

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KONTRASEPSİYON
YÖNTEMLERİ VE GEBELİK SONUÇLARI**

Dr. Seda KILIÇ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2016**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KONTRASEPSİYON
YÖNTEMLERİ VE GEBELİK SONUÇLARI**

Dr. Seda KILIÇ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Seda KILIÇ'a ait "Romatizmal Hastalıklarda Kontrasepsiyon Yöntemleri ve Gebelik Sonuçları"adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Timuçin KAŞIFOĞLU İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bana yol gösteren, yetişmemde desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat ÜNALACAK ve Doç. Dr. Uğur BİLGE' ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU' na teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi birikimlerini ve vaktini esirgemeyen Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Prof. Dr. Timuçin KAŞIFOĞLU' na teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Kılıç, S. Romatizmal Kontrasepsiyon Yöntemleri ve Gebelik Sonuçları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Sistemik inflamatuvar hastalıklar doğurganlık çağında kadın hastalarda sık görülmektedir. Bu yüzden romatolojik hastalığı olan kadın hastaların kullandığı ilaçların doğurganlık potansiyeline etkisi, olası bir gebelikte kullanılabilirliği ve hastalığın gebelik üzerine etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçların bir çoğu teratojenik olduğu için, gebelik planlamayan hastalarda etkin bir kontrasepsiyon yöntemine başvurmak gerekmektedir. Gebelik planlayan hastalarda ilaç kullanımı planlanırken ise bu ilaçların teratojenite potansiyeli, oluşum halindeki fetal organlara etkisi, fetal büyümeye etkisi, yenidoğana etkisi ve çocuktaki uzun vadeli etkileri göz önüne alınmalıdır. Örneğin ankilozan spondilit (AS) gibi omurga ağrısı ile seyreden bir hastalık nedeniyle gebelikte sürekli non steroid anti inflamatuvar ilaç'ların (NSAİİ) kullanımı söz konusu olabilir. 32 haftadan sonra NSAİİ'lere (selektifler dahil) devam edilmesi fetüste duktus arteriosusun (d.arteriosus) daralmasına hatta erken kapanmasına ve renal bozukluklara yol açabileceği ve yenidoğanda pulmoner hipertansiyona neden olması gibi komplikasyonları olabileceği unutulmamalıdır. Kortikosteroidler (KS) ile kontrol altında tutulamayan romatoid artrit (RA) hastasında gebelik planı mevcutsa hastalığı modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD) ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Leflunomid (LEF) ve metotreksat (MTX) gebelikte kontrendikedir. Gebelikte düşük doz kortikosteroide ilave olarak ilk önerilecek ilaçlar sulfasalazin (SSZ) (folik asit ile birlikte), antimalaryal ilaçlar ve intramusküler altındır. İkinci grupta azatiyoprin (AZA) ve siklosporin (CYC) sayılabilir. Çok gerekli durumlarda kurtarıcı olarak anti tümör nekrosis faktör (anti-TNF) tedaviler uygulanabilir. Renal tutulum hikayesi bulunan CYC, AZA ve KS kullanmış halen normal renal fonksiyonlara sahip bir sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası hamile kalmak istediğinde tedavi seçeneklerimiz sınırlıdır. Gerekli ise antimalaryal ilaçlar ve AZA hamilelikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatolojik hastalıklar, kontrasepsiyon yöntemleri, gebelik

ABSTRACT

Kilic, S. Rheumatological Contraception Methods and Pregnancy Outcomes.

Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Speciality Thesis, 2016.

Systemic inflammatory diseases are commonly seen in women of childbearing age. For this reason, in female patients with rheumatological disease, used drugs' effect on pregnancy potential, availability in a likely pregnancy and effect of disease on pregnancy should be considered. In patients who aren't planning on becoming pregnant, taking teratogenic medications like most of the drugs used in rheumatological diseases require effective contraception to prevent pregnancy. When discussing drug use in patients planning pregnancy, teratogenic potential of drugs, their effects on fetal organs, fetal growth and newborn, and long term effects to child should be considered. For instance continuous Non-Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAID) use in pregnancy could be in question for a disease with spine pain like Ankylosing Spondylitis. It should be remembered that continuing NSAIDs (including selectives) after 32nd week, can cause complications as contraction and even early closure of ductus arteriosus, renal problems and pulmonary hipertension in fetus. The disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are often used after treatment with corticosteroids has failed in Rheumatological Arthritis patients who are planning on pregnancy. Leflunomide and methotrexate are contraindicated in pregnancy. In addition to low dose corticosteroid, primarily recommended drugs in pregnancy are sulfasalazine (with folic acid), antimalarial medication and intramuscular gold. Azathioprine and cyclosporine can be counted as secondary group. In most needed situations anti-TNF treatments can be applied as life saving. Treatment choices in pregnancy planning SLE patient with renal involvement story, cyclophosphamide, azathioprine and corticosteroid use and currently with normal renal function are limited. If necessary antimalarial drugs and azathioprine can be used in pregnancy.

Key Words: Rheumatological diseases, contraception methods, pregnancy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kontraseptif Yöntemler	3
2.1.1. Doğal Yöntemler	5
2.1.2. Bariyer Yöntemleri Ve Spermidler	6
2.1.3. Rahim İçi Araçlar	7
2.1.4. Hormonal Kontraseptifler	9
2.1.5. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)	11
2.1.6. Erkeklerle Uygulanan Hormonlar	13
2.1.7 sterilizasyon	13
2.1.8. Tüp Ligasyonu	14
2.1.9. Kontraseptif Aşılar	14
2.1.10. Transdermal Yamalar	15
2.1.11. Kombine Vajinal Halka	15
2.1.12. Acil Oral Kontraseptif Haplar	15
2.2. Gebelikte Romatizmal Hastalıklar	16
2.2.1. SLE	17
2.2.2. SLE ve Kontrasepsiyon	17
2.2.3. Gebelikte SLE Tedavisi	18
2.2.4. Anti Fosfolipid Sendrom	19
2.2.5. Romatoid Artrit	20

	Sayfa
2.2.6. TNF-Alfa Blokerleri	22
2.2.7. Sjögren Sendromu	23
2.2.8. Spondiloartropatiler	23
2.2.9. Vaskülitler ve Gebelik	23
2.2.10. Sistemik Skleroz ve Gebelik	24
2.2.11. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Gebelik	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Evren	26
3.2. Çalışma Alanının Tanıtılması	26
3.3. Örneklem	26
3.4. Çalışma Gereçleri	26
3.5. Modifiye Morisky Skorlaması	26
3.6. Araştırmanın Aşamaları	27
3.7. Uygulama	27
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	
EK 1: Veri Toplama Formu	
EK 2: Modifiye Morisky Skorlaması	
EK 3: Bilgilendirilmiş Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan Spondilit
AAA	Ailesel akdeniz ateşi
Anti-TNF	Anti tümör nekrosis faktör
AZA	Azatioprin
AFAS	Antifosfolipid sendrom
BH	Behçet hastası
CYBH	Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
CYC	Siklosporin
CSS	Churg-strauss
D.arteriozus	Ductus Arteriosus
DMARD	Hastalığı-modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
DVT	Derin ven trombozu
DMPA	Depo-Provera
FSH	Foliküler stimulan hormon
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HCG	Human koryonik gonadotropin
HCQ	Hidroksiklorokin
IUGR	İntrauterin gelişme geriliği
İVİG	İntravenöz immunoglobulin
KS	Kortikosteroid
KOK	Kombine oral kontraseptif
LH	Luteinizan Hormon
LEF	Leflunamid
MMF	Mikofenolat mofetil
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
PID	Pelvik inflamatuvar hastalık
PE	Pulmoner Emboli
RA	Romatoid Artrit

RİA	Rahim İçi Araç
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSZ	Sulfasalazin
SpA	Spondiloartropati
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
Th-1	Hücrel immün yanıt
Th-2	Hümorale immün yanıt
TA	Takayasu arteriti
TE	Testosteron Enantat
VTE	Venöz tromboembolizm
WG	Wegener granülamatozu
6-MP	6-merkaptoprin

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Hormon İçermeyen Kontraseptif Yöntemler	4
2.2. Hormon İçeren Kontraseptif Yöntem	4
4.1. Hastaların Tanı Dağılımları	29
4.2. Hastaların Kullandıkları Kontrasepsiyon Yöntemleri	30
4.3. Tanılara Göre Kontrasepsiyon Yöntemleri	30
4.4. Kontrasepsiyon Bilgilendirme	31
4.5. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	32
4.6. İlaçlar Ve Birinci Gebelik Sonuçları	33
4.7. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Haftası	34
4.8. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Doğum Ağırlığı	35
4.9. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	36
4.10. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Sonuçları	36
4.11. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Haftaları	37
4.12. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Doğum Ağırlığı	37
4.13. Üçüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar	38
4.14. Üçüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Sonuçları	38
4.15. Üçüncü Gebelikte İlaç Kullanımı Ve Gebelik Haftaları	39
4.16. Üçüncü Gebelikte İlaç Kullanımı Ve Doğum Ağırlığı	39
4.17. Dördüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar	40
4.20. Modifiye Morisky Skorlaması Ve Tanı İlişkisi	41
4.21. Anomaliler	42

1. GİRİŞ

Sistemik inflamatuvar hastalıklar doğurganlık çağında kadın hastalarda sık görülür. Bu yüzden romatolojik hastalığı olan kadın hastaların kullandığı ilaçların doğurganlık potansiyeline etkisini, olası bir gebelikte kullanılabilirliğini ve hastalığın gebelik üzerine etkilerini göz önünde bulundurmak gereklidir. Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçların bir çoğu teratojeniktir, bu yüzden gebelik planlamayan hastalarda etkin bir kontrasepsiyon yöntemine başvurmak gerekmektedir. Gebelik planı olan hastalarda ise fetüse zararlı etkisi en az olan ilaç seçimi gerekmektedir.

Ülkemizde kontraseptif yöntem kullanımı ile ilgili en önemli kaynak Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verileridir. Türkiye’de her beş yılda bir yapılan TNSA verilerine göre 1978’de %50.3 olan gebeliği önleyici yöntem kullanma oranı 2013’de %74’e çıkmıştır. TNSA 2013 verilerine göre evli her dört kadından birinin (%26) kullandığı geri çekme yöntemi, gebeliği önleyici yöntemler arasında kullanımı en yaygın olan yöntemdir. Evli kadınlar tarafından en çok kullanılan modern yöntem ise rahim içi araç (RİA)’dır (%17). RİA’dan sonra kullanılan en yaygın olan yöntem erkek kondomudur (%16). Tüp ligasyonu kullanımı %9, hap kullanımı ise %5’tir (1).

Ülkemiz verilerine bakılacak olursa kadınlarımıza istedikleri sayıda çocuk sahibi olabilmeleri, istemedikleri gebeliklere maruz kalmamaları ve buna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını düşürebilmek için kontrasepsiyon konusundaki bilincin genel olarak yükseltilmesi gerektiği görülmektedir. Kadının kendi yaşantısına uygun yani ergenlik, doğum öncesi ve doğum sonrası, düşük sonrası, perimenopozal dönemin özelliklerine uygun yöntemi kullanabilmesi sağlanmalıdır (2).

Çalışmamızda amacımız, romatolojik bir hastalık tanısı almış kadın hastaların kullandıkları ilaçların ve tercih ettikleri kontraseptif yöntemlerin fetüs üzerine olası etkilerini araştırmaktır. Kullandıkları kontraseptif yöntemler ve gebelik öyküleri sorgulanarak geçmişte gebelik geçiren kadınların gebelikte hangi ilaçları, ne dozda

kullandıkları kaydedilip, bu ilaçların gebelik sonlanımı ve fetüs üzerine olası etkilerini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sistemik inflamatuvar hastalıklar doğurganlık çağında kadın hastalarda sık görülür. Bu yüzden romatolojik hastalığı olan kadın hastaların kullandığı ilaçların doğurganlık potansiyeline etkisini, olası bir gebelikte kullanılabilirliğini ve hastalığın gebelik üzerine etkilerini göz önünde bulundurmak gereklidir. Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçların bir çoğu teratojeniktir, bu yüzden gebelik planlamayan hastalarda etkin bir kontrasepsiyon yöntemine başvurmak gerekmektedir. Gebelik planı olan hastalarda ise fetüse zararlı etkisi en az olan ilaç seçimi gerekmektedir.

Ülkemizde kontraseptif yöntem kullanımı ile ilgili en önemli kaynak Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verileridir. Türkiye’de her beş yılda bir yapılan TNSA verilerine göre 1978’de %50.3 olan gebeliği önleyici yöntem kullanma oranı 2013’de %74’e çıkmıştır. TNSA 2013 verilerine göre evli her dört kadından birinin (%26) kullandığı geri çekme yöntemi, gebeliği önleyici yöntemler arasında kullanımı en yaygın olan yöntemdir. Evli kadınlar tarafından en çok kullanılan modern yöntem ise rahim içi araç (RİA)’dır (%17). RİA’dan sonra kullanılan en yaygın olan yöntem erkek kondomudur (%16). Tüp ligasyonu kullanımı %9, hap kullanımı ise %5’tir (1).

Ülkemiz verilerine bakılacak olursa kadınlarımıza istedikleri sayıda çocuk sahibi olabilmeleri, istemedikleri gebeliklere maruz kalmamaları ve buna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını düşürebilmek için kontrasepsiyon konusundaki bilincin genel olarak yükseltilmesi gerektiği görülmektedir. Kadının kendi yaşantısına uygun yani ergenlik, doğum öncesi ve doğum sonrası, düşük sonrası, perimenopozal dönemin özelliklerine uygun yöntemi kullanabilmesi sağlanmalıdır (2).

2.1. Kontraseptif Yöntemler

Kontraseptif yöntemler Tablo1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Hormon İçermeyen Kontraseptif yöntemler

I.HORMON İÇERMEYEN YÖNTEMLER
A) Doğal Yöntemler
a) Koitus interruptus (geri çekme)
b) Ovulasyon ve takvim metodları
c) Laktasyonel amenore
B) Bariyer Yöntemleri ve Spermisidler
a) Erkek kondomu
b) Kadın kondomu
c) Diyafram
d) Servikal başlık
e) Spermisitler
C) Rahim İçi Araçlar (RİA)
a) Progesteronlu RİA (hormonal)
b) Levonorgestrelli RİA (hormonal)
c) Bakırlı RİA

Tablo 2.2. Hormon İçeren Kontraseptif Yöntemler

II.HORMONLU YÖNTEMLER
A) Sadece Progesteron İçerenler
a) Mini haplar
b) Deri altı implantları
c) Enjeksiyonlar
B) Kombine Oral Kontraseptifler
C) Erkeklere Uygulanan Hormonlar
III. STERİLİZASYON
A) Vazektomi
B) Tp Ligasyonu
IV.KONTRASEPTİF AŞILAR

2.1.1. Doğal Yöntemler

Koitus interruptus (Geri Çekme)

Cinsel ilişki sırasında penisin, ejakülatın gelmesinden önce vajinadan çıkarılarak semenin vajina dışına boşaltılmasıdır. Bu yöntemin herhangi bir maliyeti yoktur ve en önemli avantajı her an uygulanabilir olmasıdır. Başarısızlık oranı yüksek bir yöntemdir (3). TNSA 2013 verilerine bakıldığında geri çekme (koitus interruptus) yöntemi kullanım oranı evli kadınlarda %26'dır ve en sık kullanılan yöntemdir (1).

Takvim yöntemi

Periyodik olarak ilişkiden uzak durmak, fertil günlerde ilişkiden kaçınılarak uygulanmaktadır. Başarısızlık oranı %20'dir. Menstrual düzensizliği olmayan kadınlarda kullanmak daha uygundur. Laktasyonda olanlar veya menopoza yaklaşanlarda olduğu gibi düzensiz menstrual siklusları olan kadınlarda tek başına takvim yöntemi kullanılması başarısızlık oranını artırır (3).

Laktasyonel Amenore Yöntemi (LAM)

Emzirmenin fizyolojik etkisine dayanan bir yöntemdir. Gebelikten sonra normal infertilite zamanına dayanır. Eğer kadın bebeğini sadece anne sütüyle besliyorsa ortalama infertilite süresi 14 aydır (3). Emzirmenin bir yöntem olarak etkili bir şekilde kullanımında; bebek sadece anne sütü ile tam veya tama yakın beslenmelidir. Ayrıca, bebeğin 6 aydan küçük olması ve annenin adetlerinin başlamamış olması gerekir. LAM'ın, doğumdan sonra hemen etkili olması, cinsel ilişkiyi etkilememesi, ücretsiz olması, anne ve bebek sağlığına yararları, post-partum kanamayı azaltması, emzirmeyi desteklemesi ve yan etkisinin olmaması gibi avantajlarının yanı sıra; etkili olduğu sürenin 6 ayla sınırlı olması, uygulamada özellikle çalışan anneler için zorlukları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruyuculuğunun olmaması, anne sütü ile HIV ve hepatit geçebilmesi gibi

dezavantajları da mevcuttur. Türkiye'de emzirmenin yaygın olarak kullanılmasına karşın, LAM'ın bir kontraseptif yöntem olarak kullanımını %0.6'dır (4).

2.1.1. Bariyer Yöntemleri Ve Spermisidler

Erkek Kondomu

Kondom kullanımının birçok avantajı vardır; ucuzdur, kullanımları kolaydır ve reçetesiz satın alınabilir. Kullanılan kondomların çoğu lateksten veya poliüretandan üretilmektedir. Çiftlerin kondomları doğru ve sürekli kullanma oranları değiştiği için başarısızlık oranları da değişmektedir. Birinci yılın sonunda istenmeyen gebelik oranları, kusursuz kullanımda % 3'ten tipik kullanımda %14'e çıkar (5). Kondomun hem bulaşıcı hastalık, hem de gebeliğin önlenmesindeki etkinliğini azaltan en önemli faktör kondom yırtılmasıdır. Yırtılmayı önlemek için raf ömrünü tamamlamış, pudralanmış veya güneşte bırakılmış kondomlar kullanılmamalıdır. Kondomlar kullanım öncesi tıbbi değerlendirme gerektirmemektedir. Ciddi servikal displazi ve invaziv serviks kanseri riskinde %60-80 azalma sağlar. Rahim içi araç (RİA) veya hormonal kontrasepsiyon kullanıldığı halde cinsel yolla bulaşan hastalık geçişi riski taşıyan her ilişkide kondom kullanılmalıdır (3). TNSA 2013 verilerine göre ülkemizde erkek kondomu kullanımını %16'dır (1).

Kadın Kondomu

Kadın kondomu uçlarında bükülebilir poliüretan halkası olan yumuşak ve gevşek bir kılıftır. Bir halka vajinaya sokularak servikse bitişik yerleştirilir. Diğer halka vajinanın dışında perinede durur. Sperm kondom içinde kalır. Kılıfın iç yüzeyi silikon bazlı bir kayganlaştırıcı ile kaplıdır (5). İlişkiden 8 saat önce yerleştirilir. CYBH bulaşma riskini %97 azaltır (3).

Diyafram

Bükülebilir kenarları olan kubbe şeklinde lastik bir kılıftır. Koitustan önce bir spermisid ile birlikte vajinaya yerleştirilir. Yerleştirildiğinde 6 saat süreyle koruma sağlar (5).

Servikal Başlık

Hasta uyumu düşük gebelik riski yüksek bir yöntemdir. Bu yöntemi tercih eden kadınlara 24 ile 32 mm çapındaki başlıklardan en uygun olanı seçilmelidir. Yerleştirildikten sonra vajene spermisit uygulanır ve uygulandıktan sonra en fazla 48 saat yerinde kalabilir. Kontrasepsiyon etkinliğini azaltan en önemli sebep ilişki sırasında başlığın kaymasıdır (3).

Spermisidler

Bariyer yöntemlerin ayrılmaz bir parçasıdır. Jel, köpük, krem, film, supozituar ve tablet gibi çeşitli şekillerde kullanılır. CYBH'a karşı %25 koruma sağlar (5).

2.1.3. Rahim İçi Araçlar

Rahim içi araçlar ülkemizde geri çekme yönteminden sonra en sık kullanılan aile planlaması yöntemidir ve evli kadınların % 23'ü tarafından tercih edilmektedir. RİA'lar uterusu yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak inflamatuvar bir yanıtı neden olur; bu da prostaglandin salınımına yol açar. Bu salınım ise uterus etkinliğini, tubal motiliteyi etkiler ve spermeler üzerine toksik bir etki oluşturur (6).

Günümüzde en çok tercih edilen RİA' lar progesteronlu, levonorgestrelli ve bakırlı olanlardır.

Bakırlı RİA'lar, öncelikle intrauterin ortamı değiştirerek kontraseptif etki sağlarlar. RİA hem yabancı cisim olduğu için, hem de saldığı bakır aracılığıyla inflamatuvar reaksiyon oluşturur. Bu inflamatuvar değişiklikler hem direkt spermid etki oluşturur, hem de spermatozoaların lökositler tarafından fagositozunu sağlar (3). Bakırlı RİA'lar 10 yıl boyunca yüksek etkinlikte kullanılabilir (3). RİA takılma zamanı interval uygulamada siklusun ilk 7 günü, postabortal uygulamada ise birinci trimestr düşüklerinden hemen sonradır.

Levonorgestrel içeren RİA adet ilk 7 günü takılır. Günde 20 mcg levonorgestrel salgılar. Servikal mukusu kalınlaştırıp geçirgenliği azaltır. Endometriyumda proliferasyonu baskılar, yüzeysel damarlarda fragiliteye sebep olur ve implantasyon engellenir. Ayrıca sperm için zararlı bir ortam hazırlanır, motilite ve kapasitasyon inhibe olur, fertilizasyon önlenir. Maliyet yüksektir ancak etkinlik yaklaşık 5 yıldır.

Endikasyonları hormonal kontrasepsiyonun kontrendike olduğu durumlar, laktasyon, acil postkoital kontrasepsiyon ve koitustan bağımsız yöntem istenmesidir (7). Hasta uyumu gerektirmemesi, uzun süreli ve sterilizasyon yöntemlerine yakın etkinliği, laktasyonel dönemde kullanılabilmesi ve fertilitenin geri dönmesi olumlu yönleridir (7). Uygulama için sağlık personeli gerektirmesi, adet düzensizliği yapabilmesi ve CYBH bulaşma riskinin yüksek olması da olumsuz yönleridir (7). Ektopik gebelik görölme insidansı kontraseptif metod kullanmayanlara göre daha düşüktür ancak RİA kullanılırken gebelik gelişirse ektopik olma ihtimali daha yüksektir ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) gelişme oranı normal popülasyondan farklı değildir (7). RIA, gebelik, uterin anomali, akut PID, postpartum endometrit, postabortal sepsis, nedeni bilinmeyen vajinal kanama, servikal yada uterin malignite şüphesi ve hipersensitivitesi olanlarda kullanılmamalıdır (7).

2.1.4. Hormonal Kontraseptifler

Sadece Progesteron İçeren Hormonal Kontraseptifler

Bu ilaçlar doz ile ilişkili ovulasyon inhibisyonu yapar. Ayrıca endometriyumun nidasyon için uygunsuz hale getirilmesi, tubal motilite ve silial aktivitenin azaltılması, servikal mukusun kalınlaşması etkisi de vardır (8).

Östrojen içeren preparatların kontrendike olduğu durumlarda, östrojenin yol açtığı yan etkilerden kaçınmak için, laktasyonel dönemde, menarş ve menopozda tercih edilmektedir (9).

Mini Haplar

Yalnızca Progestin İçeren Mini Haplar

Sürekli kullanım gerektiren haplardır. Özellikle emziren kadınlarda ve östrojene kontrendikasyonları olanlarda kullanılmalıdır. İki değişik formül vardır: norgestrel içerenler ve noretindron içerenler (10). Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) aksine östrojen içermezler ve içerdikleri sentetik progesteron miktarı KOK'lardan düşüktür. Minihapların kullanım oranları farklı olmakla birlikte genelde KOK'lardan düşük oranda kullanılmaktadırlar (12). Minihaplar östrojen kullanamayan kadınlar için uygun bir seçenektir (13). Yüksek derecede etkilidir, kusursuz kullanımda 0.3 olan başarısızlık oranı tipik kullanımda %8-9 olarak görülmüştür. Etkinlikleri KOK'lere benzer düzeydedir, ancak günün aynı saatinde düzenli kullanım çok önemlidir, saat gecikmelerinde etkinlikleri azalır (14). Östrojen içeren oral kontraseptiflere kıyasla kanama düzensizliği özellikle ilk aylarda daha sık görülür (13).

Minihaplar sağlıklı ve korunmak isteyen kadınlarda endikedir. Emziren anneler (6. haftadan sonra), hipertansiyonu olanlar, KOK'lerle östrojenik yan

etkilerden yakınanlar (migren, bulantı, memelerde hassasiyet), bazı durumlarda 35 yaş üzerinde olan sigara içen kadınlar minihap kullanmak için uygundur (11).

Düşük dozlu minihaplar ovülasyonu siklusların yaklaşık %50'sinde inhibe ederler, temel etki mekanizmaları servikal mukusun kalınlaşmasıyla sperm canlılığının ve geçişinin engellenmesidir. İçerdiği progesteronun özelliğine bağlı olarak bazı minihaplar ise ovülasyonu siklusların %97-99'unda inhibe ederler. Tüm minihapların servikal mukus üzerindeki etkileri ise aynıdır. Minihapların tuba motilitesini de etkiledikleri ileri sürülmüştür (12).

Mini haplar gebelik, meme kanserinde mutlak olarak kullanılmamalıdır. Aktif viral hepatit, karaciğer tümörleri, ciddi siroz, akut derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE), antifosfolipid antikor pozitifliğinde de kullanımından kaçınılmalıdır (15).

Deri Altı İmplantları (NORPLANT^R)

Norplant, altı adet esnek, her bir 3.4 cm uzunluk 2.4 mm çapında ve ortalama 36 mg levonorgestrol içeren silastik kapsüllerden oluşur. Beş yıl süreyle koruma sağlayan etkili, uzun süreli ve geri dönüşümlü bir kontraseptiftir. Bu özellikleri ile cerrahi sterilizasyona alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir. Deri altı implantları ovulasyonu süprese eder, servikal mukusu kalınlaştırarak, spermelerin geçişini engeller ve endometriumu incelterek tüm bu etkilerin kombinasyonu ile gebeliği çok etkili olarak önler.

Deri altına yerleştirilen silastik kapsüllerden, düşük düzeyde ancak sürekli salınan levonorgestrol beş yıl süreyle çok etkili bir kontrasepsiyon sağlar. Beş yıllık sürede Norplant için yıllık ortalama gebelik hızı %1'den daha azdır.

Kapsüller 5 yılın sonunda küçük bir cerrahi müdahale ile çıkarılır. Kapsüllerin çıkarılmasından sonra siklusta fertilitate hemen döner.

Enjeksiyonlar

Enjektabl uzun etkili kontrasepsiyon, cerrahi sterilizasyon kadar etkili, güvenilir ve geri dönülebilen bir koruma sağlar. Depo-Provera (DMPA) her enjeksiyonda 150 mg medroksiprogesteron asetat içeren, 3 ayda bir uygulanan ve sadece progesterone içeren bir formüldür. Derin intramüsküler enjeksiyon olarak gluteus veya deltoid kasına uygulanır. Kendi kendine uygulanabilirliği enjektabl kontrasepsiyona ulaşmayı kolaylaştırır. DMPA, 35 yaş üzerinde sigara içen ve arteriyel veya venöz tromboembolik riski artmış kadınlarda da güvenle kullanılır (10). Bu preparatların %14.6 oranında amenoreye sebep olması, kilo artışı yapması, infertilite geri dönüş süresinin yaklaşık 5 ay olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ancak kırılma kanama sıklığının seyrekliği de avantajıdır (16).

2.1.5. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Kombine oral kontraseptifler, hem östrojen hem de progesteron içeren oral kontraseptiflere verilen isimdir ve ilk kez 1960'lı yıllarda üretilmiştir.

Adetin ilk 5 günü içinde kullanıma başlanan KOK'ların, 21 gün kullanılıp 7 gün ara verilen, 24 gün kullanılıp 4 gün ara verilen değişik kullanım rejimleri bulunmaktadır. Aktif hormon içeren hapların alınmadığı bu dönemde çekilme kanaması gerçekleşir ve bu şekilde siklik kanamalar sağlanır (17). Oral kontraseptifler östrojen olarak genellikle etinil östradiol veya östradiol valerat içerirler. KOK'lar farklı etkinlik ve etki spektrumlarına sahip farklı sentetik progesteronları, değişik dozlarda içerirler. Sentetik progesteronlar östrojenik, anti-östrojenik ve anti-androjenik etkiler oluşturabilirler. Sentetik progesteronlar kimyasal yapılarına göre estran (noretindron, etinodiol diasetat), gonan (levonorgestrel, desogestrel, norgestimat), pregnan (medroksiprogesteron asetat) olarak sınıflandırılabilirler (18).

Kombine oral kontraseptiflerin etki mekanizması

KOK'lar primer olarak gonadotropin salınımını baskırlar; böylece folikül olgunlaşması, preovulatar luteinizan hormon artışı ve ovülasyon engellenir. Ek olarak sentetik servikal mukusu, tubuler fonksiyonu ve endometriyumu da etkilerler (19). Servikal mukusun vizközleşmesiyle sperm transportunu bloke eder, fallop kanallarının sekresyon ve peristaltizmini etkileyerek ovum ve sperm transportunu güçleştirir ve endometriyal atrofi ile implantasyonu engellerler.

Sağlıklı olan ve kontrasepsiyon isteyen tüm kadınlar (nullipar veya multipar), menarştan menopoza dek her yaşta kombine oral kontraseptifleri kullanabilirler. Bu yöntemle KOK'ların kontrasepsiyon dışı yararlarıyla ek avantaj sağlanabilir. Cinsel ilişkiyle bulaşan hastalık riski taşıyan kadınların ek olarak kondom kullanmaları önerilir (20).

Postpartum dönem: Emzirenlerde 6 hafta, emzirmeyenlerde 3 hafta, 35 yaş üzerinde günde en az 15 adet sigara içilmesi, hipertansiyon (≥ 160 mmHg sistolik veya ≥ 100 mmHg diyastolik), venöz tromboembolizm (VTE), PE öyküsü, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü, komplike valvüler kalp hastalığı (pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, subakut bakteriyel endokardit öyküsü, auralı migren (yaşa bakılmaksızın), aktif meme kanseri, retinopati, nefropati, nöropatiyle seyreden diyabet, 20 yıldan fazla devam eden diyabet, ağır siroz, karaciğer tümörü (adenom veya hepatom), uzun süren hareketsizliğe neden olacak büyük cerrahi işlemler trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, Protein S, C ve antitrombin yetersizliği), viral hepatit, arteriyel kalp hastalığı için çoklu risklerin bir arada olması (diyabet, obezite, hipertansiyon, sigara içimi, ileri yaş gibi), antifosfolipid antikör pozitifliğinde mutlak olarak kullanılmamalıdır (21,22,23).

35 yaş üzerinde günde 15'ten az sigara içenlerde, hipertansiyon öyküsü olanlarda kan basıncı ölçümlerinin yapılamadığı kişilerde, kontrol altında hipertansiyonu olanlarda, hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diyastolik 90-99

mmHg), 35 yaş üzerinde aurasız migren, semptomatik safra kesesi hastalığı, hafif siroz, KOK ile ilişkili kolestaz öyküsü, KOK metabolizmasıyla etkileşebilecek ilaç (antikonvülzanlar, bazı antibiyotikler) kullanımı olanlarda, birinci derece akrabada 45 yaşından önce gelişen VTE öyküsü bulunanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.21 (23).

KOK'lar bırakıldıktan sonra doğurganlık olumsuz olarak etkilenmez. Bırakıldıktan sonraki gebelik oranları 6 ay içinde %83, 1 yıl içinde %94 olarak saptanmıştır. Bu oranlar bariyer metoduna benzerdir (24).

2.1.6. Erkeklerle Uygulanan Hormonlar

Haftalık 200 mg intramuskuler testosteron enantat (TE) uygulanarak yapılan erkeklerin %70'inde altı aylık uygulama sonunda azospermi elde edilmiştir. Sık enjeksiyonun uygulamayı güçleştirmesinden dolayı hazırlanan 200 mg'lık peletlerin dört tanesinin lokal anestezi altında alt abdominal duvara subkütan olarak yerleştirilmesi de 5 ay süren etkin bir kontrasepsiyon sağlamaktadır.

Çeşitli testostere ve progesterone kombinasyonları da kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar daha çabuk azospermi sağlanmasına olanak sağlar (25).

2.1.7. Sterilizasyon

Vazektomi

Vazektomi lokal anestezi altında vas deferensin bir kısmının çıkarılmasını kapsar. Kadın sterilizasyonundan daha kolay ve daha düşük gebelik oranına sahiptir ve ucuz bir yöntemdir. Ülkemizde erkeklerin binde biri tarafından tercih edilmektedir. İşlem sonrasında psikolojik veya cinsel fonksiyonlar etkilenmez. Vazektomi sonrası üç yıl içinde geri dönüşüm işlemi uygulanırsa %70-80 oranında gebelik elde edilebilir (26).

2.1.8. Tüp Ligasyonu

Tüp ligasyonu, tuba uterinaların bağlanması veya eksizyonu ile spermlerin oosite ulaşmasının engellenmesini sağlar. Herhangi bir abdominal operasyon uygulanacak kadınlarda histerektomi yapılmayacaksa ve ailelerini tamamlamışlarsa tüp ligasyonu önerilebilir.

Tüp ligasyonu için sezeryan doğum yapanlarda intraoperative, vajinal doğum yapmış olanlarda ise postpartum ilk 72 saat içinde tüp ligasyonu uygulanabilir. İlk 72 saat içinde tüp ligasyonu uygulanmamışsa postpartum 6. haftada, uterus involsüyonu tamamlanınca tüp ligasyonu uygulanabilir.

Tüp ligasyonu sonrasında gebelik isteyen kadınlara geri dönüşüm için mikrocerrahi uygulanabilir (27).

2.1.9. Kontraseptif Aşılar

Kontraseptif amaçlı aşı geliştirme çalışmalarda kullanılan moleküller gamet üretimini (GnRH, FSH, LH), gamet fonksiyonunu (zona pellisuda proteinleri ve sperm antijenleri) hedef almaktadır (28). Gamet üretimini hedefleyen aşılarından GnRH'ya karşı geliştirilenler seks steroidlerinde azalmaya ve bu nedenle libido ile sekonder seks karakterlerinde bozukluğa yol açtıklarından terk edilmiştir. Gamet fonksiyonunu hedefleyen aşıların en önemli hedeflerinden biri memeli oositleri ve implante olmamış embriyonun hücre dışı matriksini oluşturan zona pellisudadır. Gametin üretimini hedefleyen aşılarından en önemlisi human corionic gonadotropinin (hCG) beta alt ünitesini hedefleyenlerdir. Her kadında antikor oluşturmaz. Antikor oluşturabilmek üç ay sürmektedir. Aşının immünitesinin arttırma çalışmaları yanı sıra faz III çalışmaları devam etmektedir (3).

2.1.10. Transdermal Yamalar

Transdermal yamalar, periferik dolaşıma günde 150 mg norelgestromin ve 20 mcg etinil estradiol salınmasını sağlar. Tedavi şekli her siklus için 7'şer günlük 3

yama (21 gün) ve çekilme kanamasının oluşabilmesi için 1 haftalık aradan oluşur. Yamalar vücutta 4 bölgeden birine uygulanabilir. Bunlar karın, kalça, üst kol dış yüzeyi veya gövdedir (Meme hariç).

Kırılma kanaması, lekelenme ve meme gerginliği KOK'lara göre ilk 2 ayda daha fazla görülür ancak sonraki sikluslarda bu oranlar hemen hemen aynıdır. Kadınların %2-3'ünde yamaya bağlı reaksiyonlara rastlanır (29).

2.1.11. Kombine Vajinal Halka

Vajene yerleştirilen vajinal halkalar, her gün 120 mcg etonorgestrel ve 15 mcg etinil estradiol salgılar (30). Etkinliği %98-99'dur. Kadın vajinal halkayı kendisi yerleştirir, 3 hafta kullanır ve sonra çıkartarak atar. Çekilme kanamasının görüleceği 1 haftalık aradan sonra yeni bir halka yerleştirilir. Seyrek olarak vajinal halka iyi yerleştirilemediğinde tampon çıkartırken, dışkılama sırasında, ıkınırken veya kabızlık durumunda vajinadan dışarı çıkabilir (31). Üç saatten fazla çıkartıldığında ovulasyon kaçağı oluşabilir.

Kontrendikasyonları KOK ile aynıdır. Vajinal halka irritasyonu olan kadınlarda veya vajinal stenoz, servikal prolapses, sistosel, veya rektosel gibi halkanın atılma olasılığı yüksek olan durumlarda kullanılmamalıdır (32).

2.1.12. Acil Oral Kontraseptif Haplar

Acil oral kontrasepsiyon korunmasız ya da kontrasepsiyonun başarısız olduğu bir cinsel ilişkiden sonra, gebelik başlamadan uygulanan kontrasepsiyon yöntemidir. KOK'lar veya minihapların yüksek dozla uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir. Ayrıca acil kontrasepsiyon için geliştirilmiş preparatlar da bulunmaktadır. Son 30 yıl içerisinde yapılan çalışmalar ışığında acil kontrasepsiyonun istenmeyen gebeliğin engellenmesi için ikinci bir şans tanıyan, etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (33,34). Acil hormonal kontrasepsiyon 1977 yılında Albert Yuzpe tarafından tarif edilmiştir. Yuzpe rejimi 50 mcg etinil estradiol + 500 mcg

levonorgestrel içeren iki hapın korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde 12 saat ara ile iki kez alınması şeklindedir. KOK'lar bu verilen dozlar ayarlanacak şekilde (örneğin 30 mcg etinil estradiol içeren haptan 4 adet kullanım gibi) acil kontrasepsiyonda kullanılabilir (35). Genelde kullanılan protokoller; tek doz 1.5 mg levonorgestrel, 12 saat arayla kullanan 0.75 mg'lık 2 doz levonorgestrel, 12 saat arayla kullanan 2 doz 100 mcg etinil östradiol ve 0.5 mg levonorgestrel kombinasyonudur. Genelde daha etkili olduğu ve yan etki profili daha uygun bulunduğu için sadece levonorgestrel içeren uygulama tercih edilmektedir. Acil kontrasepsiyonun cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa süre içinde uygulanması gereklidir. Acil hormonal kontrasepsiyon her bir hastadaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ovülasyondan önce alındığında ovülasyonu engelleyebilmektedirler, ayrıca ovumun sperm tarafından döllenesini, döllenen yumurtanın uterusu yerleşmesini de engelleyebilirler. Oluşmuş olan gebelik üzerinde bir etki gösterilmemiştir (34,7). Acil kontrasepsiyon korunmasız veya yetersiz korunmalı cinsel ilişkiden sonra uygulanır. Yetersiz korunma kondomun uygunsuz kullanımı, yırtılması, kayması, KOK veya minihap kullanımının unutulmuş olması, kontraseptif enjeksiyon zamanında gecikme, rahim içi araç dislokasyonu, spermidlerin yanlış kullanımı gibi sorunları içerir (11).

2.2. Gebelikte Romatizmal Hastalıklar

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların bir çoğu en fazla doğurganlık yaşındaki kadınlarda görülmektedir. Bu tür hastalara tanı koyup tedavi planlandığında hastalıklarının ve kullanacakları ilaçların doğurganlık potansiyellerini nasıl etkileyeceği, ilaçların olası olası bir hamilelikte bebeğe nasıl etki edeceğini ve hamileliğin hastalık seyrine ne şekilde etkileyebileceğini göz önünde bulundurup hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

2.2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE sıklıkla doğurganlık çağında görülen sistemik otoimmün bir hastalıktır (36). Gebelik ve laktasyon döneminde hastaların 2/3'ünde SLE aktivitesinde artış

olmaktadır. Anemi, trombositopeni, hipertansiyon, proteinüride artışa sık rastlanır. Renal tutulumu olan hastada özellikle konsepsiyon öncesinde hastalık aktivitesi kontrol altında değilse gebelik döneminde alevlenme riski yüksektir (37). SLE'li gebelerde preeklampsi sıklığı artmıştır. Gebelik öncesi aktif hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, renal tutulum preeklampsi riskini arttırır.

Abortus, ölü doğum, prematürite, intrauterin gelişme geriliği SLE'li gebelerde normal popülasyona göre 3 kat fazla görülür. Erken membran rüptürü ve plasenta yerleşim anomalileri görülebilir.

Gebeliğin planlanması ve uygun takibi komplikasyonsuz başarılı bir gebelik için temel şarttır. SLE aktivitesi en az 6 ay süre ile kontrol altında olan hastada immünespresif ilaçlar kesildikten en az 3 ay sonra tekrar değerlendirme yaparak gebeliğe izin verilebilir (38).

2.2.2. SLE Ve Kontrasepsiyon

Genel olarak lupusu ve kronik vasküler veya renal hastalığı olan kadınlar, hastalıkla ilişkili morbidite ve artan perinatal olumsuz sonuçlar nedeniyle, çocuk sayılarını sınırlamalıdır. SLE hastalarında tubal sterilizasyon iyi bir yöntem olabilir. Postpartum veya hastalığın sessiz olduğu dönemde yapılır (39).

Lupuslu hastalarda oral kontraseptif kullanılırken dikkatli olunmalıdır çünkü SLE hastalarında vasküler hastalık görülme olasılığı yüksektir. Sadece progestin içeren implantasyonlar ve enjeksiyonlar lupus alevlenmelerine etki etmeden etkili doğum kontrolü sağlayabilir. Hasta immünespresif tedavi alıyorsa RİA tavsiye edilmemelidir (40).

2.2.3. Gebelikte SLE Tedavisi

Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar

NSAİİ'ler erken gebelikte kullanılabilir, ancak geç gebelik döneminde (20.gebelik haftasından sonra) tüm NSAİİ ilaçlar, d.arteriozusun erken kapanmasına ve bu nedenle fetal ölüme neden olabilir (41).

Kortikosteroidler

Gebe lupuslu hastaların tedavisinde kortikosteroidler tercih edilebilir. Prednison, metilprednizolon ve prednizolon kullanılabilir. Prednison ve florlu olmayan kortikosteroidlerin nadiren yarık damak ve intrauterin büyüme geriliğine neden olduğu görülmüştür, fakat konjenital malformasyon riskinde genel bir artış saptanmamıştır. Prednisolon 20 mg günlük doza kadar plasentada metabolize olduğu için fetüse geçmez. Florlu kortikosteroidler (deksametazon ve betametazon) fetüse geçer ve steroid yan etkilerine neden olabilir. Bunlar arasında neonatal katarakt, yenidoğanda adrenal bez supresyonu en önemlileridir (41,42).

Antimalaryal İlaçlar

Hidroksiklorokin (HCQ) lupuslu gebelerde kullanımı güvenlidir ve hastalık aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Nadiren fetüste körlük ve sağırılık yaptığı bildirilmiştir (42).

İmmunsupresif İlaçlar

Küçük molekülü immunsupresif ilaçlardan AZA'nın gebelikte kullanımı güvenlidir, fakat nadiren fetal malformasyon yaptığı bildirilmiştir. AZA'nın aktif formu olan 6-MP'ye dönüşümü yapan enzim plasentada yoktur bu nedenle AZA plasentadan geçemez. Günlük 2 mg dozundan fazla AZA ile tedavi olan annelerin bebeklerinde geçici lenfopeni, ciddi immün yetmezlik, sitomegalovirüs enfeksiyonu

ve hematopoezde baskılanma nadiren görülmüştür. Sonuç olarak AZA 2mg/gün'ü geçmeyecek şekilde gebelikte kullanılabilir.

Kalsinörin inhibitörleri konjenital anomali riskini arttırmaz, bu nedenle takrolimus ve siklosporin endikasyon olduğunda gebelikte kullanılabilir, fakat mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Metotreksat, siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve leflunamid teratojendir. Mikofenolat mofetil kullanan hastalarda yüz, kulak, ekstremiteler, özefagus, kalp anomalileri bildirilmiştir. Metotreksat ve siklofosfamid gebelikte abortus endikasyonudur (41,42,43).

İntravenöz immünoglobulin (İVİG) SLE'li gebelerde etkin ve güvenlidir. Gebelikte lupus aktivitesini azalttığı görülmüştür (41).

Diğer İlaçlar

Bifosfanatların gebelikteki kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından sınıf C olarak bildirilmiştir. Fetüs kemiklerinde birikme olasılığı nedeni ile gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelik bifosfonat kesildikten 6 ay sonra ertelenmelidir (41).

Antikoagülanlardan warfarin teratojendir. Gebelikte heparin kullanılabilir (42).

2.2.4. Anti-Fosfolipid Sendrom (AFAS)

AFAS tromboz veya gebelik morbiditesi ve kalıcı antifosfolipid antikor pozitifliği olan bireylerde tanımlanır (44). Antifosfolipid antikorlar plasentada tromboza ve infarkta, kompleman aracılı plasental inflamasyona ve doğrudan trofoblastlar üzerine etki ile gebelik kaybına neden olur (45).

Gebe AFAS'lı hastalarda Sapparo klasifikasyon kriterlerini karşılayan gebelik morbiditesi olan hastalara düşük doz aspirin ve profilaktik doz heparin,

vasküler olayı olan ve sapparo klasifikasyon kriterlerini karşılayan hastalara düşük doz aspirin ve terapötik doz heparin kullanılabilir, ancak asemptomatik fakat persistan aPL antikor pozitif hastada (gebelik morbiditesi ve tromboz olmayan) tedavi gerekmez (44).

Profilaktik anfraksiyone heparin 12 saatte bir 5000 ünite uygulanır. Düşük molekül ağırlıklı heparin 12 saatte bir uygulanır, enoxaparin 30 mg, dalteparin sodium 12 saatte bir 2500 IU dozunda kullanılabilir (46).

Gebelik sırasında ve postpartum ilk 6 hafta süreyle protrombotik bir durum vardır. Antifosfolipid sendrom gebelikte arteriyel ve venöz tromboz riskini artırır. Tekrarlayan düşük ve AFAS'lı hastada düşük doz aspirin tedavisi gebelik seyrinde olumlu bir sonuç vermiştir fakat tekrarlayan düşük ve tromboembolizm olan hastada bu tedavi tek başına yeterli olmaz. Bu hastalarda subkütan heparine ihtiyaç vardır (44).

2.2.5.Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) gebelikte genellikle remisyona giren bir bağ doku hastalığıdır. RA hastalığında hücresel tipte immün yanıt (Th1 tip) artmıştır. Gebelikte humoral immün yanıt baskın (Th2 tip) olduğu için artmış IL-4 ve IL-10, RA'da immünsupresyona neden olur ve hastalık semptomları hafifler veya tamamen kaybolur. Postpartum devrede ise RA alevlenir. Postpartum dönemde artmış prolaktinin veya gebelikte olan immünmodülatör moleküllerin kaybolmasının bu alevlenmeye neden olduğu düşünülmektedir (47).

RA'lı hastalarda doğum kontrol yöntemleri olarak oral kontraseptiflerin kullanılması uygundur. Tüm reversibl doğum kontrol yöntemleri kullanılabilir ancak immunosupresif tedavi alanlarda cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) riski görüldüğünden RİA kullanılmamalıdır (49).

Gebelikte RA tedavisinde endike olduğu durumlarda steroidler kullanılabilir. Gebelikte SSZ kullanan annelerin bebeklerinde olgu sunumu olarak yenidoğanda ciddi nötropeni ve aplastik anemi, SSZ kullanan erkek hastaların bebeklerinde malformasyon sıklığında artış bildirilmiştir. Ayrıca SSZ gastrointestinal sistemde ve hücresel düzeyde folat alımını inhibe ettiği için folat eksikliği olabilir, bu nedenle gebelik öncesi ve gebelik sırasında folik asid replasmanı önerilmektedir. Yenidoğanda nötropeniye önlemek için SSZ dozu 2 gr/günü geçmemelidir (41). LEF gebelikte kontrendikedir ve tedavi alan kadın ve erkekte güvenli korunma önerilmelidir. Fetüste malformasyona neden olduğu bildirilmiştir. Planlanan gebelikten 2 yıl önce kesilmelidir (41).

Mtx gebelikte kontrendikedir ve kullanımı durumunda abortus endikasyonu vardır (41,48). Planlanan gebelik tarihinden 3 ay önce kesilmelidir. İlk trimesterde Mtx kullanan annelerin bebeklerinde kromozomal anomali, nöral tüp defekti, kranial anomali bildirilmiştir. Mtx süte az miktarda geçer, bebek için bu miktarın etkisi bilinmediğinden emzirme sırasında kullanımı önerilmez (41).

IVIĞ gebeliğin 30-32. haftasından sonra plasentayı geçer ve insanda fetal malformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte bazı vakalarda yeni doğan hemolitik hastalığı ve hepatit C geçişi bildirilmiştir (50). Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiştir.

Son dönemde yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlar, inflamatuvar romatolojik hastalıkların patolojik mekanizmalarını direkt hedef alan tedavilerdir. Biyolojik ajanlar nispeten yeni ilaçlar olduğu için gebelikte kullanımları ile ilgili bilgiler yetersizdir. Mevcut bilgilerin çoğu vaka bildirilerinden ve retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir.

2.2.6. TNF Alfa Blokerleri

TNF inhibitörleri (Etanercept, İnfiliximab, Adalimumab), RA tedavisinde kullanılan sınıf olarak en etkili ajanlardır. Gebelikte TNF inhibitörlerine maruz kalan

kadınlarda yapılan çalışmalar; konjenital anomali, spontan düşük ve erken doğum oranları RA ve inflamatuvar barsak hastalığı olup herhangi bir ilaç kullanmayan kadınların bebekleri ile benzer bulunmuştur. FDA tarafından yayınlanan bir tebliğde gebelik süresince anti TNF kullanan annelerin bebeklerinde VATER ilişkisi olarak adlandırılan konjenital deformitelerin bir miktar arttığını göstermiştir (51). Bu çalışmalar sınırlı olup gebelikte kullanımları tartışmalıdır. Eldeki verilerin yetersizliği ve konjenital malformasyon risk nedeni ile gebelik öncesi ilacın kesilmesi önerilir. Etanercept, infliximab ve adalimumab gebelik esnasında kullanımları FDA tarafından kategori B olarak önerilmiştir (52). Hamilelikte bu ilaçların güvenilirliklerinin değerlendirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anakinra; İnsan rekombinant interlökin 1 reseptör antagonistidir. Hayvanlarda yüksek dozda kullanıldığında fetüste herhangi bir zarar görülmemesine rağmen insanlarda yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori B olarak önerilmiştir.

Rituximab; B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Umbilikal kordda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Çok az sayıda vaka sunumları mevcuttur. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiştir. Abatacept ve tocilizumabın ise hayatı tehdit eden bir zaruret olmadıkça gebelik ve emzirme döneminde kullanılmaları önerilmez (51).

2.2.7. Sjögren Sendromu Ve Gebelik

Literatürde olgu sayısı azdır, konsepsiyonda remisyonunda olan hastaların prognozu iyidir. Düşük doz steroid ve hidroklorokin gebelik sürecinde kullanılabilir (41).

2.2.8. Spondiloartropatiler (SpA) Ve Gebelik

Spondiloartropatisi olan hastalarda gebelikte periferik artrit ve üveitte iyileşme saptanmıştır, ancak aksiyal tutulumu olan hastalarda hastalık kötüleşebilir. Doğumdan sonra hem aksiyel hem periferik eklem bulgularında ve üveitte alevlenme olabilir . Tedavisinde SSZ ve NSAİİ ilaçlar kullanılabilir (41).

2.2.9. Vaskülitler Ve Gebelik

RA'nın ve lupusun aksine bazı vaskülitler daha çok ileri yaşta ve erkeklerde görülmesi nedeniyle gebelik ile birlikte olan sorunlar nadirdir. Gebelikte Th-1 aracılı vaskülit olan Takayasu arteritinde (TA) ve Behçet hastalığında iyileşme, Th-2 aracılı vaskülit olan ANCA ilişkili vaskülitlerde kötüleşme beklenir (54).

Takayasu hastalığı gebelikte en sık görülen vaskülitlerdir. Takayasu'lu gebe hastada risk, hipertansiyon ve preeklampsi, doğum öncesi kanama, inme (tromboz, kanama) ve sepsis gelişimidir. (1) TA hastalığının alevlenmesi durumunda prednison 1mg/kg gün hastalık kontrol altına alınana kadar mümkün olan en düşük dozda verilmelidir. Dirençli vakada AZA kullanılabilir. Hipertansiyon tedavisinde α -metildopa, kalsiyum kanal blokleri ve hidralazin ile tedavi yapılmalıdır (41).

Behçet hastası gebelerde ortalama %63 olguda iyileşme, %28 olguda alevlenme görülür Behçet hastalığı olan 77 gebenin izleminde sağlıklı gebelere oranla komplikasyon oranı %26, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunlar arasında spontan abortus, hipertansiyon ve gestasyonel diyabet en sık rastlananlarıdır (41). Behçet hastalığı olan kadınlarda gebelikte tromboz riski artar. Antikoagülan tedaviye rağmen santral ven trombozu olabilir ve intravenöz heparin başlanması gereklidir (47).

Wegener granülomatozu (WG), gebelikte 1. ve 2. trimesterde veya postpartum dönemde alevlenebilir. Konsepsiyon sırasında hastalık aktifse veya gebelikte başlayan WG'de anne ve bebek kaybı görülebilir hastalık alevlenmesi

durumunda steroid, dirençli olguda AZA kullanılabilir (41, 54). CYC toksiktir, ancak yaşamı tehdit eden durumlarda kullanılabilir (54).

Poliarteritis nodosa (PAN) ve mikroskopik polianjitis gebelikte ve postpartum dönemde çok ölümcül seyreder ve terapötik abortus önerilebilir (47,54). Churg-Straus (CSS) vaskülit gebelikte ve postpartum dönemde alevlenir (47,3). CSS alevlenmesi sırasında astım, mononöritis multipleks, deri döküntüsünde artış görülebilir. Bu hastalarda prednison kullanılabilir ve bronkospazmın gebelik ve doğumdan sonra gelişmemesi sağlanmalıdır (54). Tüm vaskülitler için gebelikten önce hastalığın remisyonunda olması gerekmektedir.

2.2.10. Sistemik Skleroz Ve Gebelik

Gebelikte sistemik skleroz seyri çok etkilenmez. Pulmoner hipertansiyon anne için %50 mortalite sebebidir. Konsepsiyondan önce, gebelik için kontrendikasyon olan, pulmoner hipertansiyon dışlanmalıdır. Özofagus tutulumu olan hastada Mallory-Weiss yırtığı olabilir. Gebeliğin ikinci yarısında olan kardiyak output artışı Raynaud fenomeninde iyileşmeye neden olur. Postpartum dönemde deri bulgularında artma olabilir. Hipertansiyon, sistemik sklerozda renal krize neden olabilir ve preeklampsi ve HELLP sendromunu taklit edebilir. Hastalık yaşı 5 yıldan az olan hastalarda renal kriz daha sık görülmektedir ve ACE inhibitörleri yaşam kurtarıcıdır. ACE inhibitörleri konjenital malformasyon ve yenidoğanda böbrek yetmezliğine neden olabilir. Gebelikte renal krizi olan hasta tekrar gebe kalmadan önce 3-5 yıl hastalığın stabil olmasını beklemelidir. Bu hastalarda hipertansiyon tedavisi için nifedipin kullanılabilir. Gebelikte ciddi olgularda ACE inhibitörleri malformasyon riski anlatılmalı ve hasta onayı alınarak kullanılabilir (41).

2.2.11. Ailesel Akdeniz Ateşi Ve Gebelik

Ailesel akdeniz ateşi'nin (AAA) klinik seyri üzerine gebeliğin olumlu veya olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Ancak renal amiloidoz gelişen olgularda gebelik üzerinde olumsuz etki vardır (55). Tekrarlayan peritonit atakları nedeniyle gelişen

pelvik yapışıklıklar, over yetmezliği ve kısırılığa neden olabilir. Kolşisin atak sıklığını azaltarak pelvik yapışıklıkları önleyerek infertiliteyi önler ve gebelik seyrinde olumlu etki gösterir. Bu nedenle konsepsiyon ve gebelikte kolşisin tedavisine devam önerilmektedir (55,56). Nadiren trizomi 21, vertebral anormalliklere neden olabilir. Diagnostik amniosentez 16. haftada yapılabilir. Renal amiloidozu olan AAA'lı hastaların gebe kalmaları oldukça risklidir. Düşük, ölü doğum ve renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Gebe kalmamaları önerilmelidir (56). Gebe amiloidozlu hastada ise yoğun izlem planlanmalıdır (56). Amiloidoz ve nefrotik sendromu olan AAA'lı gebe kolşisin, yatak istirahati, protein desteği ve aspirin ile sorunsuz doğum yaptığı Tütüncü ve ark. tarafından bildirilmiştir (57). Kolşisin emzirme döneminde kullanılabilir (56).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Evren

Bu çalışmada evren, Eskişehir İli merkezinde romatolojik hastalık tanısı almış 18 yaş üstü evli kadın hastaların tamamıdır.

3.2. Çalışma Alanının Tanıtılması

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Örneklem

Bu çalışmada örneklem, ESOGÜ Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerine 01.10.2015 ve 01.01.2016 arasında gelen hastalardan rastlantısal olarak seçilen toplam 163 vakadan oluşmuştur.

Çalışma 27/10/2015 tarihli Etik Kurul toplantısındaki 02 nolu karar ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İlgili poliklinikte görüşülen hastalar rastlantısal olarak seçilmiştir.

3.4. Çalışma Gereçleri

- . A) 15 soruluk sosyodemografik veri formu
- . B) İlaç uyum düzeyini saptayabilmek için kullanılan modifiye morisky skorlaması
- . C) Çalışmaya katılanlardan izin almak için hazırlanan onay formu.

3.5. Modifiye Morisky Skorlaması

Kronik hastalıkların uzun süreli tedavisinde yetersiz bağlılık ilaçların hastalara sağlayabileceği faydanın elde edilememesinin en sık nedenidir. 1980'lerin ortalarında Morisky ve arkadaşları tarafından antihipertansif ilaç tedavisine bağlılığı değerlendirmede 4 soruluk bir anket geliştirilmiş olup bu anketle ilgili pek çok geçerlilik çalışmaları yapılmış, iyi psikometrik özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Bağımsız araştırmacılar tarafından diğer kronik hastalıklar içinde uygulanan bu ankette daha sonrasında bazı eksiklikler saptanmış ve 2 yeni soru ilavesiyle Modifiye Morisky Ölçeği geliştirilmiştir. Türkçe Modifiye Morisky Ölçeğinin kısa, kolay uygulanabilir, motivasyon ve bilgi düzeyini ayrı ayrı değerlendirebilen güvenilir bir test olduğu saptandı. Türkçe Modifiye Morisky Ölçeğini 1.basamakta kronik hastalıklarda uzun süreli ilaç tedavisine bağlılığı değerlendirmede kullanılmasını öneriyoruz.

3.6. Araştırmanın Aşamaları

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ilgili polikliniklerden uygulama için izin alınmıştır. Uygulamada öncesinde katılımcılara çalışmanın kapsamı ve amaçları anlatılmış, sonrasında hazırlanan onay formları imzalatılmıştır. Çalışmaya katılanların ad ve soyadlarının baş harflerini kendi el yazılarıyla yazmaları imza olarak kabul edilmiş ve katılımcılara verilerin kullanım amacı açıklanmıştır. Çalışmaya katılanların öncelikle demografik verileri kaydedilmiş, daha sonra da katılımcılara modifiye morisky ölçeği uygulanmıştır.

3.7.Uygulama

Uygulama, bir Aile hekimliği asistanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Uygulama, ilgili romatoloji polikliniklerinde 40 iş gününde gerçekleştirilmiş, polikliniklerde sabah 09:00 ile 16:00 arasında yapılmıştır. Uygulama sırasında önemli bir sorunla karşılaşılmaştır. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma sonucunda elde edilen veriler, SPSS 21.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analiz edilmesinde ilk olarak tanımlayıcı analiz kullanılmıştır. Tanımlayıcı analiz; istatistiksel analizlere başlamadan önce, değişkenlerin genel yapısı ve özellikleri hakkında bilgi edinmeye yararmaktadır. Ayrıca, toplanan bilgilerin sağlığı konusunda da bilgi verebilmektedir. Tanımlayıcı analizlerden sonra, sonuç çıkarıcı analizler kullanılmıştır. Sonuç çıkarıcı analizler neticesinde, evren hakkında genelleme yapma imkânı olmaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 yaş üstü 163 evli ve kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 41.29 idi. Çalışmaya katılan vakaların 59'u (%36.19) RA, 24'ü (%14.72) seronegatif spondiloartrit, 19'u (%11.65) SLE, 19'u (%11.65) Behçet, 18'i (%11.04) FMF, 7'si (%4.29) sjögren, 3'ü (%1.84) vaskülit, 1'i (%0.61) skleroderma, 13'ü (%7.97) diğer hastalık grubundadır.

Çalışmaya katılanların 104'ü (% 63.8) ilköğretim, 14'ü (% 8.58) ortaöğretim, 21'i (% 12.88) lise, 24'ü (% 14.72) üniversite mezunudur.

Çalışmaya dahil edilenlerin 141'inin (%86.5) ev hanımlarından oluştuğu gözlemlenmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların Tanı Dağılımları

TANI DAĞILIMLARI	n	%
RA	59	36.2
SSA	24	14.7
Behçet	19	11.7
SLE	19	11.7
FMF	18	11
Sjögren	7	4.3
Vaskülit	3	1.8
Skleroderma	1	0.6
Diğer	13	8.0
TOPLAM	163	100

Tablo 4.2.Hastaların Kullandıkları Kontrasepsiyon Yöntemleri

KORUNMA YÖNTEMLERİ	n	%
Bariyer	37	22.7
RİA	35	21,5
Koitus İnterruptus	35	21.5
Yok	35	21.5
Tüp Ligasyon	15	9.2
OKS	5	3.1
Belirtmemiş	1	0.6
Total	163	100.0

Çalışmaya katılan hastaların kontrasepsiyon yöntemleri Tablo 2 'de verilmiştir. Tablo 2 'ye göre en çok korunma yöntemi 37 kişi (%22.7) ile bariyer yöntemi olan kondom kullanımınıdır. Tabloya göre hastaların 35'i (%21.5) RİA, 35'i (%21.5) bir geleneksel yöntem olan koitus interruptus yöntemini kullanmakta, 35 hasta (%21.5) ise herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmamaktadır.

Tablo 4.3. Tanılara Göre Kontrasepsiyon Yöntemleri

	OKS		RİA		BARİYE R		KOİTUS İNTERRUP TUS		TÜP LİGASY ON		YOK		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FMF	1	5.5	4	22.2	5	27.8	2	11.1	3	16.7	3	16.7	18	100
RA	2	3.4	16	27.1	10	16.9	5	8.5	1	1.7	6	10.0	59	100
SLE	0	0	0	0	6	31.6	9	47.4	0	0	4	21	19	100
Behçet	1	5.3	4	21	8	42.1	3	15.8	1	5.3	2	10.5	19	100
Skleroderma	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
SSA	1	4.2	4	16.7	4	16.7	5	20.8	4	16.7	6	25	24	100
Sjögren	0	0	2	28.6	2	28.6	2	28.6	0	0	1	14.2	7	100
Vaskülit	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	2	100
Diğer	0	0	2	20	2	20	3	30	0	0	3	30	10	100

Hastaların tanılarına göre kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı tablo 3’de verilmiştir. Tabloya göre FMF hastalarının en çok kullandıkları yöntem bariyer yöntemi (%27.8), RA hastalarının RİA (%27.1), SLE hastalarının koitus interruptus (%47.4), Behçet hastalarında bariyer yöntem (%42.1), bir skleroderma hastasında koitus interruptus, SPA’da koitus interruptus (%20.8), sjögrende RİA, bariyer ve koitus interruptus (28.6), vaskülitte tüp ligasyonu (%100) ve diğer tanı grubunda ise en fazla koitus interruptus yöntemi kullanılmaktadır.

Çalışmaya katılanların şu anki ilaç kullanımına bakıldığında, FMF hastalarının en çok (%100) kolşisin, RA hastalarının en çok Mtx, steroid ve HCQ kombinasyonu (% 15.2) ve metotreksat ve steroid kombinasyonu (% 15.2) , SLE’li hastalarının en çok hidroklorokin (%63.1) , Behçet hastalarının en çok kolşisin (%73.7) , bir skleroderma hastasının steroid, SpA’ların en çok etanercept (%16.7) , sjögren hastalarının en çok hidroklorokin (%100) 3 vaskülit hastalarının sırası ile steroid, kolşisin, hidroklorokin kullanmakta olduğu gözlemlenmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların 122’sinde (%74.8) ek hastalık gözlenmemektedir. Hastaların 122’si ise (%74.8) sigara kullanmamaktadır. Çalışmaya katılan hastaların % 58.9’u kontrasepsiyon hakkında herhangi bir bilgi almadıklarını, %41.1’i ise kontraseptif yöntemler hakkında bilgilendirildiklerini belirtmişlerdir. Kontraseptif yöntem hakkında bilgilendirilen hastaların en çok doktorları tarafından (%39.3) bilgilendirildiği gözlemlenmektedir.

Tablo 4.4. Kontrasepsiyon Bilgilendirme

Kontrasepsiyon yöntemi bilgilendirme	n	%
Doktor	64	39.3
Diğer sağlık personeli	1	0.6
Medya	2	1.2
Bilgilendirilmeyen	96	58.9
Toplam	163	100

Çalışmaya katılan hastaların gebelik sayılarına bakıldığında, FMF hastalarında en çok 1 (%33.3) ,RA'lı hastalarda en çok 3 (%31), SLE'li hastalarda en çok 2 (%31.5), Behçet hastalarında en çok 2 (%36.8), bir skleroderma hastasında 2, SSA'lı hastalarda en çok 2 (%37.5), sjögren hastalarında en çok 2 (%42.8), 3 vaskülit hastasında sırası ile 2, 4 ve 9 gebelik olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmaya katılan, gebelik altında romatolojik hastalık sebebi ile birinci gebeliklerinde ilaç kullanmış 50 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan ilaç kullanım oranları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar

1.Gebelikte kullanılan ilaçlar	n	%
Kolşisin	13	26
Prednizolon	7	14
Hidroksiklorokin	7	14
Sulfasalazin	6	12
Hidroksiklorokin + Prednizolon	3	6
Hidroksiklorokin + Azatioprin + Prednizolon	2	4
Azatioprin	2	4
DMAH	2	4
Etanercept	2	4
Kolşisin + İndometazin	1	2
Hidroksiklorokin + ASA	1	2
Metotreksat	1	2
Metotreksat + Hidroksiklorokin	1	2
Siklofosamid	1	2
Sulfasalazin + Prednizolon	1	2
TOPLAM	50	100

Tablo 5'e göre gebelik sırasında en çok kullanılan ilaç (%26) oranında kolşisindir. Bunları %14 ile hidrosiklorokin ve %12 ile sülfasalazin takip etmektedir.

Tablo 4.6. İlaçlar Ve Birinci Gebelik Sonuçları

Gebelikte kullanılan İlaçlar	Canlı Doğum sayısı	Abortus	Küretaj	Ektopik	TOPLAM
Hidrosiklorokin	4	2	1	0	7
Hidrosiklorokin +ASA	1	0	0	0	1
Sulfasalazin	3	1	0	2	6
Azatioprin	2	0	0	0	2
Hidrosiklorokin + azatioprin + prednizolon	1	1	0	0	2
Hidrosiklorokin + prednizolon	2	0	1	0	3
Sulfasalazin + prednizolon	1	0	0	0	1
Prednizolon	6	0	1	0	7
Kolşisin	9	3	0	1	13
Kolşisin + indometazin	1	0	0	0	1
Heparin	2	0	0	0	2
Etanercept	2	0	0	0	2
MTX	0	0	1	0	1
Mtx + hidrosiklorokin	1	0	0	0	1
Siklofosamid	0	1	0	0	1
TOPLAM	35	8	4	3	50

Hastaların birinci gebeliklerinde kullandıkları ilaçlar ve bu gebeliklerinin sonuçları tabloda gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların gebelik sonuçlarına bakıldığında toplam 35 canlı doğum gerçekleşmiştir. Geriye kalan 8 hastanın gebelikleri abortus ile, 4'ü küretaj, 3'ü de ektopik gebelik olarak sonlanmıştır. Bu sonuca bakıldığında %70 oranında canlı doğum gerçekleşmiştir. Abortusla sonlanan gebelikte en çok ilaç kullanımı kolşisinidir. Ektopik gebelikle sonlanan gebelikte ise en çok kullanılan ilaç SSZ'dir.

Tablo 4.7. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar ve Gebelik Haftası

Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	Gebelik Haftası		Toplam
	Preterm	Term	
Hidroksiklorokin	0	4	4
Hidroksiklorokin + ASA	1	0	1
SSZ	1	2	3
Azatioprin	0	2	2
Hidroksiklorokin + Azatioprin+	0	1	1
Prednizolon			
Hidroksiklorokin+ Prednizolon	0	2	2
SSZ+ Prednizolon	0	1	1
Prednizolon	2	4	6
Kolşisin	1	8	9
Kolşisin + İndometazin	0	1	1
Heparin	1	1	2
Etanercept	0	2	2
Mtx + Hidroksiklorokin	1	0	1
Toplam	7	28	35

Hastaların birinci gebeliklerinde 28 hastanın doğumu termde, 7 hastanın pretermde gerçekleşmiştir.

Tablo 4.8. Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar ve Doğum Ağırlığı

Birinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	Doğum Ağırlığı			Toplam
	Düşük Doğum Ağırlığı	Normal Doğum Ağırlığı	Yüksek Doğum Ağırlığı	
Hidroksiklorokin	1	3	0	4
Sulfasalazin	0	1	1	2
Azatioprin	0	2	0	2
Hidroksiklorokin + azatioprin + prednizolon	0	1	0	1
Hidroksiklorokin + prednizolon	0	2	0	2
Sulfasalazin + prednizolon	0	1	0	1
Prednizolon	1	4	1	6
Kolşisin	1	8	0	9
Kolşisin + indometazin	0	1	0	1
Heparin	1	1	0	2
Etanercept	0	2	0	2
Total	4	26	2	32

Çalışmaya katılan hastaların doğum ağırlıklarına bakıldığında en fazla doğum ağırlığı normal doğum ağırlığı olarak görülmüştür (%81.3). Normal doğum ağırlığı olan hastalarda da en fazla görülen romatolojik hastalık SLE'dir (%26.9).

Çalışmaya katılan hastaların birinci gebelikte ilaç kullanımı olanların yanında, doğum sonrasında 2,3 ve 4. Gebelikleri olan ve bu gebeliklerinde ilaç kullanan hastaların da gebelik sonuçları incelenmiştir.

Tablo 4.9. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar

2. Gebelikte Kullanılan İlaçlar	n	%
Kolşisin	8	36.4
Hidroksiklorokin	4	18.2
Sulfasalazin	3	13.6
Azatioprin	2	9.1
Etanercept	2	9.1
Prednizolon	1	4.5
Hidroksiklorokin + azatioprin + prednizolon	1	4.5
Yok	1	4.5
Toplam	22	100

Tablo 9'a göre 2. gebelikte ilaç kullanan hastalarda en çok kullanılan ilaç kolşisindir (%36.4) daha sonra hidroksiklorokin (%18.2) ve sulfasalazin (%13.6) kullanımı görülmüştür. Diğer ilaç kullanımları ise tablo9 'da belirtilmiştir. 2. gebeliklerdeki gebelik sonuçlarına bakıldığında toplam 14 canlı doğum gerçekleşmiştir, 4 hastanın gebeliği abortus ile 2 hastanın gebeliği küretaj ile, 1 hastanın gebeliği ise intrauterin ex ile sonlanmıştır.

Tablo 4.10. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Sonuçları

İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Sonuçları	Canlı Doğum Sayısı	Abortus	Küretaj	İU ex	Toplam
Hidroksiklorokin	3	0	1	0	4
Sulfasalazin	2	1	0	0	3
Hidroksiklorokin + azatioprin + prednizolon	1	0	0	0	1
Prednizolon	1	0	0	0	1
Kolşisin	4	3	1	0	8
Etanercept	2	0	0	0	2
Azatioprin	1	0	0	1	2
Toplam	14	4	2	1	21

Tablo 4.11. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Haftaları

İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	Gebelik Haftası		Toplam
	Preterm	Term	
Hidroksiklorokin	1	2	3
Sulfasalazin	2	0	2
Hidroksiklorokin + Azatioprin + Prednizolon	1	0	1
Prednizolon	0	1	1
Kolşisin	1	3	4
Etanercept	0	2	2
Azatioprin	0	1	1
Toplam	5	9	14

Çalışmaya katılan ve 2.gebeliği geçiren hastaların gebelik haftalarına bakıldığında 9 hasta termde, 5 hasta pretermde doğum yapmıştır. Pretermde doğum yapan hastalardan en çok sulfasalazin kullanan hastalar olduğu gözlemlenmektedir.

Tablo 4.12. İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Doğum Ağırlığı

İkinci Gebelikte Kullanılan İlaçlar	Doğum Ağırlığı		Toplam
	Düşük Doğum Ağırlığı	Normal Doğum Ağırlığı	
Hidroksiklorokin	1	2	3
Sulfasalazin	2	0	2
Hidroksiklorokin + azatioprin + prednizolon	1	0	1
Prednizolon	1	0	1
Kolşisin	0	4	4
Etanercept	0	2	2
Azatioprin	0	1	1
Toplam	5	9	14

Tablo 12'ye göre hastaların %64.3'ü normal doğum ağırlığında, geri kalanı ise düşük doğum ağırlığında doğmuştur. En fazla normal doğum ağırlığına sahip olan hastaları da kolşisin kullanan hastalar oluşturmaktadır (%28.6). Düşük doğum ağırlığına sahip olan hastalar da en fazla sulfasalazin kullanan hastalardır (%14.3)

Tablo 4.13. Üçüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar

3. Gebelikte Kullanılan İlaçlar	n	%
Kolşisin	3	50
Hidroksiklorokin	1	16,7
Etanercept	1	16,7
İnfliksımab	1	16,7
Toplam	6	100,0

Çalışmamızda üçüncü gebeliği olan hastalara bakıldığında, üçüncü gebeliğinde en fazla ilaç kullanımı kolşisin olarak görülmüştür (%50). Diğer ilaç kullanımları tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 4.14. Üçüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar Ve Gebelik Sonuçları

Üçüncü gebelikte kullanılan ilaçlar	Gebelik Sonuçları		Toplam
	Canlı Doğum Sayısı	Abortus	
Hidroksiklorokin	1	0	1
Etanercept	0	1	1
İnfliksımab	0	1	1
Kolşisin	2	1	3
Toplam	3	3	6

Üçüncü gebeliğinde ilaç kullanan hastalara bakılacak olursa toplam 3 canlı doğum gerçekleşmiştir ve bu 3 bebek de normal doğum ağırlığında doğmuştur. 1

FMF 1 SSA 1 vaskülit hastası abortusla sonuçlanmıştır. Abortusla sonlanan gebeliklerdeki ilaç kullanımlarına bakıldığında 1 hastada etanercept, 1 hastada infliksimab, 1 hastada ise kolşisin kullanımı olduğu gözlemlenmektedir.

Üçüncü gebeliğini geçiren hastaların gebelik haftalarına bakıldığında 1 hasta pretermde, 2 hasta ise termde doğum yapmıştır. Pretermde doğum yapan hastanın kullandığı ilacın kolşisin olduğu gözlemlenmektedir.

Tablo 4.15. Üçüncü Gebelikte İlaç Kullanımı Ve Gebelik Haftaları

Üçüncü gebelikte kullanılan ilaçlar	Gebelik haftası		Toplam
	Preterm	Term	
Hidroksiklorokin	0	1	1
Kolşisin	1	1	2
Toplam	1	2	3

Tablo 4.16. Üçüncü Gebelikte İlaç Kullanımı Ve Doğum Ağırlığı

Üçüncü Gebelikte İlaç Kullanımı	Doğum ağırlığı
	Normal doğum ağırlığı
Hidroksiklorokin	1
Kolşisin	2
Toplam	3

Hastaların 4. Gebeliklerine bakıldığında, 1 hasta gebeliği süresince infliksimab, 1 hasta heparin, 1 hafta kolşisin kullanmıştır. İnfliksimab kullanan hastanın gebeliği küretajla, kolşisin kullanan hastanın gebeliği abortusla sonlanmıştır. Heparin kullanan annenin bir bebeği canlı doğumla sonuçlanmıştır.

Canlı doğum gerçekleşen hasta termde ve düşük doğum ağırlığında doğum yapmıştır.

Tablo 4.17. Dördüncü Gebelikte Kullanılan İlaçlar

4. Gebelikte Kullanılan İlaçlar	n	%
İnfliksimab	1	33,3
Heparin	1	33,3
Kolşisin	1	33,3
Toplam	3	100,0

Çalışmaya katılan hastaların modifiye morisky skorlarına bakıldığında hastaların %63.8 inin yüksek bilgi düzeyi ve yüksek motivasyonda olduğu gözlemlenmiştir. En fazla yüksek motivasyon yüksek bilgi düzeyi RA'lı hastalarda görülmüştür (%36.2). Diğer skorlar tablo18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Modifiye Morisky Skorlaması

Tanı	Modifiye Morisky Skoru				Toplam
	D.mot / D.bilgi	D.mot / Y.bilgi	Y.mot / D.bilgi	Y.mot / Y.bilgi	
FMF	2	4	1	11	18
RA	5	8	5	41	59
SLE	1	5	1	12	19
Behçet	3	3	2	11	19
Skleroderma	0	0	0	1	1
SSA	3	3	2	16	24
Sjögren	2	1	0	4	7
Vaskülit	0	0	0	3	3
Diğer	2	4	2	5	13
Toplam	18	28	13	104	163

İlaç altında gebeliği olan hastaların doğumlarına bakıldığında anomali oranları 1 RA, 1 SLE, 1 SSA, 1 diğer tanı grubundan olan hastada anomali saptanmıştır. Anomalisi olan bebeklerin annelerinin kullandığı ilaçlara sırasıyla bakılacak olursa metotreksat + hidroklorokin, hidroklorokin+prednizolon, sulfasalazin ve prednizolon kullanımı olduğu gözlemlenmiştir. Anomalilere bakıldığında ise 2'si immatür akciğer, VSD ve kemik gelişim anomalisidir.

Tablo 4.19. Anomaliler

Anomaliler	İmmatür Akciğer, Uzamış Doğum	VSD	AC gelişimi yok+ 1 haf sonra ex	Kemik Gelişimi Geç	Toplam
Toplam	1	1	1	1	4

5. TARTIŞMA

Çalışma kapsamında 163 evli ve kadın hastaya 15 soruluk anket ve modifiye morisky skorlaması yapılmıştır. Çalışmaya katılan vakaların 59'u RA, seronegatif spondiloartrit, 19'u SLE, 19'u Behçet, 18'i FMF, 7'si sjögren, 3'ü vaskülit, 1'i skleroderma, 13'ü diğer hastalık grubundadır. TNSA 2013 verilerine göre evli her dört kadından birinin (% 26) kullandığı geri çekme yöntemi, gebeliği önleyici yöntemler arasında kullanımı en yaygın olan yöntemdir. Evli kadınlar tarafından en çok kullanılan modern yöntem RİA'dır (% 17). RİA'dan sonra en yaygın olan yöntem ise erkek kondomudur (%16). Tüplerin bağlanması yönteminin kullanımı %9, OKS kullanım oranı % 5'tir. Bizim çalışmamızda hastaların %22.7 si bariyer yöntem olan kondom kullanımı, %21.5 RİA, %21.5 geleneksel bir yöntem olan koitus interruptus, %9.2 'si tüp ligasyonu, %3.1'i OKS ile korunmaktadır (1). Bizim sonuçlarımız ile karşılaştırıldığında oranlar TNSA verileri ile benzer bulunmuştur.

AAA hastalarında gebelik seyri değişkendir; bazı hastalarda hiç atak görülmezken, bazılarında ataklar daha sık ve şiddetli olmaktadır. Peritonit, uterusu erken kasılmalara yol açacağından, ataklar abortus veya preterm doğumlara neden olabilmektedir (55,56).

Kolşisin, in vitro hücre bölünmesi esnasında mikrotübül polimerizasyonunu engelleyerek, mitozun hasar görmesine ve poliploidiye neden olmaktadır. Derya Eroğlu ve ark. yaptığı çalışmada kolşisin plasentadan geçer. Kolşisin kullanan gut hastalarının fetüslerinde poliploidi rapor edilmiş ve hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Ancak, AAA hastası olan ve kolşisin kullanırken gebe kalan kadınların, antenatal takibinde sorun olmadığı görülünce, amniyosentez yapılması koşuluyla, düzenli kolşisin kullanılmasına izin verilmiştir (58). Daha geniş serilerde yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar kolşisinin kromozomal anomaliye neden olmadığını göstermektedir; bu nedenle gebe iken kolşisin kullanan hastalar rutin olarak amniyosentez önerilmesinin gerekli olmadığı bildirilmektedir. Gebelikte kolşisin tedavisi, atak kontrolünde, amiloidozun önlenmesinde ve hastalığa bağlı abortusların engellenmesinde şu an için elimizdeki en önemli silahtır.

Perikonsepsiyonel dönem dahil, tüm gebelik boyunca kullanılması tavsiye edilmektedir (59,60). Kolşisinin gebelik kategorisi C dir. Yapılan çalışmalarda kolşisin kullanan gebelerin bebeklerinde nadiren trizomi 21 ve vertebral anomalilere rastlanmıştır.62 Bizim çalışmamızda da gebeliklerinde kolşisin kullanan hastalara bakıldığında 15 tane (% 60) canlı doğum gerçekleşmiştir. Bu 15 doğumun 12 si term, 3'ü preterm doğumdur. 14'ü normal doğum ağırlığında, 1'i de düşük doğum ağırlığındadır. Ayrıca geriye kalan gebelikler 8 'i (%32) spontan abortus, 1'i (%5) ektopik, 1'i (%5) küretajla sonlanmıştır. Kolşisin ile indometazin kombinasyonu kullanan 1 hastada ise doğum, termde ve normal doğumda gerçekleşmiştir. Herhangi bir anomali görülmemiştir.

Antimalaryal ilcalardan hidrosiklorokin gebelikte kullanımı güvenlidir ve hastalık aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Ruiz Irastorza ve ark. 1982-2007 yıllarını içeren çalışmasında HCQ'nin gebelikte lupus aktivitesini azalttığını ve bebeğe zarar vermediğini bildirmiştir. Gebelikte HCQ kullanmakta olan hastalardaki konjenital anomali sıklığı genel populasyondan fazla bulunmamıştır. Nadiren fetusta körlük ve sağırılık bildirilmiştir. Günde 200-400 mg HCQ alan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyonda artış ve kardiyak ileti bozukluğu bildirilmemiştir. Nadiren olgu sunumu olarak patent duktus arteriozus, atrial septal defekt, Down sendromu, ve 6. kromozomun kısa kolunda delesyon bildirilmiştir (62). Laktasyon sırasında HCQ kullanılabilir.

Çalışmamızda hidrosiklorokin kullanılan gebeliklere bakıldığında 12 annenin bebeklerinde 8 canlı doğum gerçekleşmiş, diğer doğumlar 2 spontan abortus, 2 küretaj ile sonlanmıştır. Doğum gerçekleşenlerde 7 term 1 preterm doğum gerçekleşmiştir. 2 düşük doğum ağırlığı, 6 normal doğum ağırlığı görülmüştür.

Hidrosiklorokin ve prednizolon kombinasyonu kullanan annelerin bebeklerinde 2 canlı doğum gerçekleşmiştir. Bu iki doğumda 1'inde anomali saptanmıştır. Bebeğe VSD saptanmıştır. Bu iki doğum termde ve normal doğum ağırlığında gerçekleşmiştir.

Hidroksiklorokin azatioprin ve prednizolon kombinasyonu kullanan 3 annen gebeliklerine bakılacak olursa bu 3 gebelikte 2 doğum 1 abortus gerçekleşmiştir. 1 preterm ve düşük doğum ağırlığı ve 1 term ve normal doğum ağırlığında bebekler doğmuştur. Çalışmamızda bu bebeklerde herhangi bir organ anomalisi saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda SSZ kullanan hastaların bebeklerinde nöral tüp defektleri, kardiyovasküler defektler, yarı damak riskinin arttığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise SSZ kullanan annelerin bebeklerinde diyare ve deri döküntüsü bildirilmiştir (63,64). FDA tarafından gebelikte kullanımı kategori B/D olarak gösterilmiştir (65). Çalışmamızda gebeliği boyunca SSZ kullanan 9 hastayı inceleyecek olursak, 5 canlı doğum gerçekleşmiştir. 2 gebelik abortusla, 2 gebelik ektopik olarak sonlanmıştır. Doğumlardan 3'ü preterm, 2'si term, 2'si düşük doğum ağırlığında, 2'si normal doğum ağırlığında, 1'i yüksek doğum ağırlığındadır.

Gebeliğinde SSZ prednizolon kombinasyonu kullanan 1 annenin gebeliğine bakılacak olursa term ve normal doğum ağırlığında bir doğum gerçekleşmiştir fakat hasta immatür akciğer ile doğmuş.

Mevcut kullanılan anti-TNF ler FDA tarafından sınıf B olarak sınıflandırılmaktadır.⁴³ Gebelikte TNF inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili riskler insanda yeteri kadar dokümanite edilememiştir. FDA'nın veritabanında 1999 yılından 2005'e kadar etanersept, infliksimab ve adalimumab kullanan 1500 gebelikten 41'inin çocuğunda 61 konjenital anomali bildirilmiştir. Konjenital anomaliler kalp defektleri (en sık), kistik böbrek, pulmoner malformasyonlar, teratom, trakeal stenoz, hipospadias, trizomi 21 ve hidroseli içermekteydi. Bu raporda bildirilen konjenital anomalilerin tiplerinin ve sayısının genel populasyona benzer olduğu belirtilmiştir (66,67). Yine OTIS (Organization of Teratology and Information) verilerine göre maruz kalan gebelerle kalmayanlar arasında malformasyon ve anomali açısından anlamlı fark saptanmadığı, erken gebelik döneminde etanersept ve infliksimaba maruz kalan 41 gebe arasında konjenital VACTER (vertebra anomalisi, anal anomaliler, kardiak anomaliler, trakeal problemler, özofageal problemler, renal

anomaliler) kriterlerini dolduran sadece bir tane bebek olduğu ve normal populasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda TNF inhibitörü kullanan romatoid artritli hastalarda prematürelilik ve düşük doğum ağırlığının daha fazla gözlemlendiği söylenmiştir (66,67,68,69).

Bizim çalışmamızda gebeliğinde etanercept kullanan 5 annenin bebeklerinde 4 canlı doğum gerçekleşmiştir ve bir gebelik abortusla sonlanmıştır. Doğum gerçekleşenlerde 4 term ve 4 normal doğum ağırlığında doğum gerçekleşmiştir. Çalışmamızda infliksimab kullanan bir hastanın gebeliği küretajla sonlanmıştır.

Çalışmalarda kortikosteroidler insanlarda döllenmeye yakın bir zamanda kullanıldığında yarık damak dudak riskini 3-6 kat arttırdığı görülmüş. Yüksek dozlarda ise İUGR riski bulunmuştur (70). Prednizolon gibi kısa etkili kortikosteroidler fetusa %10 oranında geçtikleri için görece güvenli olduğu düşünülmüştür (71). Çalışmamızda gebelikleri boyunca prednizolon kullanan ve prednizolon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan toplam 13 hasta vardır. Bu hastaların 8'i sadece prednizolon , 3'ü hidrosiklorokin ve prednizolon , 3'ü hidrosiklorokin azatioprin prednizolon kombinasyonu, 1'i sulfasalazine ve prednizolon kombinasyonudur. Sadece prednizolon kullanan hastaların gebelik sonuçlarına bakıldığında 7 canlı doğum gerçekleşmiştir. 1 doğum da küretajla sonlanmıştır. Doğum gerçekleşen annelerin bebeklerinde 2'si düşük doğum ağırlığında 4'ü normal doğum ağırlığında, 1'i yüksek doğum ağırlığı ile doğmuştur. 2'si preterm 1'i termde doğmuştur. Bir bebeğin doğum sonrası kemik gelişimi geç olmuştur.

Küçük moleküllü immunsupresif ilaçlar, Azatioprin (AZA) genelde güvenlidir, nadiren fetal malformasyon bildirilmiştir. Azatioprinin aktif formu olan 6-MP'e dönüşümü yapan enzim plasentada yoktur bu nedenle AZA plasentadan geçmez. Azatioprin ile nadiren İUGR preterm doğum ve ölü doğum riskinde artış görüldüğü gözlemlenmiştir bildirilmiştir. Günlük 2mg/gün dozundan fazla AZA ile tedavi olan annelerin bebeklerinde geçici lenfopeni, ciddi immün yetmezlik, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hematopoezde baskılanma nadir olgu sunumları

olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak AZA 2mg/gün dozunu geçmeyecek şekilde gebelikte kullanılabilir, fakat emzirme döneminde kullanımı önerilmez (41). Çalışmamızda gebeliğinde azatioprin kullananlara bakılacak olursa 4 gebelikte azatioprin kullanımı görülmüştür. Gebeliklerde 3 ü term ve normal doğum ağırlığında doğmuştur. 1 gebelik ise intrauterine ex ile sonlanmıştır.

Metotreksat gebelikte kontrendikedir. Kullanımı durumunda abortus endikasyonu vardır. Planlanan gebelik tarihinden 3 ay önce kesilmelidir. İlk trimestırda MTX kullanan annelerin bebeklerinde kromozomal anomali, nöral tüp defekti, kranial anomali bildirilmiştir (41). Bizim çalışmamızda gebeliğinde metotreksat kullanan 2 annenin gebeliklerinden biri metotreksat kullanımından dolayı küretajla sonlanmıştır. Metotreksat ve hidroksiklorokin kombinasyonu kullanan bir annenin gebeliği ise preterm doğum olarak görülmüştür ve bebeğin akciğer gelişimi geç olmuştur ve bir hafta sonra ex olmuştur.

Çalışmalara bakıldığında siklofosfamid gebelik kategorisi D dir. Teratojenik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca büyüme geriliği, yüz ve cranium deformiteleri, el ve ayak parmaklarının eksikliği bildirilmiştir. Olgu sunumlarında siklofosfamid kullanımı ile düşük ve ölü doğum bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da siklofosfamid kullanan 1 annenin gebeliği abortusla sonlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %58.9'u kontrasepsiyon konusunda bilgilendirilmemiştir. Bu da bize gösteriyor ki birinci basamak hekimlerinin ve klinik hekimlerinin bu konuda hastalara yeterince danışmanlık yapması gerekmektedir. Gerekirse kliniklerde bu konuda eğitimli yardımcı sağlık personeli bulundurulmalıdır. Klinik hekimlerinin aile hekimleri ile işbirliği içinde olması önem taşımaktadır. Yazılı ve görsel medyanın da bu konuda halkı bilinçlendirme çalışması yapması da bazı hatalı davranışların önüne geçilmesi bakımından yol gösterici olmaktadır. Aile hekimlerinin hasta görüşmesi sırasında kontraseptif yöntemler konusunda hastayı sorgulaması ve hastaya en uygun kontraseptif yöntemi sunmada en büyük rolü üstlenmeleri istenmeyen gebeliklerin veya gebelik komplikasyonlarının da önüne geçecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma kapsamında 163 evli ve kadın hastaya 15 soruluk anket ve modifiye morisky skorlaması yapılmıştır.
2. Çalışmaya katılan vakaların 59'u (%36.19) RA, 24'ü (%14.72) seronegatif spondiloartrit, 19'u (%11.65) SLE, 19'u (%11.65) Behçet, 18'i (%11.04) FMF, 7'si (%4.29) sjögren, 3'ü (%1.84) vaskülit, 1'i (%0.61) skleroderma, 13'ü (%7.97) diğer hastalık grubundadır.
3. Çalışmamızda hastaların %22.7 si bariyer yöntem olan kondom kullanımı, %21.5 RİA, %21.5 geleneksel bir yöntem olan koitus interruptus, %9.2 'si tüp ligasyonu, %3.1'i OKS ile korunmaktadır. Bizim sonuçlarımız ile karşılaştırıldığında oranlar TNSA verileri ile benzer bulunmuştur.
4. Romatolojik hastalığı olan kadınlarda gebelik sayısı tamamlanmış ise sterilizasyon yöntemi düşünülebilir.
5. Gebelik sayısını tamamlamamış hastalarda ileri dönemde gebelik düşünülüyorsa hastalığa en uygun kontraseptif yöntemi seçilmelidir.
6. Gebe kalan hastalar eğer ilaç kullanım zorunluluğu var ise en uygun ve teratojenite potansiyeli en az olan ilaç seçilmelidir.
7. Gebelik sırasında hastalıklara göre remisyon veya alevlenme olasılıkları göz önünde bulundurulmalı ve ona göre kontrol sayısı artırılmalıdır
8. Anomalilere bakıldığında ise 2'si immatür akciğer, VSD ve kemik gelişim anomalisidir.
9. Çalışmaya katılan hastaların modifiye morisky skorlarına bakıldığında hastaların %63.8 inin yüksek bilgi düzeyi ve yüksek motivasyonda olduğu gözlemlenmiştir.
10. Aile hekimlerinin hasta görüşmesi sırasında kontraseptif yöntemler konusunda hastayı sorgulaması ve hastaya en uygun kontraseptif yöntemi sunmada en büyük rolü üstlenmeleri istenmeyen gebeliklerin veya gebelik komplikasyonlarının da önüne geçecektir.

KAYNAKLAR

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
2. Cansun, D. Bülent, T. Oya, G. Berna, D. Özgür, Y. (2012) Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Oral Kontrasepsiyon Klavuzu http://www.tjod.org/wpcontent/uploads/2013/05/oral_kontrasepsiyon_kilavuzu.pdf
3. Williams Obstetrics 21st Ed: F. Gary Cunningham (Editor), Norman F. Gant MD, Kenneth J., Md Leveno, Larry C., Iii, Md Gilstrap, John C., Md Hauth, Katharine D., Md Wenstrom, John C. Hauth, J. Whitridge Obstetrics Williams (Editor), Steven L. Clark, Katharine D. Wenstrom, by McGraw-Hill Professional (April 27, 2001)
4. Ünlüoğlu, İ. (2006). Laktasyonel Amenore Metodu. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(22):60-7
5. Mc Naught J: Barrier and spermicidal contraceptives in adolescence. Adolesc Med Clin 2005;16(3):495-515. PMID: 16183536.
6. Kaunitz AM: Beyond the pill: new data and options in hormonal and intrauterine contraception. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):998-1004.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: Intrauterine device and adolescents. Obstetrics and Gynecology. 2007; 110(6): 1493- 5.
8. Erkkola R, Landgren BM. Role of rogestins in contraception. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 207-16.
9. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. Contraception 1994; 50(6):S1-S195.
10. Current diagnosis and treatment aile hekimliği tanı tedavi sy:189

11. Comprehensive Reproductive Health and Family Planning Training Curriculum Module 4. Combined Oral Contraceptives and Progestin-Only Pills. Pathfinder International. July 1999:1-221.
12. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormonal contraception without estrogens. *Human Reproduction Update* 2003;9(4):373-386.
13. Ahrendt HJ, Adolf D, Buhling KJ. Advantages and challenges of oestrogen-free hormonal contraception. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1947-1955.
14. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*.2011;83(5):397-404.
15. Black A, Francoeur D, Rowe T. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(3):219- 254.
16. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use: 2008 update.
17. Krishnan S, Kiley J, The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mcg/ levonorgestrel 100 mcg + ethinyl estradiol 10 mcg. *Int J Womens Health*. 2010 10;2:235-239.
18. Black A, Francoeur D, Rowe T. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(3):219- 254.
19. Wiegatz I, Thaler CJ. Hormonal contraception—What kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(28–29):495-506.
20. T. C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Aile Planlaması Danışmanlığı. Ankara, 2005.
21. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva:WHO; 2009. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/, 5.4.2012.
22. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd ed. Geneva:WHO;2001.
23. NHS Evidence. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception. RCOG Green-top Guideline No. 40:1-13.

24. Cem Yaşar Sanhal, Murat Ulukuş, İsmail Mete İtil. Current Developments In Contraception. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2012; 9(2): 85-93
25. Yücesoy İ, Çalışkan E. Kontrasepsiyon ve aile planlaması. İçinde: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. basım. Güneş Kitabevi, Ankara 2006; pp. 789 – 805.
26. Hendry WF. Vasectomy and vasectomy reversal. Br J Urol 1994; 73: 337-41
27. Amy JJ, Tripathi V. Contraception for women: an evidencde based overview. BMJ 2009; 339: 563-8
- 28 Naz RK. Contraceptive vaccines. Drugs 2005; 65(5) 593-603.
29. O’Connell K, Burkman RT: The transdermal contraceptive patch: an updated review of the literature. Clin Obstet Gynecol 2007;50:918-926. PMID:17982334.
30. Contraceptive Technology Update; Vaginal Ring; Johansson, Sitruk-Ware, 2004; Titia, Mulders, Thom et al, 2001
31. Madden T, Blumenthal P: Contraceptive vaginal ring. Clin Obstet Gynecol. 2007 ;50:878-885. PMID:16135576.
32. Miller L, Verhoeven CH, Hout J: Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005;106:473-482.
33. Norris Turner A, Ellertson C. How safe is emergency contraception? Drug Saf. 2002;25(10):695-706.
34. International Consortium for Emergency Contraception. Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines. Second Edition 2004.
35. Trussell J, Ellertson C, Stewart F. The Effectiveness of the Yuzpe Regimen of Emergency Contraception. Family Planning Perspectives. 1996;28(2):58-64.
36. Bermas BL, Hill JA: Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. Arthritis rhrum 1995;38:722-732.

37. Surita FG, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG: Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo Med J* 2007, 125:91-95.
38. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, et al. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 Apr 15;61(4):476-81.
39. Clowse ME, Magder LS, Witter FR, et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006 Feb;107(2 Pt 1) 293-9.
40. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005 Dec 15;353(24):2550-8
41. Sammaritano Lisa R, Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases, *Natural Clinical Practice* 2007
42. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, Doria A, Rai R, Meroni P, Cetin I, Derksen R, Branch W, Ruiz-Irastorza G, Petri M, Shoenfeld Y, Tincani A. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3): 209
43. A Doria, A. Tincani and M. Lockshin. Challenges of lupus pregnancies. *J Rheumatology* 2008 47 (Supplement 3): iii9-12.
44. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, Brucano A Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *J Rheumatology* 2008; 47 (Supplement3) : iii28-31.
45. Erkan D, Petal S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers *Rheumatology (Oxford)*. 2008 ;47 Suppl 3: iii23-7.
46. Carp HJA, Meroni PL, Y. Shoenfeld. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *J Rheumatology* 2008 47 (Supplement 3): iii6-iii8;doi10.1093

47. Frank R, Witter. Management of the High-Risk Lupus Pregnant Patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 253-265
48. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and Rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 46(11):1634-40.
49. A Doria, A. Tincani and M. Lockshin. Challenges of lupus pregnancies. *J Rheumatology* 2008 47 (Supplement 3): iii9-12.
50. Perricone R, De Carolis C, Kröegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, Fontana L, Perricone C. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (5): 646-651
51. Reznikoff-Etievant MF, de Lachaux Y, Marpeau L, Courouce A. Intravenous immunoglobulins and hepatitis C transmission in healthy pregnant women. *Lancet*. 1992;340(8825):986.
52. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:293-8.
53. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011;31:445-9.
54. Keser G. Gebelik ve Romatolojik Hastalıklar. *Klinik Romatoloji*. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (ed), sf 673-674, 2003
55. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre- pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(supplement 3):iii13-15.
56. Keser G. Gebelik ve Romatolojik Hastalıklar. *Klinik Romatoloji*. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (ed), sf 673-674, 2003
57. Stankovic K, Hentgen V, Grateau G. Auto- inflammatory syndromes and pregnancy. *Presse Medicine* 2008: 37(11): 1676-82
58. Tutuncu L, Atasoyu EM, Evrenkaya R, Mungen E. Familial Mediterranean fever-related nephrotic syndrome and successful full-term pregnancy. *Arch Med Res*. 2006 ; 37 (1): 178-80

59. Derya Eroğlu, Hilal Karahan Beyhan, Filiz Yanık. Familial Mediterranean Fever, Colchicine, and Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2006; 3(1): 65-69
60. Ditkoff EC, Sauer MV. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 684- 5
61. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG: Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 108(2): 171- 6
62. Morris, Y. Kınıklı, G. (2014) Gebelikte Romatizmal Hastalıklar ve Tedavisi. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/>
63. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Ann Rheum Dis* 2009; 4
64. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.*2000; 343:1608-14. 53.
65. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.*2001;153:961-8
66. Bozkurt, M. Ucar, D. Gebelikte Romatoid Artrit Tedavisi: Derleme. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(2):62-69
67. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011;31:445-9. 3.
68. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1955-68
69. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol* 2010;39:99- 108.

70. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:421-9.
71. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther.*2006;8:215.
72. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity.*2003;36:51-6.

