

**Romatoid artrit ve gebelik: 15 olgu sunumu****Rheumatoid Arthritis and Pregnancy: 15 case reports**Atilla KARATEKE<sup>1</sup>, Raziye KESKİN KURT<sup>2</sup>, Hacer PAKSOY<sup>3</sup>, Abdullah ERMAN YAĞIZ<sup>3</sup><sup>1</sup> Hatay Antakya Doğumevi, Hatay, Türkiye<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Hatay, Türkiye<sup>3</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D. Hatay, Türkiye**ÖZET**

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), yetişkin popülasyonun yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup, kadınlarda görülme sıklığı, erkeklerden fazladır. RA'lı kadınların önemli bir kısmı da reproduktif çağdadır. RA'nın aktivitesi gebelikte genellikle azalırken, bir kısmında ise semptomlar daha da kötüleşir. RA tedavisinde kullanılan ilaçların, gebelik üzerine etkisi tam bilinmediğinden dolayı, gebelik sürecinde hastalığın tedavisi tartışmalıdır.

Bu yazıda amacımız, kliniğimizde gebelik ve RA tanılarını takip edilen olguların antenatal ve postnatal dönemdeki klinik özelliklerinin irdelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya RA tanısıyla takip edilen 15 hasta dahil edilmiştir. Gebelik öncesi kullanılan tedavi kesilmiş ve hastalar sadece prednol ve parasetamol almıştır. Bu süreçte gebelerin takibi aynı klinisyen tarafından yapılmıştır. Ultrasonografi ile seri fetal ölçümler ve 3. trimesterde non-reaktif stres (NST) testi yapıldı. Gebelik boyunca her ay RA açısından klinik muayene yapıldı. Ayrıca her ay laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, biyokimya ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) çalışıldı. İstatistiksel analiz SPSS 17.0 programı ile yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $26.7 \pm 1.2$  (20-32) idi. Onbeş, hastanın öndördünde gebelik öncesinde RA mevcut iken, sadece bir tanesi hamilelik döneminde yeni tanı almıştır. Oniki RA'lı gebelikte semptomlar düzelirken, ikisinde şiddetlendiği gözlemlenmiştir. Gebelikte yeni tanı alan RA hastasına perinatal dönemde prednol ve sadece ağrı kesici olarak parasetamol verilirken, postpartum dönemde sulfasalazin başlanmıştır. Postpartum dönemde onbir hastada semptomlar yeniden şiddetlendi ve bunlara sulfasalazin başlandı. RA semptomları gebelikte azalan olgularda laboratuvar bulgularının gebelik haftası ilerledikçe azaldığı görülürken, klinik bulguların da aynı şekilde gerilediği izlenmiştir. ESH ve CRP ile hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $r=0.678$ ,  $p=0.02$ ).

**Sonuç:** RA'sı olan hastalara gebelik öncesinde kullandıkları ilaçların gebelikte zararlı olabileceği ve gebelik döneminde semptomların değişebileceği hakkında danışmanlık verilmelidir. RA'sı olan gebeler, gebelik döneminde yakından takip edilerek semptomlara yönelik tedavi uygulanmalıdır. Postpartum dönemde semptomların yeniden şiddetlenebileceği akıldan tutulmalı ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Ayrıca gebelik öncesi metotreksat kullanan hastalara emzirme döneminde de bu ilacın kontrendike olduğu anlatılmalıdır ve bunun yerine diğer ilaçlar düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, gebelik, metotreksat

**ABSTRACT**

**Aim:** Rheumatoid arthritis (RA) is seen approximately 1-2% of adult population and is more common in women than men. A significant number of these women with RA is in the reproductive age. While the activity of RA during pregnancy usually decreases, the symptoms are getting worse in a part. As the insufficient knowledge about whether the drugs for RA are safe in pregnancy, the treatment of this disease is difficult. In the present study, the prognosis of RA in patients before pregnancy, perinatal and postpartum period was reported.

**Material and Methods:** A total of 15 patients with RA were included to this study. The treatment was stopped for RA before pregnancy and the patients received just prednol and paracetamol. At this time, the monitoring of pregnant was conducted by the same clinician. Serial ultrasonography and non-reactive stres test(NST) in the 3'rd trimestere were done. Clinical examination was done every month during pregnancy in term of RA. Moreover, the laboratory tests (complete blood count, biochemical, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) ) were studied. The statistical analyse was performed with SPSS 17.0 for windows

**Results:** The mean age of patients was  $26.7 \pm 1.2$  (range 20-32). While the RA was present in fourteen of fifteen patients before pregnancy, just one of them has taken a new diagnosis. The symptoms of twelve pregnant with RA was decreased and was observed to be aggravated in two other of pregnant. The patient with RA who was diagnosed newly in pregnancy, received just analgesic (paracetamol) and prednol in the perinatal period and methotraxate (mtx) was started in the postpartum period. In the postpartum period, a total of eleven patients' symptoms were re-aggravated and thereby, methotrexate and sulfasalazine were given again to seven of them. While laboratory findings in cases of decreased RA symptoms in pregnancy were decreasing with increasing gestastional age, the clinical findings also were regressed. There was a positive correlation between ESH, CRP with tender joint count and swollen joint count ( $r= 0.678$ ,  $p: 0.02$ ).

**Conclusion:** The patients with RA should be counseled before pregnancy and monitorized closely and treated for symptoms during pregnancy. Re-aggravation of symptoms in the postpartum period should be kept in mind and patients should be warned about this. In addition, the patients who received methotrexate before pregnancy, should be told that this drug is contraindicated during breast feeding period and other medications should be considered instead of this drug

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, pregnancy, methotrexate

## Giriş

Romatoid artrit (RA), etyolojisi ve patogenezi net olarak bilinmeyen ve çok sayıda eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Th 1 sitokinlerin Th 2'ye göre daha baskın olduğu bu hastalık, yetişkin popülasyonun yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla rastlanmaktadır (1). RA'lı kadınların önemli bir kısmı da reproduktif çağdadır.

Gebelik döneminde Th 1 sitokinlerin azaldığı, Th 2 aracılı immunitenin arttığı bilinmektedir (2). Ayrıca gebelik döneminde artan seks hormonları ve steroid salgısındaki değişikliklerden dolayı da Th 2 lenfosit sayısı artar (3). İşte bu faktörlerden dolayı da gebelik döneminde %70-80 oranında RA hastalık aktivitesi azalırken, postpartum dönemde tekrar şiddetlenmektedir (4, 5). Bunun yanında %25 oranında gebelik döneminde RA aktivitesi artabilir (6).

RA tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları gebelik döneminde kullanılabilirken, bazıları kontrendikedir. Kullanılan ilaçlar hakkında yeteri kadar bilgi yoktur. Bu çalışmada takip ettiğimiz RA hastası on beş gebenin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve postpartum dönemindeki hastalık seyri bildirilmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesinde RA tanısıyla takip edilen 15 gebenin dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucu yapılmıştır. Gebelerin demografik özellikleri, hastalık başlangıç süreleri, kullandıkları ilaçlar, laboratuvar değerlerinden tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve karaciğer ile böbrek fonksiyon değerleri kayıt edilmiştir. RA için kullandıkları ilaçlar 3 ay öncesinden kesilmiştir. Gebelik boyunca prednol ve sadece ağrı kesici olarak parasetamol verilmiştir. RA hastalık aktivitesi takibi için DAS28 kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterler; ESH, CRP, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısıdır. Gebelerin takibi aynı kadın doğum uzmanı tarafından yapılmıştır. Postpartum dönemde 1. aydan 12.ay sonuna kadar kayıt alınmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programı (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0; Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı  $26.7 \pm 1.2$  olup, yaş aralığı 20 ile 32 arasında idi. Onbeş gebenin ondördünde RA gebelik öncesi mevcutken, sadece birisinde gebelikte tanı konuldu. Ondört gebeden hastadan dokuzu gebelik öncesi metotrexat kullanıyordu. Kalan beş hasta ise sulfasalazin alıyordu. Bu ilaçlar gebelikte kesildi ve hastaların RA'de görülen bulguları takip edildi. Oniki gebede tutukluk, şişlik ve ağrı azalırken, bunun yanında ESH ve CRP değerlerinin azaldığı izlendi (Tablo 1). Bu grupta hastaların yaşı ilerledikçe klinik bulgu ve laboratuvar değerlerinin daha da azaldığı tespit edilmiştir ( $r= -0.879$ ,  $p: 0.02$ ). Ayrıca gebelik haftası ilerledikçe klinik bulguların ve laboratuvar değerlerinin aynı şekilde gerilediği izlenmiştir ( $r= -0.782$ ,  $p: 0.001$ ). Yine bu grupta ESH ve CRP ile hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $r= 0.678$ ,  $p: 0.02$ ).

**Tablo1** : Gebelikte RA hastalık aktivitesi azalan hastaların ortalama değerleri

	ESH	CRP	HES	ŞES
ilaç bırakmadan önceki dönem	$23 \pm 4$	$9.2 \pm 3.1$	$3 \pm 1$	0
ilaç bırakmasının 3.ayı	$40 \pm 7$	$15.5 \pm 5.3$	$7 \pm 2$	$4 \pm 3$
Gebelik 3. ayı	$33 \pm 3$	$11.1 \pm 3.7$	$5 \pm 3$	$2 \pm 1$
Gebelik 6. ayı	$28 \pm 3$	$8.7 \pm 2.8$	$3 \pm 2$	$1 \pm 1$
Gebelik 9.ayı	$21 \pm 4$	$6.7 \pm 2.4$	$1 \pm 1$	0
Postpartum 3.ay	$31 \pm 5$	$12.3 \pm 4.4$	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: C - reaktif protein

HES: Hassas eklem sayısı

ŞES: Şiş eklem sayısı

Diğer iki gebede ise semptomlar alevlendi. Bunun üzerine bu iki gebeye prednol ve parasetamol başlandı. Bu gebelerin kan sayımı, ESH, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri aylık kontrol edildi. Semptomları artan bu gebelerin ESH ve CRP değerlerinin arttığı izlendi (Tablo 2). Bir gebede ise gebeliğin ilk trimesterinde ellerde tutukluk ve şişlik olması üzerine gerekli muayene ve kan tahlilleri yapıldıktan sonra magnetik rezonans incelemesi (MRI) yapıldı. MRI'da RA lehine bulgular saptandı ve bunun üzerine prednol ve parasetamol başlandı.

**Tablo 2 :** Gebelikte RA hastalık aktivitesi artan hastaların ortalama değerleri

	ESH	CRP	HES	ŞES
İlaç bırakmadan önceki dönem	21	8.4	2	0
İlaç bırakmasının 3.ayı	30.5	15.3	4	3
Gebelik 3. ayı	37	17.4	5	5
Gebelik 6. ayı	40	19.1	4	6
Gebelik 9.ayı	42.5	23.4	10	9

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: C - reaktif protein

HES: Hassas eklem sayısı

ŞES: Şiş eklem sayısı

Tüm gebelerin takibi sırasında fetusa ait anomali izlenmedi. Tüm gebeler miadında doğum yaptı. Bebeklerde herhangi bir anomali veya sıkıntı gözlenmedi. Postpartum dönemde daha önceden RA tanısı olan hastaların onbirinde semptomlar yeniden şiddetlenirken, bunlara sulfasalazin başlandı. Kalan dört hastanın ise semptomları artmaması üzerine non-steroid ağrı kesicilerle ile takip edildi.

Hastanın birinde RA gebelikte saptanırken bu hastaya sadece prednol ve parasetamol verilmiştir. Postpartum dönemde sulfasalazin başlandı.

## Tartışma

RA aktivitesi gebelik döneminde azalır ve genellikle stabil seyredir. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda gebelik döneminde %95'e varan oranlarda belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir (7). Yukarıda belirtildiği gibi bunun nedeninin gebelikte Th2 aracılı immunitenin artması ve alfa-fetoprotein seviyesinin sinovyal nötrofilleri baskılaması olduğu düşünülmektedir (8). RA aktivitesinin azalması ilk trimestirda başlar ve 3.trimestir sonuna doğru ise iyice azalır (2, 7). Başka bir çalışmada ise %25 oranında gebeliğin RA aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ilk trimestirin sonuna doğru oniki gebede aktivite azalırken, ikisinde ise arttığı gözlenmiştir. Bunun yanında gebelikte yeni RA görülmesi çok nadirdir. Bizim çalışmada bir gebede yeni RA tanısı konulmuştur ve semptomlar prednol ve parasetamol ile baskılanmıştır.

RA tedavisindeki amaç; inflamasyon ve ağrının azaltılması, sistemik tutulumun kontrol altında tutulmasıdır. RA için kullanılan ilaçların mekanizması tam olarak bilinmediğinden, tedavi genellikle ampirik şekilde başlanır. Gebelik planlanmadan en az 3 ay önce kesilmesi gereken bu ilaçların birçoğunun gebelikte kontrendike olduğu bilinmektedir. Özellikle metotreksate kullanan gebelerde düşük riskinin arttığı ve fetuslarda anomali görülme ihtimalinin arttığını bildiren çalışmalar bildirilmiştir (9, 10). Sulfasalazin kullanımının fetuslarda anomali yaptığına dair çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bunun yanında sulfasalazin kullanımının fetuslarda anomali yapmadığına dair sadece bir çalışma bulunmaktadır (11). Bizim çalışmamızdaki gebelerden doğan bebeklerin muayenesi pediatrist tarafından yapılmıştır ve herhangi bir anomali saptanmamıştır.

RA'nın aktivitesi postpartum dönemde ilk 1 yıl içerisinde %70 oranında yeniden şiddetlenebilir (5, 12). Postpartum 1.ay içerisinde RA'nın aktivitesinin 2 ayrı çalışmada yüksek oranda arttığı bildirilmiştir (13, 14). Bizim

çalışmamızdaki gebelerin postpartum dönemde onbir tanesinde aktivitede artma olduğu gözlenmiştir. Bunların beşinin ilk 1 ay içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsine sulfasalazin başlanmıştır. Gebelik öncesi metotreksat kullananlara emzirme döneminde bu ilacın kontrendike olduğu anlatılmıştır.

Postpartum dönemde emzirme konusunda kullanılan ilaç gebelik kategorisi D veya X ise emzirme önerilmemektedir. Metotreksatın grubu X olduğu için emzirme önerilmezken, sulfasalazin B kategorisinde olduğundan emzirmede herhangi bir sıkıntı olmadığı bildirilmiştir (15). RA aktivitesi artan tüm hastalara postpartum dönemde emzirme döneminin sonuna kadar sulfasalazin başlanmıştır.

## Sonuç

RA'lı bayanların gebelik öncesi danışmanlık alması, gebelik döneminde romatolog ile eş zamanlı takip edilmesi ve postpartum dönemde de yakından takip edilmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1502-7.
2. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol.* 2006;22:234-41.
3. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64:839-44.
4. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1634-40.
5. Pope RM, Yoshinoya S, Rutstein J, Persellin RH. Effect of pregnancy on immune complexes and rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1983;74:973-9.
6. Klipple GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:213-39.
7. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:195-212.
8. Belcher C, Doherty M, Crouch SP. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:379-80.
9. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209.
10. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997;40:971-3.
11. Mogadam M, Dobbins WO, 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology.* 1981;80:72-6.

12. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35:152-5.
13. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1219-27.
14. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1212-7.
14. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:316-7.