gerekmektedir.

## 2.6. Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı

Emzirme, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından onaylanan yenidoğan ve bebekler için ideal bir beslenme şeklidir (45). Emziren kadınların ilaç kullanmaları gerektiğinde genellikle hekimleri tarafından emzirmeyi kesmeleri önerilir. Emziren kadın ilaç kullanırken önemli olan bebek üzerinde herhangi bir olumsuz etkiden kaçınarak anneye gerekli tıbbi tedaviyi sağlamak olmalıdır.

Çeşitli veri tabanlarından emzirme döneminde ilaç kullanımı vaka raporlarını değerlendiren bir çalışmada advers etki görülen 100 infantın olduğu; infantlar Naranjo metoduna göre kesin, olası ve muhtemelen olarak sınıflara ayrıldığında hiçbirinin ilaç ile kesin ilişkisinin olmadığı, % 53'ünün olası ve % 47'sinin muhtemelen ilişkisi olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (46).

Emziren kadınların (n=838) prospektif değerlendirildiği başka bir çalışmada major advers etki gözlenmez iken sadece 94 kadının (% 11.2) bebeğinde tıbbi müdahale gerektirmeyen yan etkiler bildirildiği belirtilmiştir (47).

Emziren kadınlarda ilaçların çoğunun kullanılabilmesi yönündeki yorumu destekleyen bu değerlendirmelerin dışında emziren kadında kullanıldığında istenmeyen etkilere yol açabilecek ilaçlar şunlardır; opioidler, psikotrop ilaçlar, beta bloker ajanlar, sigara, alkol, anestezipler, sitotoksik ajanlar ve monoklonal antikorlar (48).

Süt-plazma oranları, emzirme döneminde ilaç güvenliğini değerlendirmek için kullanılmakta olduğu belirtilmiştir. Alınan sütün toplam hacmi, ilaca maruz kalmayı da etkileyen önemli bir faktör olarak alınmıştır. İlacın tepe seviyeleri ilaç alımından 1-2 saat sonra ortaya çıkar; bununla birlikte, süt seviyesi ve bebek serum seviyesi aynı

değildir, çünkü bebek gastrointestinal sisteminden emilimin de serum seviyesi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Örnek olarak IgG, bebek gastrointestinal sistem enzimleri tarafından büyük ölçüde bozular, bu nedenle önemli miktarlarda emilmediği gösterilmiştir (49).

Doğumdaki gestasyon yaşı da bebek serum seviyesi üzerinde etkilidir: prematüre bebekler ilaçları metabolize etmekte daha fazla zorlanır, bu da daha yüksek ilaç konsantrasyonuna yol açar ve zayıf gelişmiş bir gastrointestinal sisteme sahip olanlar term bebeklerden daha fazla ilacı gastrointestinal sistemden emebilir (49).

## **2.7. Emzirme Döneminde Antiromatizmal İlaçların Kullanımı**

Postpartum dönem tüm kadınlar için zor olmakla birlikte özellikle ağrılı hastalıklardan olan romatizmal hastalıkları olanlar için daha da zordur. Ayrıca gebelikteki aktif hastalık veya alevlenmeler gebelik sonuçlarını negatif etkileyebilir (50).

Antiromatizmal ilaçların emzirme döneminde kullanımı kılavuzu EULAR 2016'ya göre özetlenmiş biçimi Tablo 2.5'te sunulmuştur. Bu özet tabloda ilaçlar emzirme dönemiyle uyumlu olup olmadıklarına göre kategorize edilmiştir.

### **2.7.1. Romatoid artrit tanılı emziren kadınlarda antiromatizmal ilaçların kullanımı**

RA hastalarının çoğunun gebelikte yaşadığı hastalık remisyonunun aksine doğum sonrası dönem genellikle alevlenme ile karakterize olarak bildirilmiştir (51).

Klinik olarak emzirme RA'da postpartum alevlenme ile ilişkili olarak gösterilmesine karşın epidemiyolojik çalışmalar emzirmenin yeni başlangıçlı RA riskini azalttığını göstermektedir (54,55).

**Tablo 2.5.** EULAR 2016 antiromatizmal ilaçların gebelikte kullanımı

	<b>Uyumlu*</b>	<b>Uyumlu değil</b>
<b>Sentetik DMARD'lar</b>	Hidroksiklorokin Klorokin Sülfasalazin Azatioprin Siklosporin Takrolimus Kolşisin	Metotreksat** Mikofenolat mofetil ** Siklofosfamid** Leflunomid** Mepakrin** Tofasitinib**
<b>Biyolojik DMARD'lar</b>	Etanersept İnfliksımab Adalimumab Sertolizumab Golimumab	Rituximab** Anakinra** Tosilizumab** Abatasept** Belimumab** Ustekinumab**
<b>Kortikosteroidler, IVIG</b>	Prednizolon Metilprednizolon IVIG	
<b>COX inhibitörleri</b>	Selektif olmayan COX inhibitörleri (Asetilsalisilik asit, diklofenak, ibuprofen, naproksen) Selekoksisib	Selektif COX II inhibitörleri** (selekoksisib hariç)

\* emzirmenin tamamında veya bir kısmında

\*\* emzirme döneminde kullanımlarının güvenli olduğuna dair veriler yetersiz ya da yok

Aynı kadınların ardışık birinci ve ikinci gebelikleri sonrası hastalık durumunun değerlendirmesini yapan bir çalışmada birinci gebelik sonrası postpartum dönemdeki alevlenme ikinci gebelik sonrası postpartum alevlenme için prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi ve tedavi dozları % 81,5 oranında benzer olmakla birlikte kadınların birinci ve ikinci gebeliğinde hastalığın seyri benzer olarak bulunmuştur (52).

Postpartum 26. haftaya kadar izlenen RA hastalarının EULAR cevap kriterlerine göre en az % 39'unun en az bir kere hastalık alevlenmesi yaşadığı hesaplanmıştır (42).

Emzirme döneminde RA ilaçlarının kullanımıyla ilgili The British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) ve the European League Against Rheumatism (EULAR)'ın yayınladığı kılavuzlardan yola çıkılarak yayınlanmış derlemenin (43) özeti Tablo 2.6'da sunulmuştur.

**Tablo 2.6.** Romatoid artrit ilaçlarının emzirme döneminde kullanım durumları.

<b>Durum</b>	<b>Emzirme ile uyumlu</b>	<b>Emzirme ile uyumlu değil</b>	<b>Emzirme döneminde kullanımı kontrendike</b>
<b>İlaçlar</b>	Kortikosteroid NSAİİ Hidroksiklorokin Sülfasalazin Azatiyoprin	TNF inhibitörleri Abatasept Anakinra Rituksimab Tosilizumab Tofasitinib	Metotereksat Leflunomid

## **2.8. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Antiromatizmal İlaçların Gruplar Halinde Gebelik ve Emzirme Dönemlerinde Uygun Olup Olmadıkları**

### **2.8.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar**

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gebe kalma zamanının uzamasıyla ilişkilendirilmişlerdir (53). Birinci ve ikinci trimesterde NSAİİ maruziyeti teratojen olmamakla birlikte 20. gebelik haftasından sonra NSAİİ'lar renal fonksiyon yetmezliği ve duktus arteriosuzun erken kapanmasına yol açabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden NSAİİ'lar 32. gebelik haftasından önce kesilmesi önerilmiştir. COX2 inhibitörleriyle ilgili bilgiler yetersiz olduğu için gebelikte kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir (32).

NSAİİ'lar anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilebilir olduğu ve emzirme ile uyumlu olarak kabul edildiği belirtilmektedir (31).

### **2.8.2 Glukokortikoidler**

Prednizon gibi florlanmamış glukokortikoidlerin büyük ölçüde plasenta tarafından metabolize edildiği ve sonuç olarak ilacın % 10'undan daha az bir kısmının fetüse ulaştığı belirtilmiştir. Genel olarak, florlanmamış glukokortikoidlerin teratojenik olarak kabul edilmediği bildirilmiştir (32,54).

Öte yandan, glukokortikoidlerin kullanımı intrauterin büyüme yetersizliği, prematüre doğum ve erken membran ruptürü (32,54,55) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle glukokortikoid dozu ve süresi mümkün olan en az düzeyde tutulmalıdır.

Florlu glukokortikoidler plasenta tarafından metabolize edilmez (32). Glukokortikoidler emzirme ile uyumludur (31).

### **2.8.3. Konvansiyonel DMARD'lar**

#### **2.8.3.1. Metotreksat**

Metotreksat teratojenik etkili ve abortusa neden olma olasılığı yüksek bir ilaç olduğundan gebelik süresince kullanılmaması ve gebelikte metotreksattan kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (32,56). Genel olarak metotreksat tedavisinin planlanan bir gebelikten 3 ay önce kesilmesi tavsiye edilmektedir (57).

Metotreksat anne sütüne de küçük miktarlarda tespit edilebilmektedir ve teorik risk nedeniyle emzirme döneminde kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (32).

#### **2.8.3.2. Leflunomid**

Hayvan çalışmalarında leflunomidin teratojenik olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte bazı insan çalışmaları, ilk trimesterde leflunomide maruz kaldıktan sonra kolestimamin ile arındırma yapılmasını takiben konjenital malformasyon riski olmadığını bildirmiştir (32). Sınırlı veri nedeniyle leflunomidin gebelikte kullanımından kaçınılması tavsiye edildiği belirtilmektedir.

Leflunomid ve emzirme ile ilgili veriler azdır ve bu nedenle leflunomid emziren kadınlarda kullanılmamasının gerektiği bildirilmiştir (31).



### **2.8.3.3. Sülfasalazin**

Sülfasalazin plasentadan geçmesine rağmen çalışmaların çoğu günde 2 g dozunda sülfasalazinin, gebelik sürecinde güvenle kullanılabileceğini göstermiştir (32).

Gebelikte kullanılabilir olmasına rağmen emziren kadınlarda, yenidoğanlarının aşağıdaki durumlardan birine sahip olması durumunda sülfasalazinden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir; dismatürite, prematürite, hiperbilirubinemi, sağlık durumunun kötü olması veya glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği (32).

### **2.8.3.4. Hidroksiklorokin**

Hidroksiklorokin plasentayı geçer, ancak yüzlerce gebelik ile ilgili derlenen çalışmalarda günlük 200 ile 400 mg önerilen dozda konjenital malformasyonlarda bir artış bildirilmediği; bununla birlikte, gebeliğinde hidroksiklorokin kullanan annelerin çocuklarının uzun süreli takip çalışmalarında görsel, işitsel veya gelişimsel anormalliklerinin ortaya çıkmadığı belirtilmiştir (31,32).

Hidroksiklorokin anne sütünde az miktarda tespit edilebilirmekte olduğu ve emzirme ile uyumlu olarak kabul edildiği bildirilmiştir (31,32).

### **2.8.3.5. Azatiyoprin**

Azatiyoprin gebelik sırasında güvenli kabul edilir, ancak yarar risk oranına bakıldığında RA için hamilelikte nadiren tercih edildiği belirtilmektedir (32).

Azatiyoprin kullanımı kılavuzlara göre emzirme ile uyumlu kabul edilmektedir (31).

## 2.8.4. Biyolojik DMARD'lar

### 2.8.4.1. Tümör nekroz faktör inhibitörleri

İnfliksımab, etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol, golimumab; infliksımab ve etanerseptin biyobenzerleri tümör nekroz faktör inhibitörlerini (TNF inhibitörleri) oluşturmaktadır. Tüm TNF inhibitörlerinin TNF'nin etkilerini inhibe ettiği bununla birlikte TNF inhibitörlerinin moleküler yapısı, yarılanma ömrü, uygulama şekli, uygulama zamanı ve güvenlik profilleri açısından birçok farklılıkları olduğu belirtilmektedir (58).

Gebelik planlayan hastalara veya gebelik ile uyumlu bir konvansiyonel DMARD'a yanıt vermeyen aktif hastalığı olan gebelere TNF inhibitörü tedavisi planlanırken TNF inhibitörlerinin plasental geçişlerindeki farklılıkların göz önünde bulundurmaları gerektiği belirtilmektedir (59).

Gebelikte TNF inhibitörlerinin kullanımı hakkında veriler giderek artmaktadır. Verilerin çoğu infliksımab ve adalimumab, ardından etanersept ve sertolizomab için olmakla birlikte golimumab hakkında sınırlı veri bildirilmiştir (38).

TNF inhibitörleriyle ilgili klinik deneyimin ilk yıllarında insan verilerinin yetersizliğinden dolayı TNF inhibitörlerinin gebe kalmadan birkaç hafta önce kesildiği belirtilmiştir. Çünkü gebe kadınlar faz 3 denemelerinin dışında tutulduğundan gebelikte yeni ilaçların güvenliğine ilişkin erken veriler vaka raporları, vaka serileri ve daha sonra gebelik kayıtları ile sınırlı olmaktadır. Gebelere TNF inhibitörlerinin reçete edilmesi yaklaşımı klinik uygulamada yıllar içerisinde bilgi birikiminin artmasıyla gelişme göstermiştir (60).

TNF inhibitörlerine maruz kalan 495 gebenin ve maruz kalmayan 1532 gebenin olduğu 2015 yılında yayınlanan çok uluslu bir prospektif çalışmada ilk trimesterde TNF

inhibitörlerine maruz kaldıktan sonra major doğum kusurlarında küçük bir artış olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, belirgin bir malformasyon modeli tespit edilmediği ve bu çalışmanın sağlıklı kontrollerinde doğum kusur oranının genel popülasyona göre daha düşük olmasının ve major doğum defekti olanların birlikte kullandığı diğer ilaçların (bunlar arasında teratojen olduğu bilinen metotereksat da bulunmaktadır) dikkate alınmamasının çalışmanın gücünü azaltmakta olduğu belirtilmiştir (61).

Teratoloji bilgi servisi verileri kullanarak yapılan prospektif bir çalışmada TNF inhibitörlerinden infliksimab, etanersept ve adalimumabın gebelikte kullanımından doğan 65 canlı yenidoğanda major anomali riskinin artmadığı bildirilmiştir (62).

Ancak, TNF inhibitörlerinin yenidoğanlarda uzun ömürlü olması nedeniyle suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, rotavirüs, intranazal grip ve BCG gibi canlı aşılarda enfeksiyon riski nedeniyle yaşamın ilk 6 ayında uygulanmaması gerektiği söylenmiştir (63).

TNF inhibitörlerinin kullanımı kılavuzlara göre emzirme ile uyumlu kabul edilmektedir (31).

#### **2.8.4.2. Rituksimab**

Farklı endikasyonlar nedeniyle gebeliğinde rituksimab kullanan 153 gebenin gebelik sonuçlarına bakıldığı çalışmada 90'ı canlı doğum, 28'i terapötik abortus/medikal terminasyon, 33'ü spontan abortus/düşük ve 1 ölü doğumun olduğu bildirilmiştir. Canlı doğumların ikisinde (% 2,2) konjenital anomali bulunduğu, bunların birinde ayak deformitesi diğerinde ventriküler septal defekt, patent foramen ovale ve patent duktus arteriosus olduğu belirtilmiştir. Ayrıca terapötik abortuslardan birinde trizomi 13 tespit edildiği rapor edilmiştir (64). Rituksimabın gebelikte yeterli verisi olmadığı için kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (31).

Emzirme döneminde rituksimab kullanımıyla ilgili veri olmadığı için bu dönemde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (31).

#### **2.8.4.3. Tosilizumab**

Tosilizumabın plasentadan geçtiği bilinmektedir (65). Gebelik öncesi veya gebelik döneminde tosilizumaba maruz kalan 288 gebeliğin sonuçlarının prospektif ve retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada prospektif olarak incelenen 180 gebelik raporunun 109'u canlı doğum (% 60,6), 39'u spontan abortus (% 21,7), 31'i elektif terminasyon (% 17,2) ve birinin ölü doğum olarak bildirilmiştir. Malformasyon oranı prospektif grupta % 4,5 olarak belirtilmiştir. Prematüre doğum oranı genel popülasyon ile karşılaştırıldığında yüksek olarak bildirilmiştir (% 31,2). Bu çalışmanın 108 gebeyi içeren retrospektif kısmında 55 canlı doğum (% 50,9), 31 spontan abortus (% 28,7) ve 22 elektif terminasyon (% 19,6) olduğu bildirilmiştir. Bu grupta da 3 tane konjenital anomali olan infant/fetüs bildirilmiştir (66). Tosilizumabın gebelikte yeterli verisi olmadığı için kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (25).

Emzirme döneminde tosilizumab kullanımıyla ilgili veri olmadığı için bu dönemde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (31).

#### **2.8.4.4. Abatasept**

Gebeliğinde abatasepte maruz kalan 151 kadının bulunduğu çalışmada 86 canlı doğum, 40 spontan abortus ve 19 elektif terminasyon olduğu bildirilmiştir. Spontan abortus yaşayan gebelerden 39'unun abataseptle birlikte metotreksat kullandığı ve canlı doğan yenidoğanların yedisinde (% 8,1) konjenital anomali olduğu bildirilmiştir (yarık damak/dudak, konjenital aortik anomali, meningosel, pilor stenozu, kafatası

malformasyonu, ventriküler septal defekt/konjenital arterial malformasyon ve Down sendromu) (67). Kılavuzda abataseptin gebelikte yeterli verisi olmadığı için kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (25).

Emzirme döneminde abataseptin kullanımıyla ilgili veri olmadığı için bu dönemde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (31).

#### **2.8.4.5. Anakinra**

2014 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada anakinra maruziyeti bulunan 23 gebeliğin 21 sağlıklı yenidoğan ile sonlandığı, geriye kalan 2 gebelikten birinde bebeğinin unilateral renal agenezi ve ektopik hipofizinin olduğu ve diğer gebeliğin ise düşük ile sonuçlandığı belirtilmiştir (68). Kılavuzda anakinranın gebelikte yeterli verisi olmadığı için kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (25).

Emzirme döneminde anakinra kullanımıyla ilgili veri olmadığı için bu dönemde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (31).

### **2.9. Gebe Kalındığı Bilinmeden İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi**

Doğurganlık çağında kronik ilaç kullanmak durumunda olan kadınlara etkin doğum kontrol yöntemleri ile gebe kalınmasının önlenmesi konusunda tavsiyelere uyulmaması nedeniyle önemli oranda kadın ilaç kullanırken hamile kalabilmektedir. Bunun sonucu olarak da örneğin metotreksat gibi teratojen ilaçlarla tedavi sırasında planlanmamış gebelikler ortaya çıktığında gebelik sonlandırılmak zorunda kalınabilir. Öte yandan sülfasalazin veya hidrosiklorokin gibi gebelikle uyumlu ilaçlarla tedavi altındayken gebe kalındığında kimi zaman risk almamak adına gebelikler gereksiz yere sonlandırılabilir. Özellikle çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda ilaç kullanımı

nedeniyle gereksiz yere gebeliğin sonlandırılmaması için teratojenite bilgi servislerine danışılması önemlidir.

Ostensen derlemesinde; olası fetotoksik ilaçlara istemeden maruz kalmanın, gebeliğin sonlandırılması için kesin bir gösterge olmadığını; ilaç dozu ve maruziyet zamanlamasının; malformasyon veya kromozomal anomali riskini değerlendirmek için esas alınması gerektiğini vurgulamıştır. Gebeliğin devamı veya sonlandırılması için alınacak kararda, fetusta beklenen yarar/risk değerlendirilmesinin esas alınması gerektiği belirtilmiştir (69).

Maruz kalınan ilaç dozu ve gebelik süresine ilişkin bilgiler; ilacın kritik bir dozda ve embriyonun zarar görmeye duyarlı olduğu bir gelişme aşamasında mı alınıp alınmadığını ortaya koymak için kullanılmalıdır.

Söz konusu ilaç için beklenen karakteristik malformasyon paterni daha sonra deneyimli uzmanlar tarafından veya fetal tıp alanında uzmanlaşmış bir merkezde seri prenatal ultrasonografi (11-12 ve 18–20. haftalarda) kullanılarak taranmalıdır.

Fetal hücrelerin kromozomal anomalileri, amniyosentez veya koryonik villus biyopsisi ile incelenebilir. Tüm bu testlerin sonuçlarının normal olduğu durumlarda, fetüsün ana patolojisinin mevcut olması olası değildir (69).

Romatid artrit hastalarının ilaçlarıyla ilgili yapılan bir çalışmada annenin verdiği bilgiler ve tıbbi kayıtlarının birbiriyle uyumu biyolojik ve non-biyolojik DMARD'lar için benzer olarak bulunmuş olup prednizon, ibuprofen ve aspirin bilgilerinin yeterince uyumlu olmadığı belirtilmiştir. Sadece tıbbi kayıtların ilaç bilgisi açısından yetersiz olacağını ve annenin bilgilerinin mutlaka alınması gerektiği vurgulanmaktadır (70).

Romatolojik hastalığı olan 237 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kadınların % 84'ünün kontraseptif kullandığını belirtmesine rağmen, metotreksat veya leflunomid kullanan kadınların üçte birinin herhangi bir doğum kontrolü kullanmadığını bildirmiştir (71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi, Kocaeli Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dallarında dosyası bulunan RA tanısı almış hastaların dosyalarından tedavi altındayken gebe kalan ve doğuran kadın hastalar araştırma örneklemini oluşturdu.

Retrospektif olarak incelenen RA hasta dosyalarında bulunan iletişim bilgileri üzerinden hastalara telefonla arama yapılarak ulaşıldı. RA tanısı sonrası gebe kalan kadınların gebelik dönemlerine dair sözlü iletişim ve dosya bilgileri “dosya tarama bilgi değerlendirme formu”na kaydedildi (Ek 1). Bu formda olgunun genel iletişim bilgileri, gebelik dönemine dair bilgileri, bilgi ve endişe düzeyini ölçmek amaçlı formal sorular, gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası döneme dair hastalık CRP, ESH, DAS28, verileri ve bu dönemlerde kullandıkları ilaçlara yer verildi.

RA hastalarının bir kısmının RA tanısı sonrası birden çok gebeliği olduğunda bunlar farklı olgular olarak değerlendirmeye katılmışlardır. Çalışmada gebelik öncesi, gebelikte ve gebelik sonrası veriler karşılaştırıldı. Bu dönemlerde olguların kullanıldığı veya kestiği ilaçlar; bu dönemlerde ilaçlara devam edilmesi, ilaçların değişimi ve/veya kesilmesinin hastalığın şiddetinin ölçülmesinde kullanılan CRP, ESH ve DAS28 değerleri üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Olgunun bebeğinin doğum tarihine ve doğum haftasına göre tahmini konsepsiyon tarihi hesaplandı. Gebelik öncesi dönem; tahmini konsepsiyon tarihinden 1 yıl öncesi olarak tanımlandı. Gebelik dönemi; tahmini konsepsiyon tarihinden sonraki döneme doğum haftası eklenerek hesaplandı. Gebelik dönemini de konsepsiyon sonrası ilk 13 hafta 1. trimester, 14. - 27. hafta 2. trimester ve 28. – 40. hafta 3. trimester olarak bölümlendirildi.  $DAS28 \geq 3,2$  ise aktif hastalık ve dönemler arası DAS28 değerleri arasındaki fark 0,6 ve üstünde ise alevlenme olarak tanımlandı.

Olgulara yüz yüze ve telefon görüşmelerinde hastalık, hastalığın gebeliğe etkisi, ilaçların gebeliğe etkisi ve ilaç kullandıysa endişe düzeyleri hakkındaki bilgilerinin

ölçülmesi amacıyla 4 soru yönlendirildi. Ayrıca bunlara ek olarak olguların ilaç kullanım durumları, ilaç kullanırken faydalandığı kaynaklar ve gebeliklerinin planlı olup olmadığını değerlendiren sorular da soruldu.

Tanımlayıcı istatistikler ve formal sorular için sayı, yüzde, ortalama, ortanca, çeyrekler arası aralık (*interquantile range – IQR*), minimum ve maksimum değerler verildi. İlaçların gebelik öncesi ve sonrası kullanım oranlarını değerlendirmek için bağımlı gruplarda ki-kare (Mc Nemar testi) kullanıldı. CRP, ESH ve DAS28'in gebelik dönemleri arasındaki durumunu değerlendirmek için Friedman testi yapıldı. İlaç kullanım durumunun hastalık aktivitesine etkisinin değerlendirilmesi ve alevlenmeye etkisinin değerlendirmesi için rölatif risk (RR), güven aralığı (% CI) ve p değeri (Fisher'in kesinlik testine göre) hesaplandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 04.01.2019 tarihinde 09.2019.033 protokol kodu ile araştırma için etik kurul izni uygun bulunmuştur (Ek 2).



## 4. BULGULAR

Marmara, Kocaeli ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dallarında dosyası bulunan toplam 2084 kadın RA hastası aranmıştır (sırasıyla kişi sayısı; 970, 1100, 14). Bunlardan RA tanısı sonrası gebelik yaşayan ve doğumla sonuçlanan 91 hastanın (sırasıyla kişi sayısı 66, 23, 2) 129 gebeliği çalışmamıza dahil edilmiştir (sırasıyla olgu sayısı 100, 27, 2). Araştırma örneklemindeki 91 farklı hastanın toplam 129 gebeliğinin her biri çalışmamızda ayrı ayrı olgular olarak değerlendirilmiştir.

### 4.1. RA Tanısı Sonrası Gebelik Yaşayan ve Doğumla Sonuçlanan Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Toplam 91 RA hastasının tanı yaşı medyanı 25 (IQR: 8, minimum / maksimum: 6 / 43) ve 129 gebelik olgusu annenin çocuk doğurma yaşı ortalama 30,7 (SS: 5,04) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların gebeliklerinden doğan çocukların 1., 2., 3., 4. ve 5. çocuk olma sayıları sırasıyla n=48 (% 37,2), n=41 (%31,8), n=31 (% 24), n= 6 (% 4,7) ve n=3 (% 2,3) olarak tespit edilmiştir. Hastaların eğitim durumu okuryazar olmayan n=3 (% 3,3), okuryazar n=6 (% 6,6), ilköğretim n=44 (% 48,4), lise n=16 (% 17,6) ve üniversite ve üstü n=22 (% 24,1) şeklinde bulunmuştur. Hastaların çalışma durumuna bakıldığında çoğunluğu; çalışmayan grubunun olduğu ev hanımı (n=67, %73,6) ve emekli (n=4, % 4,4) hastaların oluşturduğu, geri kalanların ise (n=20, %22) çalıştığı gözlenmiştir. RA hastası olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** RA hastası olguların tanımlayıcı özellikleri.

<b>Tanımlayıcı özellikler<sup>#</sup></b>	
<b>Annenin tanı yaşı, medyan (IQR, minimum; maksimum) (n=91)</b>	25 (8, 6;43)
<b>Annenin çocuğu doğurma yaşı, ortalama (SS) (n=129)</b>	30,7 (5,04)
<b>Olguların kaçınıcı çocuk oldukları bilgisi, n (%)</b>	
1. çocuk sayısı	48 (37,2)
2. çocuk sayısı	41 (31,8)
3. çocuk sayısı	31 (24,0)
4. çocuk sayısı	6 (4,7)
5. çocuk sayısı	3 (2,3)
<b>Doğum haftası<sup>¥</sup>, n (%)</b>	
Preterm	10 (7,9)
Term	117 (92,1)
<b>Doğum şekli<sup>¥</sup>, n (%)</b>	
Normal	54 (42,5)
Sezaryen	73 (57,5)
<b>Olguların gebeliğinde sigara kullanım durumu<sup>£</sup>, n (%)</b>	
Kullanan	10 (7,9)
Kullanmayan	117 (92,1)
<b>Eğitim durumu, n (%)</b>	
Okuryazar olmayan	3 (3,3)
Okuryazar	6 (6,6)
İlköğretim (1. sınıf - 8. sınıf)	44 (48,4)
Lise (9.sınıf - 12.sınıf)	16 (17,6)
Üniversite ve üstü	22 (24,1)
<b>Çalışma durumu, n (%)</b>	
Ev hanımı	67 (73,6)
Çalışıyor	20 (22,0)
Emekli	4 (4,4)

<sup>#</sup> 91 farklı hasta 129 gebe olgu için değerlendirme yapılmıştır.

<sup>§</sup> IQR: Çeyrekler arası açıklık (interquartile range), SS: Standart sapma

<sup>£</sup> n=2 gebenin verileri yoktur

#### **4.2. RA Tanısı Sonrası Gebelik Yaşayan ve Doğumla Sonuçlanan Olguların Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Süreçlerdeki İlaç Kullanımlarının Değerlendirilmesi**

İlaç değerlendirmeleri yapılırken herhangi bir dönemde (gebelik öncesi 1 yıl, 1. trimester, 2. trimester, 3. trimester, gebelik sonrası 1 yıl) birden fazla ilaç kullanan olgular olduğu tespit edilmiştir ve bu ilaçlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Romatoid artrit tanı 129 olgunun gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası süreçlerindeki ilaç kullanımlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Araştırma örneklemindeki 91 farklı RA hastasının 129 gebeliğinin gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası süreçlerindeki ilaç kullanımları belirtilmiştir. Gebelik öncesi en sık kullanılan ilaçlar steroid (% 66,6), metotreksat (% 40,3), sülfasalazin (% 32,6) ve hidroksiklorokin (% 31,8) olarak tespit edilmiştir.

Gebelik döneminin sonuna doğru ilaç kullanım oranları azalmakla birlikte gebeliğin henüz fark edildiği birinci trimesterde en sık kullanılan ilaçlar steroid (% 54,3), sülfasalazin (% 24,3), NSAİİ (% 18,6) ve hidroksiklorokin (% 17,1) olarak tespit edilmiştir.

Gebelik sonrası bir yıllık dönemde en sık kullanılan ilaçlar ise steroid (% 61,2), hidroksiklorokin (% 27,9), NSAİİ (% 27,1) ve sülfasalazin (% 27,1) olarak bulunmuştur. Gebelik sonrası metotreksat kullananların sayısı gebelik öncesi dönemde metoteraksat kullananları ile kıyaslandığında yaklaşık % 50 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Gebelik sonrası metotreksat kullanımının gebelik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir (% 40,3’den %23,3’e) ( $p=0,001$ ). Gebelik sonrası bir yılın tamamında hiç ilaç kullanmayan olgu sayısı, gebelik öncesi bir yılın tamamında hiç ilaç kullanmayan olgu sayısına göre anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.2.** Romatoid artrit tanılı olguların gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası süreçlerdeki ilaç kullanım durumları<sup>#</sup>.

	<b>Gebelik öncesi</b> n (%)	<b>1. trimester</b> n (%)	<b>2. trimester</b> n (%)	<b>3. trimester</b> n (%)	<b>Gebelik sonrası</b> n (%)	<b>p değeri<sup>§</sup></b>
<b>Metotreksat</b>	52 (40,3)	19 (14,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	30 (23,3)	0,001*
<b>Leflunomid</b>	15 (11,6)	10 (7,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	10 (7,8)	0,302
<b>Steroid</b>	86 (66,6)	70 (54,3)	54 (41,9)	51 (39,5)	79 (61,2)	0,324
<b>NSAİİ</b>	29 (22,5)	24 (18,6)	19 (14,7)	16 (12,4)	35 (27,1)	0,307
<b>Hidroksiklorokin</b>	41 (31,8)	22 (17,1)	15 (11,6)	12 (9,3)	36 (27,9)	0,458
<b>Sülfasalazin</b>	42 (32,6)	32 (24,8)	17 (13,2)	16 (12,4)	35 (27,1)	0,311
<b>Biyolojik DMARD</b>	24 (18,6)	8 (6,2)	2 (1,5)	3 (2,3)	18 (14)	0,302
<b>COX-II selektif inh.</b>	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	1,000
<b>Altın tuzları<sup>£</sup></b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>İlaç kullanımı yok<sup>¥</sup></b>	11 (8,5)	37 (28,7)	60 (46,5)	66 (51,2)	34 (26,4)	<0,001*

<sup>#</sup>n=129 (araştırma örneklemindeki 91 farklı hastanın toplam 129 gebeliği mevcuttur), herhangi bir dönemde birden fazla ilaç kullanan olgular vardır.

<sup>§</sup>p değeri gebelik öncesi ve gebelik sonrası dönemler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla hesaplanmıştır. P değeri hesaplanırken bağımlı gruplarda ki-kare (Mc Nemar testi) kullanılmıştır.

<sup>£</sup>Altın tuzlarının gebelik sonrası kullanımı olmadığı için hesaplanamamıştır.

<sup>¥</sup>Gebelik öncesi ve sonrası bir yılın tamamında hiç ilaç kullanmayan olgular

Gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemde en yüksek oranda kullanılan ilacın steroidler olduğu tespit edilmiştir ve gebelik öncesi, gebeliğin birinci trimesteri ve gebelik sonrası dönemler için olguların yarısından fazlasının steroid kullanımı olduğu görülmüştür. Steroid kullanımının gebelik döneminde kullanımı azalmış olarak tespit edilmesine rağmen gebelik sonrası dönemde (n=79, % 61,2) gebelik öncesi döneme (n=86, % 66,6) benzer oranlarda kullanıldığı gözlenmiştir (p=0,324). Diğer ilaçlar (leflunomid, steroid, NSAİİ, hidroklorokin, sülfasalazin, biyolojik DMARD, COX-II selektif inhibitörleri) için de gebelik öncesi ile gebelik sonrası kullanım oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.2).

Teratojenik olduğu bilinen ilaçlar metotreksat ve leflunomid için değerlendirme yapıldığında; gebelik öncesi metotreksat kullananların (n=52) gebeliğin ilk trimesterinde % 36,5'inin metotreksat (n=19) kullandığı tespit edilmiştir. Leflunomid kullanan (n=15) olgulardan leflunomid kullananların % 66,6'sının leflunomid (n=10) kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Biyolojik DMARD'ların gebelik öncesi ve gebelik sonrası dönemlerde kullanım sayı ve yüzdeleri Tablo 4.3'de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Biyolojik DMARD'ların gebelik öncesi ve sonrası kullanım durumu.

<b>Gebelik öncesi kullanılan biyolojik ilaçlar n=24</b>	<b>n (%)</b>
Etanersept	9 (37,5)
Adalimumab	9 (37,5)
Tosilizumab	2 (8,3)
Sertolizumab	2 (8,3)
İnfliksimab	1 (4,2)
Abatasept	1 (4,2)
<b>Gebelik sonrası kullanılan biyolojik ilaçlar n=18</b>	<b>n (%)</b>
Etanersept	7 (38,9)
Sertolizumab	7 (38,9)
Rituksimab	2 (11,1)
Adalimumab	1 (5,6)
Tosilizumab	1 (5,6)

Gebelik öncesi ve sonrası her iki dönemde de biyolojik kullanan olgu sayısı n=14 olarak tespit edilmiştir. Bu gruptan 7 olgunun gebelik öncesi ve sonrası aynı ilaca devam ettiği ve bu ilaçların da etanersept (n=5), adalimumab (n=1), tosilizumab (n=1) olduğu bulunmuştur. Sadece gebelik öncesi biyolojik kullanan olgu sayısı n=10 ve sadece gebelik sonrası biyolojik kullanan olgu sayısı n=3 olarak gözlenmiştir. Gebelik öncesi dönemde en sık kullanılan bDMARD'ların etanersept (n=9), adalimumab (n=9) olduğu tespit edilmiştir. Gebelik sonrası dönemde en sık kullanılan biyolojik DMARD'ların etanersept (n=7) ve sertolizumab (n=7) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

### **4.3. Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Dönemlerdeki C Reaktif Protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Hastalık Aktivite Skorunun Dönemler Arası Değişikliklerinin Değerlendirilmesi**

RA hastası 129 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası CRP, ESH ve DAS28 değerleri bulunan olgu sayıları sırasıyla n=35, n=35 ve n=28 olarak tespit edilmiştir.

Friedman testine göre gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemler CRP, ESH ve DAS28 medyan değerleri açısından karşılaştırıldığında dönemler arası anlamlı farklılıklar olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p değerleri: 0,024; 0,0001; 0,001). Dönemler arası bu farklılıkların ikili karşılaştırma sonuçları elde edilen Bonferroni düzeltmesi yapılmış p değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir. CRP değerleri gebelik öncesi döneme göre gebelik döneminde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur (p=0,021). ESH değerleri gebelik öncesi döneme göre gebelik döneminde anlamlı azalmış bulunmuştur (p=0,001). Gebelik dönemine göre gebelik sonrası dönemde ESH değerleri istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur (p<0,001). Gebelik öncesi döneme göre gebelik sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış DAS28 için bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** C reaktif protein, eritrosit sedimantasyon hızı ve hastalık aktivite skoru değerlerinin gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerdeki durumlarının karşılaştırılması.

	<b>Gebelik öncesi</b>	<b>Gebelik</b>	<b>Gebelik sonrası</b>	<b>p değeri<sup>#</sup></b>
<b>C reaktif protein (CRP), n=35</b>				
Ortalama (SS)	6,8 (9,38)	10,5 (8,83)	9,9 (13,92)	<b>0,021<sup>a</sup></b>
Medyan / IQR	3 / 6,98	8 / 16,3	5 / 11,3	
Minimum / Maksimum	0,1 / 42	0,64 / 27,2	0,1 / 69	
<b>Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), n=35</b>				
Ortalama (SS)	23,2 (16,8)	9,2 (8,05)	28,7 (18,47)	<b>0,001<sup>a</sup></b> <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Medyan / IQR	19 / 25	6 / 16,02	24 / 25	
Minimum / Maksimum	2 / 69	0,64 / 27	0,94 / 82	
<b>Hastalık aktivite skoru (DAS28), n=28</b>				
Ortalama (SS)	2,97 (1,42)	3,31(1,25)	3,76 (1,51)	<b>0,001<sup>c</sup></b>
Medyan / IQR	2,89 / 2,4	3,11 / 1,81	4,11 / 2,38	
Minimum / Maksimum	0,5 / 5,7	1,25 / 6,10	1,25 / 7,2	

<sup>#</sup> Friedman testi sonrasında; ikili karşılaştırma sonuçları elde edilen Bonferroni düzeltmesi yapılmış p değerleri tabloda sunulmuştur.

<sup>§</sup> IQR: Interquartile Range (çeyrekler arası açıklık), SS: Standart sapma

<sup>a</sup> Gebelik öncesi ile gebelik dönemi kıyaslandığında.

<sup>b</sup> Gebelik dönemi ile gebelik sonrası kıyaslandığında.

<sup>c</sup> Gebelik öncesi ile gebelik sonrası kıyaslandığında.

#### **4.4. Hastalık Aktivite Skoru Durumu ve İlaç Kullanım Durumunun Birlikte Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda hastalık aktivite skoru (DAS28) 3,2 değerinin altında ise hastalık aktif değil (remisyon veya düşük aktivite) ve 3,2 değerinin üstündeyse hastalık aktif (orta veya yüksek aktivite) olarak değerlendirildiğinden ve tedavi bu skor göz önüne alınarak kararlaştırıldığından, dosyalarında gebelik dönemlerine ait DAS28 değerleri bulunan 36 olgunun 20'sinde düşük hastalık aktivitesi (% 55,6), 16'sında ise yüksek hastalık aktivitesi (% 44,4) tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulunan 40 olgunun gebelik öncesi dönemindeki DAS28 değerlerine göre hastalığı aktif olan olguların sayısı 18'dir (% 45). Gebelik sonrası DAS28 değerleri bulunan 41 olgudan ise hastalığı aktif olan olguların sayısı 25'dir (% 61).

RA'da uygulanan tedavinin hedefi olan  $DAS28 > 3,2$ 'ye göre hastalık aktivitesinin gebelik döneminde iki gruba ayrıldığı ve gebeliğin 1. trimesterinde kullanılan ilaç kullanımlarının bu iki grup arasındaki ilişkisinin değerlendirildiği analiz Tablo 4.5'de sunulmuştur.

Genel olarak bakıldığında gebeliğin birinci trimesterinde hiç ilaç kullanmayan olguların gebelik dönemi  $DAS28 > 3,2$  olması bu dönemde ilaç kullananlarımler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Birinci trimesterde ilaç kullananların kullanmayanlara göre gebelik döneminde hastalığının aktif olma riski 5 kat bulunmuştur (Tablo 4.5).

Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık aktivitesine etkisine bakıldığında hastalık aktivitesinin tabloda belirtilen ilaçlardan (metotreksat, steroid, hidrosiklorokin, sülfasalazin, biyolojik DMARD) hiçbiri ile anlamlı ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (Tablo 4.5).



**Tablo 4.5.** Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık aktivitesine etkisi (n=36)

		Hastalık Aktivitesi, n (%)		RR	% 95 CI	p
		DAS28 ≤ 3,2	DAS28 > 3,2			
<b>Metotreksat</b>	(-)	19 (57,6)	14 (42,4)	0,636	0,260- 1,555	0,574
	(+)	1 (33,3)	2 (66,7)			
<b>Steroid</b>	(-)	10 (76,9)	3 (23,1)	0,408	0,142- 1,173	0,083
	(+)	10 (43,5)	13 (56,5)			
<b>Hidroksiklorokin</b>	(-)	16 (53,3)	14 (46,7)	1,4	0,424- 4,623	0,672
	(+)	4 (66,7)	2 (33,3)			
<b>Sülfasalazin</b>	(-)	14 (63,9)	8 (36,4)	0,636	0,311- 1,301	0,307
	(+)	6 (42,9)	8 (57,1)			
<b>bDMARD</b>	(-)	17 (54,8)	14 (45,2)	1,129	0,361- 3,535	1,000
	(+)	3 (60,0)	2 (40,0)			
<b>İlaç kullanma durumu</b>	(-)	8 (88,9)	1 (11,1)	5	0,764- 32,716	0,026*
	(+)	12 (44,4)	15 (55,6)			

\* p değeri <0,05'e göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# DAS28 > 3,2 ise "aktif hastalık var" olarak kabul edilmiştir.

§ RR=(İlaç kullanmayan ve hastalığı aktif olan olgu sayısı / ilaç kullanmayan toplam olgu sayısı) / (İlaç kullanan ve hastalığı aktif olan olgu sayısı / ilaç kullanan toplam olgu sayısı)

£ % 95 CI = % 95 Confidence Interval (% 95 Güven Aralığı)

¥ p değeri Fisher'in kesinlik testi ile hesaplanmıştır.

€ Birinci trimesterde leflunomid, NSAİİ, altın tuzları ve COX inhibitörlerinin dört gözeli tablosunda bazı gözelerde '0' değeri bulunması nedeniyle bu ilaç grupları için RR hesaplanamamıştır.

Metotreksat, steroid ve sülfasalazinin kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 0,636; 0,408; 0,636 kat hastalığın aktif olması riski olduğu bulunmuştur. Bu bulgu gebeliğin birinci trimesterinde metotreksat, steroid ve sülfasalazin kullanılmamasının gebelikte hastalık aktivitesini azaltmakta olduğunu göstermektedir (Tablo 4.5).

Hidroksiklorokin ve biyolojik DMARD'ın kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 1,4; 1,129 kat hastalığın aktif olması riski olduğu bulunmuştur. Bu bulgu gebeliğin birinci trimesterinde hidroksiklorokin ve biyolojik DMARD'ın kullanılmamasının gebelikte hastalık aktivitesini arttırmakta olduğunu göstermektedir (Tablo 4.5).

RA'da uygulanan tedavinin hedefi olan  $DAS28 \leq 3,2$ 'ye göre hastalık aktivitesinin gebelik sonrası dönemde iki gruba ayrıldığı ve gebeliğin 3. trimesterinde kullanılan ilaç kullanımlarının bu iki grup arasındaki ilişkisinin değerlendirildiği analiz Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası dönemde hastalık aktivitesine etkisine bakıldığında tabloda belirtilen ilaçlardan sülfasalazin kullanmayanlarda  $DAS28 > 3,2$ 'den büyük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,028$ ) (Tablo 4.6).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde sülfasalazin kullanmayanların kullananlara göre gebelik sonrası dönemde hastalığın aktif olma riski 0,55 kat olarak bulunmuştur. Sülfasalazin dışındaki tabloda belirtilen ilaçlar (steroid, hidroksiklorokin) için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Steroid ve hidroksiklorokin kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 0,549; 0,793 kat hastalığın aktif olması riski olduğu bulunmuştur. Bu bulgu gebeliğin üçüncü trimesterinde steroid ve hidroksiklorokin kullanılmamasının gebelik sonrasında hastalık aktivitesini azaltmakta olduğunu göstermektedir (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası hastalık aktivitesine etkisi (n=41).

		Hastalık Aktivitesi, n (%)		RR	% 95 CI	p
		DAS28 ≤ 3,2	DAS28 > 3,2			
<b>Steroid</b>	(-)	10 (58,8)	7 (41,2)	0,549	0,297-1,104	0,05
	(+)	6 (25,0)	18 (75,0)			
<b>Hidroksiklorokin</b>	(-)	15 (40,5)	22 (59,5)	0,793	0,424-1,481	1,000
	(+)	1 (25,0)	3 (75,0)			
<b>Sülfasalazin</b>	(-)	15 (50,0)	15 (50,0)	0,550	0,367-0,824	0,028*
	(+)	1 (9,1)	10 (90,9)			

\* p değeri <0,05'e göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# DAS28 > 3,2 ise ''aktif hastalık var'' olarak kabul edilmiştir.

§ RR=(İlaç kullanmayan ve hastalığı aktif olan olgu sayısı / ilaç kullanmayan toplam olgu sayısı) / (İlaç kullanan ve hastalığı aktif olan olgu sayısı / ilaç kullanan toplam olgu sayısı)

£ % 95 CI = % 95 Confidence Interval (% 95 Güven Aralığı)

¥ p değeri Fisher'm kesinlik testi ile hesaplanmıştır.

€ Üçüncü trimesterde metotreksat, leflunomid, NSAİİ, bDMARD, altın tuzları ve COX inhibitörleri dört gözeli tablosunda bazı gözelerde '0' değeri bulunması nedeniyle bu ilaç grupları için RR hesaplanamamıştır.

#### 4.5. Hastalık Alevlenme Durumu ve İlaç Kullanım Durumunun Birlikte Değerlendirilmesi

Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık alevlenmesine (Gebelik öncesi ve gebelik dönemi DAS28 farkı  $\geq 0,6$  ise) etkisi Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Gebelik öncesi dönem ile gebelik dönemi karşılaştırıldığında 28 olgunun 14'ünde (% 50) gebelik döneminde alevlenme olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.7.** Gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik dönemi hastalık alevlenmesine etkisi.

		Alevlenme		RR	% 95 CI	p
		Yok	Var			
<b>Metotreksat</b>	(-)	13	13	1,000	0,237- 4,213	1
	(+)	1	1			
<b>Steroid</b>	(-)	6	2	0,417	0,119- 1,458	0,209
	(+)	8	12			
<b>Hidroksiklorokin</b>	(-)	13	10	0,543	0,287- 1,030	0,326
	(+)	1	4			
<b>Sülfasalazin</b>	(-)	7	8	1,156	0,544- 2,457	1
	(+)	7	6			
<b>bDMARD</b>	(-)	11	12	1,304	0,416- 4,089	1
	(+)	3	2			

\* p değeri < 0,05'e göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# Gebelik öncesi ve gebelik dönemi DAS28 farkı  $\geq 0,6$  ise alevlenme olarak kabul edilmiştir.

§  $RR = (\text{İlaç kullanmayan ve hastalık alevlenmesi olan olgu sayısı} / \text{ilaç kullanmayan toplam olgu sayısı}) / (\text{İlaç kullanan ve hastalık alevlenmesi olan olgu sayısı} / \text{ilaç kullanan toplam olgu sayısı})$

£ % 95 CI = % 95 Confidence Interval (% 95 Güven Aralığı)

¥ p değeri Fisher'in kesinlik testi ile hesaplanmıştır.

€ Birinci trimesterde leflunomid, NSAİİ, altın tuzları ve COX inhibitörleri dört gözeli tablolarında bazı gözelerde '0' değeri bulunması nedeniyle bu ilaç grupları için RR hesaplanamamıştır.

Gebeliğin birinci trimesterinde metotreksat, steroid, hidroklorokin, sülfasalazin ve biyolojik DMARD'ın kullanımının gebelik öncesine göre gebelik dönemi hastalık alevlenmesine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Steroid ve hidroklorokin kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 0,417; 0,543 kat hastalık alevlenmesi riski olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu bulgu gebeliğin birinci trimesterinde steroid ve hidroklorokin kullanılmamasının gebelik sonrasında hastalık alevlenmesini azaltmakta olduğunu veya hastalık hafif olduğundan bu ilaçları kullanmadığını ve gebelik boyunca alevlenme olmadığını göstermektedir.

Metotreksat kullanılmamasının kullanılmasına göre 1 kat hastalık alevlenmesi riski olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu bulgu gebeliğin birinci trimesterinde metotreksat kullanılmamasının gebelik sonrasında hastalık alevlenmesini etkilemediğini göstermektedir.

Sülfasalazin ve biyolojik DMARD'ın kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 1,156; 1,304 kat hastalık alevlenmesi riski olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu bulgu gebeliğin birinci trimesterinde sülfasalazin ve biyolojik DMARD'ın kullanılmamasının gebelikte hastalık alevlenmesini arttırmakta olduğunu göstermektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası dönemdeki hastalık alevlenmesine (Gebelik dönemi ve gebelik sonrası DAS28 farkı  $\geq 0,6$  ise) etkisi Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Gebelik öncesi dönem ile gebelik dönemi karşılaştırıldığında 28 olgunun 11'inde (% 39,3) gebelik döneminde alevlenme olduğu tespit edilmiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde steroid, hidroklorokin, sülfasalazin ve biyolojik DMARD kullanımının gebelik dönemine göre gebelik sonrası dönem hastalık alevlenmesine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Genel olarak bakıldığında gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanan olguların bu

dönemde hiç ilaç kullanmayanlarınkine göre gebelik sonrası alevlenme için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanım durumunun gebelik sonrası hastalık alevlenmesine etkisi (n=28).

		Alevlenme		RR	% 95 CI	p
		Yok	Var			
<b>Steroid</b>	(-)	7	2	0,469	0,126-1,740	0,249
	(+)	10	9			
<b>Hidroksiklorokin</b>	(-)	16	8	0,444	0,200-0,989	0,269
	(+)	1	3			
<b>Sülfasalazin</b>	(-)	12	6	0,667	0,271-1,641	0,444
	(+)	5	5			
<b>bDMARD</b>	(-)	16	10	0,769	0,177-3,341	1
	(+)	1	1			
<b>İlaç kullanım durumu</b>	(-)	6	2	1,800	0,493-6,567	0,419
	(+)	11	9			

\* p değeri < 0,05'e göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# Gebelik öncesi ve gebelik dönemi DAS28 farkı  $\geq 0,6$  ise alevlenme olarak kabul edilmiştir.

§ RR=(İlaç kullanmayan ve hastalık alevlenmesi olan olgu sayısı / ilaç kullanmayan toplam olgu sayısı) / (İlaç kullanan ve hastalık alevlenmesi olan olgu sayısı / ilaç kullanan toplam olgu sayısı)

£ % 95 CI = % 95 Confidence Interval (% 95 Güven Aralığı)

¥ p değeri Fisher'in kesinlik testi ile hesaplanmıştır.

€ Üçüncü trimesterde metotreksat, leflunomid, NSAİİ, altın tuzları ve COX inhibitörleri dört gözeli tablolarında bazı gözelerde '0' değeri bulunması nedeniyle bu ilaç grupları için RR hesaplanamamıştır.

Üçüncü trimesterde steroid, hidroksiklorokin, sülfasalazin ve biyolojik DMARD kullanılmamasının kullanılmasına göre sırasıyla 0,469; 0,444; 0,667; 0,769 kat hastalık

alevlenmesi riski olduğu bulunmuştur. Bu bulgu gebeliğin üçüncü trimesterinde steroid, hidroklorokin, sülfasalazin ve biyolojik DMARD kullanılmamasının gebelik sonrasında hastalık alevlenmesini azaltmakta olduğunu veya hastalık hafif olduğundan bu ilaçları kullanmadığını ve gebelik sonrası alevlenme olmadığını göstermektedir (Tablo 4.8).

Üçüncü trimesterde ilaç kullanmayanların kullananlara göre gebelik döneminde 1,8 kat hastalık alevlenmesi riski olduğu bulunmuştur (Tablo 4.8). Bu bulgu gebeliğin üçüncü trimesterinde ilaç kullanılmamasının gebelik sonrası dönemde hastalık alevlenmesini arttırmakta olduğunu göstermektedir.

#### 4.6. Hastaların RA – Gebelik İlişkisi Hakkındaki Bilgi ve Endişe Düzeyinin Değerlendirilmesi

Olguların hastalık–gebelik ilişkisi hakkındaki bilgi ve endişe düzeylerinin skorlaması Tablo 4.9’da sunulmuştur.

**Tablo 4.9.** Hastalık-gebelik ilişkisine dair skorlamanın değerlendirilmesi<sup>#</sup>.

	Medyan	IQR***	Minimum	Maksimum
Hastalık hakkındaki bilgisi (n=126)	4	2	0	5
Hastalığın gebeliğe etkisi hakkındaki bilgisi (n=126)	3	2	0	5
İlacın gebeliğe etkisi hakkındaki bilgisi (n=125)	3	2	0	5
Endişe düzeyi (n=86)	3	3	0	5

<sup>#</sup> Sorulara yanıt veren olgu sayıları farklıdır, bazı olgular kimi sorulara cevap ver(e)memiştir

€ Değerlendirme skalası: 0: hiç; 1:çok az; 2:az; 3:orta; 4:fazla; 5:çok fazla

£ IQR: Interquartile Range (Çeyrekler arası aralık)

¥ Birden fazla cevap içeren soru

Hastaların RA hakkındaki bilgisini ölçmek için sorulan soruya cevap veren 126 olgunun medyanı 4 olarak bulunmuştur (IQR=2; min=0; maks=5). Yani olguların RA hakkındaki bilgilerini “fazla” olarak tespit edilmiştir. Olguların hastalığın gebeliğe etkisi hakkındaki bilgisi (n=126, medyan=3, IQR=2; min=0; maks=5) ve olguların kullandıkları ilaçların gebeliğe etkisi hakkındaki bilgisi orta olarak tespit edilmiştir düzeydedir ((n=125, medyan=3, IQR=2; min=0; maks=5). Ayrıca gebelikte ilaç kullanan 86 olgunun da ilaç kullandığı için endişe düzeyi orta düzeyde olarak bulunmuştur (medyan=3, IQR=3; min=0; maks=5).

Hastalık-gebelik ilişkisine dair soru-cevap değerlendirmesi tablo 4.10’da sunulmuştur Gebelik planıyla ilgili soruya cevap veren olguların % 55,2’si (n=69) gebeliğinin planlı olduğu gözlenmiştir. Gebe olduğunu öğrendiğiniz anda ilacınızı kullanım durumunuz nasıl değişti sorusuna cevap veren 79 olgunun % 60,8’inin (n=48) ilacı hemen bıraktığı, sadece %30,4’ünün (n=24) ilaca devam ettiği bulunmuştur. İlacını gebeliğini öğrendikten ne kadar süre sonra bıraktığını belirten 46 olgunun % 93,5’i (n=43) ilacını hemen bıraktığı bulunmuştur.

İlacını gebeliğin herhangi bir zamanında bırakan 74 olgunun % 86,5’inin bırakırken doktoruna sorduğu, % 25,7’si kendi karar verdiği çok az bir kısmının ise kullanma talimatına baktığı (n=9, % 12,2) veya eczacıya sorduğunu (n=1, % 1,4) hesaplanmıştır.

İlacını bırakıp veya bırakmayıp gebeliğinin herhangi bir döneminde ilaç kullandığını ifade eden 71 olgudan % 93’ü (n=66) doktor ve eczacının gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili verdiği bilginin gebelikte ilacı devam ettirmede bir faktör olduğu ve olguların % 28,2’sinin (n=20) hastalığının kötüleşmesini istemediği, %25,4’ünün de (n=18) ilacın bebeğine zarar vermediğini öğrendiği tespit edilmiştir (Tablo 4.1).



**Tablo 4.10.** Hastalık-gebelik ilişkisine dair soru-cevap değerlendirmesi#.

<b>SORU - CEVAP</b>	<b>n, (%)</b>	<b>Toplam olgu, n<sup>§</sup></b>
<b>Gebeliğiniz planlı mıydı?</b>		
Evet	69 (55,2)	125
Hayır	56 (44,8)	
<b>Gebe olduğunuzu öğrendiğinizde ilaç kullanım durumunuz nasıl değişti?</b>		
Devam ettim	24 (30,4)	79
Bıaktım	48 (60,8)	
Bıakmayı düşündüm	4 (5,1)	
Kararsızdım	3 (3,8)	
<b>İlacınızı gebeliğinizi öğrendikten ne kadar süre sonra bıraktınız?</b>		
Hemen	43 (93,5)	46
Belirtilmemiş	23 (6,5)	
<b>İlacınızı kimlere sorup veya nerelerden bilgi edinip bıraktınız?‡</b>		
Doktor	64 (86,5)	74
Eczacı	1 (1,4)	
Kullanma talimatı	9 (12,2)	
Kendi kendime	19 (25,7)	
<b>İlacı kullanmaya devam ettiyseniz, bu kararı vermenizde etkili olan faktör neydi?‡</b>		
İlacın bebeğime zarar vermediğini öğrendim	18 (25,4)	71
Doktorum / eczacım kullanabileceğimi belirtti	66 (93)	
Hastalığımın kötüleşmesini istemiyorum	20 (28,2)	
Hastalığımın kötüleşmesi bebeğimi olumsuz etkileyebilir	5 (7)	

# Sorulara yanıt veren olgu sayıları farklıdır, bazı olgular kimi sorulara cevap ver(e)memiştir

§ Soruya cevap veren toplam olgu sayısı

‡ Birden fazla cevap içeren soru

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada romatoid artrit hastası gebelerde ilaç kullanım durumları gebelik öncesi (12 ay), gebelik dönemi (40 hafta) ve gebelik sonrası (12 ay) olmak üzere üç dönemde değerlendirilmiştir. RA hastalarının gebeliklerinde ilaç kullanımını hakkında yapılmış diğer çalışmalarda genellikle bu çalışmanın kapsamı olan üç dönemin tamamını içermemektedir. Bu nedenle bu çalışmamız her üç döneme de ışık tutması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda gebelik öncesi bir yılın tamamında hiç ilaç kullanmayan olgu sayısı 11 olarak bulunmuşken (% 8,5) gebelik sonrası bir yılın tamamında hiç ilaç kullanmayan olgu sayısı ise 34 olarak bulunmuştur (% 26,4). Bu iki dönemde ilaç kullanmayan olgular kıyaslandığında gebelik sonrasında ilaç kullanmayan olguların sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu anlaşılmıştır ( $p<0,001$ ). Bu durumun nedenleri belirsiz olmakla birlikte annelerin doğumdan sonra süregelen hastalıkları için kontrollere gelmeyi geciktirmelerinden kaynaklanmış olabileceği gibi gebelik döneminde hastalık seyrinin hafiflemiş olmasından da kaynaklanmış olabilir.

RA tedavisi için kullanılan metotreksatın gebelik öncesi kullanım oranının % 40,3'den ( $n=52$ ) gebelik sonrasında % 23,3'e ( $n=30$ ) düşmüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). 2002-2012 yılları arasında RA hastası 1301 kişinin 1730 gebeliğinin gebelikte ilaç kullanımını değerlendiren bir çalışmada metotreksatın gebelik öncesi bir yılda, gebelik birinci trimesterinde ve gebelik sonrasında kullanım oranları sırasıyla % 6,6 ( $n=114$ ), % 0,5 ( $n=9$ ), % 7 ( $n=121$ ) bulunduğu bildirilmiştir (72). Aynı konuda yapılan benzer bir çalışmada gebelik öncesi metotreksat kullanım oranının % 28 olduğu ve bu oranın gebelik sonrası % 40'a yükselmiş olduğu belirtilmiştir (42). Ancak bu çalışmada gebelik dönemlerinde metotreksat kullanımı bulunmazken bizim çalışmamızda gebelik dönemlerinde de metotreksat kullanan olguların varlığı dikkati çekmektedir; birinci trimesterde 19 (% 14,7), ikinci trimesterde 1 (% 0,7) olgu tespit edilmişken üçüncü trimesterde metotreksat kullanan olgu bulunmamaktadır. Gebelikte kullanımı uygun olmayan metotreksatın

özellikle ilk trimesterde önemli sayıda olgu tarafından kullanımının olması gebeliklerin planlı olmadığını ve anne adaylarının da teratojen bir ilaçla tedavi sırasında büyük olasılıkla etkin kontraseptif yöntemleri de kullanmadıklarından gebe kalma olasılıklarının bulunduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle gerek RA, gerek doğurganlık çağındaki kadınlarda kronik tedavi gerektiren diğer morbiditelerin tedavisi sırasında etkin doğum kontrolü önerilerine rağmen kadınların gebe kalabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Benzer bir durum leflunomid tedavisi için de geçerlidir ve gebelik öncesi kullanım oranının % 11,6'den (n=15) gebelik sonrasında % 7,8'e (n=10) düşmekle birlikte gebelik dönemlerinde de leflunomid kullanan olguların bulunduğu dikkati çekmektedir; Birinci trimesterde 10 (% 7,8), ikinci trimesterde 1 (% 0,7) olgu ve üçüncü trimesterde 1 (% 0,7) olgu tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında metotreksat kullanımında olduğu gibi leflunomid kullanan kadınların da etkin kontraseptif yöntemleri kullandıklarından emin olunması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Gebeliklerinin ilk trimesterinde metotreksat (n=19, % 14,7) ve leflunomid (n=10, % 7,8) kullanan toplam 29 olgudan (% 22,5) doğan 29 bebekten birinin (metotreksat maruziyeti) ösefagus atrezisi ile doğduğu bilgisine ulaşılmıştır (bu veri bulgular kısmında sunulmamıştır). Ancak bu sonucun metotreksat kullanımından kaynaklanıp kaynaklanmadığı kesin değildir (2,5 mg metotreksat kullanan anne gebeliğin üçüncü haftasında ilacı kesmiştir). Teratojenite riski belirgin oranda yüksek olan bu ajanlarla tedavi edilen hastaların hekimleri tarafından etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları konusunda sık sık uyarılmalarının önemi bu çalışma ile bir kez daha ortaya konulmuştur.

Daha önce yapılmış RA gebelik çalışmalarında gebelik sırasında alınan kortikosteroidlerin % 11 ile % 70 arasında değişen kullanım sıklığının olduğu belirtilmiştir (42,72–75). Bizim çalışmamızda kortikosteroid kullanımının gebelik öncesi ve gebelik sonrası değerleri sırasıyla % 66,9 (n=86) ve % 62,6 (n=79) olarak bulunmuştur. Ayrıca bizim verilerimizde steroidler kullanımı gebeliğin bütün

trimesterinde sırasıyla % 54,3 (n=70), % 41,9 (n=54) ve % 39,5 (n=51) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gebelik döneminde en sık kullanılan ilaç grubunun steroidler olduğu tespit edilmiştir. Seksen dört gebenin gebelik öncesi 1 yıl ve gebelik sonrası 6 aylık ilaç kullanım durumunun değerlendirildiği bir başka çalışmada prednizolon kullanımını gebelik öncesi % 28 iken gebelik sonrası benzer bir oranda % 31 olarak bulunduğu belirtilmiş olup gebelikte en sık kullanılan ilacın prednizolon olduğu ifade edilmiştir (42). Langen ve arkadaşları 393 gebeliğin gebelikteki RA tedavisi değişiminin 2004 - 2012 yıllarına göre dağılımını incelemiş ve steroid kullanımının yıllara göre düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir (76). İlaç kullanım oranlarına bakılan çalışmalar arasında farklılıkların olması çalışmanın yapıldığı ülkenin farklı olması ve tedavilerin zaman içinde artması nedeniyle çalışma yılının farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Retrospektif tasarlanmış başka bir RA-gebelik çalışmasında gebelerin % 28'inin gebelik öncesi metotreksat kullanımını bıraktığı ve gebelik sonrası emzirme döneminde metotreksat kullanan hastanın olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca gebelik öncesi steroid kullanım oranının % 12'den gebelik sonrası dönemde % 6'ya düştüğü ifade edilmiştir. Gebelikte en sık kullanılan ilaçlar ise % 27 ile TNF inhibitörleri ve % 25 ile kortikosteroidler olarak belirtilmiştir. Gebelik öncesi ilaç kullanmayanların oranının % 40 olduğu ve bu oranın emzirme döneminde % 27'ye düştüğü rapor edilmiştir (75). 2018 yılında yapılan bir çalışmada gebeliğin herhangi bir döneminde RA hastalarının % 82.3'ünün antiromatik ilaç kullandığı, bunlardan gebelikte en sık kullanılan ilaçların konvansiyonel DMARD'lar ve glukokortikoidler olduğu ayrıca TNF inhibitörlerinin gebelikte kullanımının % 29,2 olduğu ifade edilmiştir (37).

Bu çalışmamızda gebelik öncesi, birinci, ikinci, üçüncü trimesterler ile gebelik sonrasında NSAİİ kullanım oranları sırasıyla % 22,5 (n=29), % 18,6 (n=24), % 14,7 (n=19), % 12,4 (n=16) ve % 27,1 (n=35) olarak bulunmuştur. Bunlar arasında en düşük NSAİİ kullanılma oranı üçüncü trimester olup % 12,4 (n=16) olarak tespit edilmiştir. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada NSAİİ kullanımının gebelik öncesi % 32 iken

gebelik döneminde % 4'e düştüğü belirtilmiştir (42). NSAİ ilaçların genel olarak gebelikle uyumlu oldukları ancak son trimester ve özellikle de doğuma yakın dönemlerde duktus arteriozusun erken kapanmasına yol açabilecekleri ve de uterusu oluşup doğuma başlatacak olan prostaglandinlerin sentezini engelledikleri için doğum eylemini geciktirebileceklerinden dolayı kesilmeleri önerilmektedir (32). Çalışmamızda gebelikte ve özellikle 3. trimesterde NSAİ ilaç kullanım oranları diğer dönemlerle kıyaslandığında azalmış olmakla birlikte steroidlerin ardından sülfasalazin ile birlikte ikinci en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmaları nedeniyle literatür ve güncel kılavuzlara göre fazla sayıda NSAİ ilaç kullanımını olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4.2) (32,37,42).

Çalışmamızda gebelik öncesi dönemin gebelik dönemiyle kıyaslanmasına göre CRP değerleri açısından gebelikte istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur ( $p=0,021$ ) (Tablo 4.4). RA hastası 32 gebede yapılan bir çalışmada CRP değeri için gebelik trimesterleri arasında fark olmamakla birlikte 3. trimester postpartum 12. haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olduğu iddia edilmiştir (16). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda gebelik dönemi ile gebelik sonrası dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç bu çalışmaya göre çalışmamızda daha geniş zaman aralıklarının kıyaslamasının yapılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda ESH değerleri gebelik öncesinde ortalama 23,2 mm/saat iken gebelikte bu değerlerin ortalaması 9,2 mm/saate düşmüş olarak bulunmuştur ve bu farkın anlamlı olduğu ( $p=0,001$ ) bulunmuştur. Ayrıca ESH değerleri ortalaması gebelik sonrası dönemde 28,7 mm/saat olarak bulunmuş olup gebelik ve gebelik sonrası iki dönem kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.4). ESH değerlerinin gebeliğin normal seyrinde yükselmesi beklenirken çalışmamızda en düşük ESH değerlerinin gebelikte olduğu bulunmuştur (14). RA hastası 32 gebede yapılan başka bir çalışmada ESH değeri üçüncü trimesterde; birinci trimestere ve

postpartum döneme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu belirtilmiştir (16).

Çalışmamızda hastalık aktivite skoru (DAS28) medyan değerleri için gebelik öncesi (2,89) ve gebelik sonrası (4,11) dönemleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.4). Öte yandan hastalık aktivitesi skoru bulunan 117 RA hastası gebenin, gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerindeki hastalık aktivitesi skorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada dönemler arasında anlamlı fark bulunamadığı belirtilmiştir (77). Çalışmamızda DAS28 medyan değerleri gebelik döneminde ise 3,11 olarak bulunmuştur (Tablo 4.4). Seksen altı RA hastası kadının gebeliğinin değerlendirildiği bir çalışmada medyan hastalık aktivite skoru tüm trimester için sırasıyla 2,3; 2,4; 2,3 olarak belirtilmiş olup (37) aktivite skorunun çalışmamıza benzer olarak 3,2'nin altında olduğu görülmüştür.

Seksen dört RA hastası gebeyi kapsayan bir çalışmada DAS28 skorunun gebelik öncesine göre gebelik döneminde düştüğü, gebelik sonrası dönemde ise anlamlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (42). Ince-Askan ve arkadaşları RA hastası 168 kadının gebeliklerinin ( $n=190$ ) birinci trimester ile kıyaslandığında üçüncü trimester ve doğum sonrası altıncı ayda hastalık aktivitelerinde anlamlı düşüş olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada gebelerin birinci ve üçüncü trimester için düşük hastalık aktivitesine sahip olan olguların oranı sırasıyla % 40,5 ve % 50 olarak belirtilmiştir (78). RA hastası 96 gebenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada da gebelik döneminde düşük hastalık aktivitesi bulunan gebelerin oranının % 68,7 olduğunu belirtilmiştir (37). Çalışmamızda hesap edildiği şekilde aktivite skorunun ESH ile değerlendirildiği başka bir çalışmada üçüncü trimesterde olguların % 25'inde düşük hastalık aktivitesi olduğu belirtilmiştir (16). Yapılmış olan çalışmalardan gebelik dönemindeki hastalık aktivite skoru  $\leq 3,2$  olan hasta oranları % 25 ile % 68,7 arasında değişmekte olup (16,42,78) bizim çalışmamızın sonuçları da (%55,6) benzer şekilde bu aralıkta bulunmuştur.

Çalışmamızda birinci trimesterde steroid kullanımı ile gebelik ortalama hastalık aktivite skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,083$ ). Biyolojik ilaç kullanan

hastaların hariç tutulduğu bir çalışmada ise birinci trimesterde prednizon kullanılmamasının üçüncü trimesterde düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (78).

Hastalık aktivite skoru (DAS28) değerleri bir önceki değer ile kıyaslandığında 0,6 ve üzerinde bir artış olduğunda bu durum alevlenme olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmamızda DAS28 skoruna göre dönemler arası alevlenme oranlarına bakılan 28 olgunun 14'ünde (% 50) gebelik öncesi değerlerine göre gebelikte alevlenme olduğu saptanmıştır. Ayrıca gebelik dönemiyle kıyaslandığında gebelik sonrası döneminde de 28 olgunun 11'ünde (% 39,3) alevlenme olduğu görülmüştür. Kırk kadın RA hastasının 46 gebeliğinin incelendiği bir çalışmada olguların % 53,3'ünün gebelikleri döneminde en az bir alevlenme yaşadığı rapor edilmiştir (74). van der Brandt ve arkadaşları 136 gebenin değerlendirmiş ve gebelik öncesi hastaların % 8,6'sının aktif hastalığı olmasına rağmen gebelikte hastaların % 29'unun alevlenme yaşadığını bildirmişlerdir (40). 2010 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada da gebelik dönemiyle kıyaslandığında gebelik sonrası alevlenme oranı % 36 olarak belirtilmiştir (79).

van den Brandt ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TNF inhibitörü antiromatizmal ilaç kullanımının gebeliğin erken döneminde kesilmesinin RA'da hastalığın alevlenme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada pozitif gebelik testinden sonra TNF inhibitörünün kesilmesinin gebelikteki alevlenme için relatif riski 3.33 (% 95 CI 1,8-6,1) olarak belirtilmiştir (40). Bizim çalışmamızda ise çoğunluğunu TNF inhibitörlerinin oluşturduğu biyolojik DMARD ilaçlarının birinci trimesterde kullanılmaması kullanılmasına göre hastalık alevlenmesini relatif riski 1,304 (% 95 CI 0,416-4,089) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.7).

Bu çalışmamızda RA hastalarının gebelikleri ile ilgili olarak bilgi ve endişe düzeylerini ortaya koymak amacıyla bir anket uygulaması da yapılmıştır. Bu anket sorularını hastaların 0-5 skalasında (Değerlendirme skalası: 0: hiç; 1:çok az; 2:az; 3:orta; 4:fazla; 5:çok fazla) değerlendirmeleri istenmiştir. Bu anketin sonuçlarına göre RA hakkındaki bilgilerinin medyan değerleri 4, hastalığın gebeliğe ve ilacın gebeliğe etkisi

hakkındaki bilgilerinin 3 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.9). Olgularımızın (n=86) gebeliklerinde ilaç kullanmalarının bebeklerine zarar verebileceği endişeleri 0-5 arasında sorgulandığında endişe düzeylerinin medyan değeri 3 olarak bulunmuştur. Gebelikte ilaç kullanımı ve gebelikte anksiyete oluşumu arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini belirten çalışma mevcuttur (80).

Gebeliklerini öğrendiklerinde antiromatik ilaçlarını bırakan olgu oranı % 60,8 (n=48/79) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.10). Ayrıca olguların % 87,9'u (n=65/74) gebelikte ilaçlarını bırakırken doktor veya eczacılarına danıştıkları ve % 25,7'sinin (n=19/74) ise tedavilerini kendiliklerinden bıraktıkları anlaşılmıştır (Tablo 4.10). Gebeliğinde ilaç kullanımı olan 229 kadına gebelik ve ilaçla ilgili danışmanlık verilen bir çalışmada hastalıkları hakkındaki bilgisi olan olguların oranı bilgilendirme yapılmasının ardından % 68,1'den % 91,3'e çıkmıştır. Aynı çalışmada gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili doktor veya eczacıya danışmaları gerektiğine inananların oranı bilgilendirme sonrasında % 75,6'dan % 93,9'a yükselmiş olduğu ifade edilmiştir (81). Bir başka çalışmada gebelikte ilaç kullanırken sağlık profesyonellerine danıştığını ifade edenlerin oranı % 75,5 olarak verilmiştir (82). Gebelerin gebeliğinde ilaç kullanırken faydalandığı kaynakların değerlendirildiği başka bir çalışmada % 59,3'ünün doktoruna, % 55,7'sinin arkadaş/akrabaya ve % 36,4'ünün eczacısına danıştığı belirtilmiştir. Bu çalışmada reçeteli ilaçlarını kesen hastaların % 54,5'i kendi kendine karar verdiği ve % 31,8'inin doktoruna danıştığı bilgisi verilmiştir (83). Sistemik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada hastaların % 30'undan fazlasının gebelik kararı aldığı ve % 15'inin ilaç değiştirirken aile planlaması ile ilgili doktoruna soru sormak istediği belirtilmiştir (84). Romatolojik hastalığı bulunan 153 kadında yapılan çalışmada hastaların gebelik ve ilaç bilgilerinin ölçüldüğü ve 0-10 arasında değerlendirilen bu değerlendirmenin medyanının 5 bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada gebe olduğunu öğrendiğinde doktoruyla iletişime geçeceğini belirten hasta oranı % 75,2 olarak rapor edilmiştir (85).



RA hastalarının gebeliğindeki gebelik sonuçları ve hastalık şiddetini değerlendiren 2005-2013 yılları arasında yapılmış olan bir çalışmada hastaların % 69'unun (n=305) gebeliklerinin planlı olduğu rapor edilmiştir (86). Başka bir çalışmada RA hastası olan 139 kadının gebeliğinin değerlendirilmiş ve hastaların % 52,5'inin gebeliğinin planlı olduğu ifade edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da son çalışmaya benzer şekilde % 55,2 gebeliğin planlı olduğu bulunmuştur (Tablo 4.9).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastalık aktivitesini değerlendirmek için elde var olan veriler kullanılabilmiştir. Gebelik çalışmalarında ESH'nin gebelikte düzeyinin değişmesinden dolayı aktivite skorunun değerlendirilmesinde CRP ile hesaplanmış DAS28 skorlaması kullanılırken çalışmamızda DAS28 ESH kullanılmıştır. Hastalar aranarak alınan bilgiler dosya verileri ile kıyaslanarak hatırlama biasları en aza indirgenmeye çalışılmıştır. Hastalara ulaşırken telefon numaralarının güncel olmaması olgu sayısının daha fazla olmasına engel olmuştur. Örnek vermek gerekirse Marmara Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı RA dosyası bulunan 970 kadın hastadan 477'sine (% 49.1) ulaşılabilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA tanısı alındıktan sonra gebe kalan ve doğum yapan olgular ile gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçları ve öneriler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemde en yüksek oranda kullanılan ilacın steroidlerin olması ve olguların yarısından fazlasının steroid kullanması; hastalık aktivitesinin devamının göstergesi, gebelik döneminde güvenli olması nedeniyle tercih edilen steroid ve konvansiyonel DMARD tedavilerin hastalığı kontrol etmekte yeterince güçlü olmadığı, son dönemde gebelikte de kullanımı onaylanan biyolojik DMARD tedavilerine ve gebelikte kullanılabilen yeni ilaç gruplarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.
2. Gebelik öncesi metotreksat kullanan olgu sayısında gebelik sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı azalma metotreksatın gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmaması gereken bir ilaç olduğundan hekimlerin bu ilacı gebelik döneminde ve gebelik öncesinde kesmelerinden ve annelerin emzirmeyi ilaç kullanmaya tercih etmelerinden kaynaklanabilir.
3. İlaç kullanmayan olgu sayısının gebelik dönemi sonrası anlamlı artış göstermesi olguların emzirirken ilaç kullanmak istememesine, doğum sonrası hekimine uğrayamamış olmasına, emziriyor olmasına veya kendini iyi hissediyor olmasına bağlı olabilir.
4. Olguların gebelik öncesine göre gebelik sonrasındaki hastalık aktivitesindeki (DAS28) anlamlı artış gebelik sonrası dönemde hormonal değişikliklerin de etkisiyle hastalık alevlenmesi ve/veya riskleri nedeniyle gebelik döneminde yeterince ilaç kullanılmaması ile ilişkili olabilir.

5. Literatür bilgisinden farklı olarak dönemler arası karşılaştırmada en düşük ESH düzeyinin gebelik döneminde bulunması tedavinin veya gebeliğin etkisi ile oluşmuş olabilir.
6. Gebelik dönemi boyunca hastalığının aktif olması durumunun gebeliğin birinci trimesterinde ilaç kullanan olguların bu dönemde hiç ilaç kullanmayanlarınkine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması gebelikte remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin sağlanmasında ilaç kullanılmamasını veya aktif hastalıkta ilaç değişikliğine gidilebileceğini düşündürmektedir.
7. Gebelik sonrası dönemde hastalığı aktif olanlarda gebeliğin son trimesterinde sülfasalazin kullanmayanların oranı kullananlar ile kıyaslandığında anlamlı azalmış olarak bulunması son trimesterde sülfasalazin kullanılmamasının gebelik sonrası aktivite riskini azalttığını düşündürmektedir.
8. Gebelikte teratojenik etkisi olan ilaçlara ve gebelik döneminde kullanımı uygun olmayan ilaçlara maruziyetin azaltılması için RA gibi kronik hastalığı olan üreme çağındaki kadınlara etkin kontraseptif yöntemlerin anlatılması ve uygun aralıklar ile tekrar edilmesini gerektirmektedir.
9. Bu araştırma içerisinde telefonla ulaşılmış RA olgusu kadınlar, hastalık bilgilerini iyi, hastalığın gebelik sürecine ve ilaçlı tedavinin gebeliğe etkisi hakkındaki bilgilerini ortanın üstünde olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen plansız gebelik ve ilacı bırakma oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle RA'da üreme çağındaki kadınlara ilaçların gebeliğe etkisi hakkında bilgilendirme yapılması; hastanın gebeliğini planlayarak gereksiz ilaç bırakma oranını azaltmakta ve RA'nın yol açabileceği gebelik dönemi ve gebelik sonrası istenmeyen sonuçlarını engellemekte önemlidir.

10.Olguların çoğunun gebelikte ilaca devam kararı vermesinde en güvenilir kaynağın kendi hekimleri olduğu bulunmuştur. Bu nedenle gebelik planı olan veya gebe olan hastalara RA’te remisyonun sağlanması amacıyla hekim tarafından uygun tedavinin verilmesi (ilaç değişikliği, ilacın kesilmesi, doz ayarlanması vb.) amaçlanmalıdır.

11.Gebelik planlaması, gebelik ve emzirme dönemlerine; hastalık ve ilaç tedavilerinin etkileri açısından hastaların bilgilendirilmeleri ile endişe düzeylerinin azaltılması ve hastaların rahatlatılmasının sağlanmasının hastalık ve hastalığın seyri üzerinde olumlu etkiler oluşturacağı düşünülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4. Review.
3. Symmons D. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology.* 2002 Jul 1;41(7):793–800.
4. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug 1;56(8):1254-1263.
5. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):205.

6. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996 May 3;85(3):307-10.
7. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30-7.
8. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001.
9. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):174-187.
10. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):861-70.
11. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 6;15:368.

12. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann RheumDis.* 2008 Aug;67(8):1127-31.
13. Ranganath VK, Elashoff DA, Khanna D, Park G, Peter JB, Paulus HE; Western consortium of practicing rheumatologists. Age adjustment corrects for apparent differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. *J Rheumatol.* 2005 Jun;32(6):1040-2.
14. van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG.* 2001 Nov;108(11):1164-7.
15. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.
16. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):716-22.
17. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348.
18. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA,

Markusse HM, Janssen M, van den Brink HR, Dijkmans BA. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996 Feb 10;347(8998):347-52.

19. ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis*. 1997 Apr;56(4):235-9.
20. Escalas C, Dalichampt M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, Dougados M, Ravaud P. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1803-8.
21. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25.
22. Elliott RA. Poor Adherence to Medication in Adults with Rheumatoid Arthritis. *Dis Manag Heal Outcomes*. 2008 Jan;16(1):13-29.
23. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in



patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 May;8(4):337-51.

24. van den Bemt BJ, van Lankveld WG. How can we improve adherence to therapy by patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Dec;3(12):681–681.
25. Mjaavatten MD, Radner H, Yoshida K, Shadick NA, Frits ML, Iannaccone CK, Kvien TK, Weinblatt ME, Solomon DH. Inconsistent treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: a longitudinal data analysis. *J Rheumatol*. 2014 Dec;41(12):2370-8.
26. Koren G. Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;205:285-94.
27. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51.e1-8.
28. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, Grobman WA, Mercer BM, Silver RM, Hoffman MK, Parry S, Iams JD, Caritis SN, Wapner RJ, Esplin MS, Elovitz MA, Peaceman AM, Chung J, Saade GR, Reddy UM. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):789-798.

29. Tasnif Y, Morado J, Hebert M. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jul;100(1):53–62.
30. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, Costedoat-Chalumeau N, Cutolo M, Dolhain R, Fenstad MH, Förger F, Wahren-Herlenius M, Ruiz-Irastorza G, Koksvik H, Nelson-Piercy C, Shoenfeld Y, Tincani A, Villiger PM, Wallenius M, von Wolff M. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):376-86.
31. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810.
32. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, Doria A, Rai R, Meroni P, Cetin I, Derksen R, Branch W, Motta M, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Spinillo A, Friedman D, Cimaz R, Czeizel A, Piette JC, Cervera R, Levy RA, Clementi M, De Carolis S, Petri M, Shoenfeld Y, Faden D, Valesini G, Tincani A. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
33. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some

immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii28-31.

34. Ren L, Guo P, Sun QM, Liu H, Chen Y, Huang Y, Cai XJ. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: A dose-response meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Sep;43(9):1428-1440.
35. Bermas BL, Sammaritano LR. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Res Pract*. 2015 Aug 27;1:13.
36. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
37. Zbinden A, van denBrandt S, Østensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: Disease activity matters. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018 Jul 1;57(7):1235–42.

38. de Jong PH, Dolhain RJ. Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 May;43(2):227-237.
39. Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* ;50(11):1955–68.
40. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 20;19(1):64.
41. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, Hazes JM, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2012-22.
42. De Man YA, Dolhain RJEM, Van De Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care Res.* 2008 Sep 15;59(9):1241–8.
43. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis, and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1938; 13:161-7.

44. Murray KE, Moore L, O'Brien C, Clohessy A, Brophy C, Minnock P, FitzGerald O, Molloy ES, Mongey AB, Higgins S, Higgins MF, Mc Auliffe FM, Veale DJ. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. *Ir J Med Sci*. 2019 Feb;188(1):169-172.
45. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005 Feb;115(2):496-506.
46. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003 May 2;42(4):325-40.
47. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1393-9.
48. Berlin CM, van den Anker JN. Safety during breastfeeding: drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Feb;18(1):13-8.
49. Bermas BL. Lactation and Management of Postpartum Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 May;43(2):249-62.

50. Østensen M. Preconception Counseling. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 May 1;43(2):189–99.
51. Sammaritano LR, Bermas BL. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):354–60.
52. Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Is disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy and after delivery predictive for disease activity in a subsequent pregnancy? *J Rheumatol.* 2016 Jan 1;43(1):22–5.
53. Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):308-14.
54. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):334-40.
55. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct 1;74(10):1836–41.
56. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G,

Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.

57. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martín-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1086-93.
58. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Nov;13(11):1323-32.
59. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, Kobayashi T, Kanayasu-Toyoda T, Kawanishi T, Yamaguchi T. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol.* 2010 Feb 15;184(4):1968-76.

60. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Oct 3;11(10):987–98.
61. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after TNF- $\alpha$  inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):727-39.
62. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: A prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol*. 2014;43:78–84.
63. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Garry RB, Fallingborg J, Hvas CL, Bibby BM, Uldbjerg N, Connell WR, Rosella O, Grosen A, Brown SJ, Kjeldsen J, Wildt S, Svenningsen L, Sparrow MP, Walsh A, Connor SJ, Radford-Smith G, Lawrance IC, Andrews JM, Ellard K, Bell SJ. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):110-9.
64. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011 Jan 1;117(5):1499–506.



65. Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, Yamatani A, Murashima A. Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Aug 1;58(8):1505-1507.
66. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, Østensen M. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):238-245.
67. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec 1;45(3):351–6.
68. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, Ozdogan H, Ugurlu S, Ryan J, Harty L, Riminton S, Headley AP, Roesler J, Blank N, Kuemmerle-Deschner JB, Simon A, Woolf AS, Hawkins PN, Lachmann HJ. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2102-2108.
69. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jul ;5(7):382–90.
70. Palmsten K, Hulugalle A, Bandoli G, Kuo GM, Ansari S, Xu R, Chambers CD. Agreement Between Maternal Report and Medical Records During Pregnancy: Medications for Rheumatoid Arthritis and Asthma. *Paediatr Perinat Epidemiol*.

2018 Jan;32(1):68-77.

71. Østensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1266–9.
72. Rebić N, Sayre EC, Zusman EZ, Amiri N, Baldwin C, De Vera MA. Perinatal use and discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in women with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 18. pii: kez478.
73. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3196-206.
74. Langen E, Chakravarty E, Liaquat M, El-Sayed Y, Druzin M. High Rate of Preterm Birth in Pregnancies Complicated by Rheumatoid Arthritis. *Am J Perinatol*. 2013 Jan 28;31(01):009–14.
75. Eudy AM, McDaniel G, Clowse MEB. Pregnancy in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar 8;37(3):789–94.
76. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, Bermas BL, Daniel G, Solomon DH. Patterns

of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):721–8.

77. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S; Ministry of Health Labour and Welfare Working Group for “Guideline for The Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-bearing Age”. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep 24:1-10.
78. Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Identifying Clinical Factors Associated With Low Disease Activity and Remission of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1297–303.
79. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, Dolhain RJ. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):420-3.
80. Silva MM de J, Nogueira DA, Clapis MJ, Leite EPRC. Anxiety in pregnancy: prevalence and associated factors. *Rev Esc Enferm USP*. 2017 Aug 28;51:e03253.

81. Devkota R, Khan GM, Alam K, Sapkota B, Devkota D. Impacts of counseling on knowledge, attitude and practice of medication use during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec 27;17(1):131.
82. Smedberg J, Bråthen M, Waka MS, Jacobsen AF, Gjerdalen G, Nordeng H. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards—a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Jul 29;72(7):849–57.
83. Henry A, Crowther C. Sources of advice on medication use in pregnancy and reasons for medication uptake and cessation during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 May;40(2):173–5.
84. Chakravarty E, Clowse ME, Pushparajah DS, Mertens S, Gordon C. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ Open*. 2014 Feb 5;4(2):e004081.
85. Birru Talabi M, Clowse MEB, Blalock SJ, Switzer G, Yu L, Chodoff A, Borrero S. Development of ReproKnow, a reproductive knowledge assessment for women with rheumatic diseases. *BMC Rheumatol*. 2019 Oct 21;3:40.
86. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1376–82.

## 8. EKLER

### 8.1. Ek 1. Dosya Tarama Bilgi Değerlendirme Formu

#### DOSYA TARAMA BİLGİ DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta bilgileri	
TC kimlik no	Romatoloji Bilim Dalı Dosya no
Adı soyadı	Tanı tarihi
Doğum tarihi	Telefon numarası
Yaşı	Mesleği / Yaptığı iş
Eğitim Durumu	<input type="checkbox"/> Ev hanımı <input type="checkbox"/> Diğer (lütfen belirtiniz):
<input type="checkbox"/> Okur Yazar Değil <input type="checkbox"/> Okur Yazar <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Yüksekokul <input type="checkbox"/> Üniversite <input type="checkbox"/> Yüksek lisans / doktora	

Gebelik bilgileri	
Çocuk / Çocukların doğum tarihleri	RA tanısı sonrası parite sayısı
Parite sayısı	Gebelikten sonraki içinde
Tanı tarihi – gebelik ilişkisi	Süresi - miktarı
Sigara kullanımı	Süresi - miktarı
Alkol kullanımı	

(Romatoid artrit tanısı sonrası parite sayısı birden fazla ise her çocuk bir olgu olarak numaralandırılmalı ve her çocuk için bir form doldurulmalıdır)

Gebelik var ise aşağıdaki bilgileri doldurunuz.										
Olgu no	Çocuğun doğum tarihi	Anne olma yaşı	Çocuğun doğum haftası		Doğum sonucu				Doğum şekli	
			Term	Preterm	Canlı		Ölü doğum	Düşük	Terminasyon	Normal
					Sağlıklı	Anomali				Sezaryen

Anomali var ise belirtiniz (Majör - Minör ve tam olarak ne olduğu):

#### FORMAL SORULAR

- Hastalığınız hakkında bilginiz var mı?  
(Lütfen 0 ile 5 arasında bir değerlendirme yapınız; "Hastalığım hakkında hemen hiçbir şey bilmiyorum: 0"; "Hastalığımla ilgili oldukça iyi bir bilgiye sahibim:5")  
0 1 2 3 4 5
- Hastalığınızın gebeliğinize etkisi hakkında bilginiz var mıydı?  
(Lütfen 0 ile 5 arasında bir değerlendirme yapınız; "Hastalığımla ilgili oldukça iyi bir bilgiye sahibim:5")  
0 1 2 3 4 5
- İlacın gebeliğinize etkisi hakkında bilginiz var mıydı?  
(Lütfen 0 ile 5 arasında bir değerlendirme yapınız; "İlacın gebeliğe etkisi hakkında oldukça iyi bir bilgiye sahibim:5")  
0 1 2 3 4 5
- Gebelikte ilaç kullandığınız için endişelendiyseniz, endişe düzeyinizi aşağıdaki gibi 0'dan 5'e kadar belirtiniz.  
(0: hiç endişeli değilim, 5: çok fazla endişeliyim)  
0 1 2 3 4 5
- Gebeliğiniz planlı mıydı?  Evet  Hayır
- Gebe olduğunuzu öğrendiğinizde ilaç kullanım durumunuz nasıl değişti?  
 Devam ettim  Bırakmayı düşündüm  Kararsızdım  Bıraktım  Diğer (lütfen belirtiniz):
- İlacınızı gebeliğinizi öğrendikten sonra bıraktıysanız, ne kadar süre sonra ilaç kullanmayı bıraktınız?  
 Hemen  Tedavim bittiğinde  İlaçlarımı bittiğinde  Diğer (lütfen belirtiniz):
- Bıraktıysanız, kimlere sorup veya nerelerden bilgi edinip bıraktınız? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir)  
 Doktor  Eczacı  Diğer sağlık personeli (hemşire, ebe, vb.)  Kullanma talimatı  Yakınlarım  İnternet  Kendi kendime  Diğer: \_\_\_\_\_
- İlacı kullanmaya devam ettiyseniz, bu kararı vermenizde aşağıdakilerden hangisi veya hangileri etkili oldu? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir)  
 İlacın bebeğime zarar vermediğini öğrendim  
 Doktorum / eczacım kullanabileceğimi belirtti  
 Hastalığımla ilgili kötüleşmesini istemiyordum  
 Hastalığımla ilgili kötüleşmesi bebeğimi olumsuz etkileyebilir düşüncesindeyim  
 \_\_\_\_\_ isteği üzerine ilaç kullanmaya devam ediyordum (eş, anne, baba, diğer)  
 Halen bırakmayı düşünüyordum / Yakında bırakacağım  
 Böyle bir şeyi hiç düşünmedim  Böyle bir durumun farkında değilim  
 Halen kararsızdım  Hiçbiri



## 8.2. Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



### Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.033
	PROJE ADI	Romatoid artrit tanılı hastaların gebelikte ilaç kullanımının retrospektif olarak değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŐTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Atıla KARAALP

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 04.01.2019	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.				
	ÜYELER					
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyelięi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR	Araştırıcı
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOęLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŐ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOğAN	Diő Hekimi	M.Ü Diő Hekimlięi Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doę. Dr. Elif KARAKOę AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doę.Dr. Meltem KORAY	Diő Hekimi	İstanbul Üniv. Diő Hekimlięi Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doę. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doę.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	

