



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ROMATOİD ARTRİT, SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS,
AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE ANKİLOZAN SPONTİLİT
TANISI OLAN GEBELERDE KRONİK HASTALIK
ANEMİSİNİN GEBELİK PROGNOZUNA ETKİSİ**

Dr. Elif Ünal Kaya

ANKARA/2024



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ROMATOİD ARTRİT, SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS,
AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE ANKİLOZAN SPONTİLİT
TANISI OLAN GEBELERDE KRONİK HASTALIK
ANEMİSİNİN GEBELİK PROGNOZUNA ETKİSİ**

Dr. Elif Ünal Kaya

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. İhsan Ateş**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e, tez sürecinde her zaman destek olan, güler yüzü ve tatlı diliyle asistanlarının her zaman arkasında duran sayın Doç. Dr. Emra ASFUROĞLU KALKAN'a,

Benim için yerleri her zaman özel olan, her zaman arkamda olduklarını bildiğim annem Prof. Dr. Fatma ÜNAL ve babam Prof. Dr. Halil İbrahim ÜNAL'a, uzakta da olsa varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim çok değerli ablam Dr. Hilal ÜNAL GÜLSÜNER ve eşi Doç. Dr. Süleyman GÜLSÜNER'e,

Asistanlık gibi zorlu bir süreçte birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli dostlarım sevgili Dr. İrem SAĞLAM, Dr. Ecem ERDEMİR, Dr. Eray Can AKDAĞ ve Dr. Mustafa Serhat SAYLAM'a,

Hayatımın her döneminde desteğini esirgemeyen, en yakın dostum ve hayat arkadaşım olan çok sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Mert Ali KAYA'ya bu süreçte yanımda oldukları için teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANEMİ.....	2
2.1.1. Kronik Hastalık Anemisi.....	3
2.2. GEBELİKTE ANEMİ.....	4
2.3. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	5
2.4. ROMATOİD ARTRİT	10
2.5. ANKİLOZAN SPONDİLİT	13
2.6. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
4. SONUÇLAR	24
5. TARTIŞMA	45
6. KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	58
EKLER.....	59

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACPA	: Anti sitruline edilmiş peptit antikoru
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-SSA	: Anti-Sjögren sendromu ilişkili antijen A otoantikorları
AS	: Ankilozan spondilit
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C-reaktif protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DM	: Diyabetes mellitus
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatik İlaç
ELE	: Erizipel benzeri eritem
FMF	: Ailesel akdeniz ateşi
HT	: Hipertansiyon
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
KHA	: Kronik hastalık anemisi
MCV	: Ortalama korpüsküler hacim
NSAID	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
PROM	: Erken membran rüptürü
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
RBC	: Kırmızı kan hücresi

SGA : düşük gestasyonel yaş
SLE : Sistemik lupus eritematozus
TNF : Tumor nekroz faktörü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Özellikleri (N=138)	25
Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Düşük Doğum Ağırlığı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	27
Tablo 3. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Düşük Doğum Ağırlığı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi.....	29
Tablo 4. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	31
Tablo 5. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	33
Tablo 6. Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi.....	35
Tablo 7. Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	37
Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Preterm Doğum ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	39
Tablo 9. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Preterm Doğum ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	41
Tablo 10. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Transfüzyon İhtiyacı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Avrupa Romatizma Birliği/Amerikan Romatoloji Koleji, SLE için sınıflandırma kriterleri	20
--	----



ÖZET

Amaç: Sistemik lupus eritematozus, ailesel akdeniz ateşi, ankilozan spondilit ve romatoid artrit tanısı olan ve kronik hastalık anemisi olan gebelerde aneminin gebelik prognozuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'ne başvuran SLE, FMF, AS, RA tanılı gebeler demografik ve laboratuvar değerleri açısından incelenmiştir. Hastalarda preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, transfüzyon ihtiyacı, düşük doğum ağırlığı, normal vajinal doğum ve sezaryen doğum durumları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 138 gebe hasta dahil edildi. Bu hastaların 72 tanesinde FMF, 22 tanesinde SLE, 28 tanesinde AS ve 16 tanesinde RA tanısı bulunmaktaydı. Bu hastaların 61 tanesine anemi eşlik etmekteydi. Gebelik öncesi hemoglobin değeri ortalama olarak 12.8 g/dL, üçüncü trimester ortalama hemoglobin değeri 12.1 g/dL idi. 18 hastada intrauterin büyüme geriliği (%13), 8 hastada hipertansiyon (%5.8), 8 hastada da gestasyonel diyabet (%5.8) gebeliğe eşlik etmekteydi. Toplam 138 hastadan 1'inde hastanın isteğine bağlı olarak gebelik terminasyonu gerçekleşti. Geri kalan 137 doğumdan 22 tanesi (%16.1) preterm doğum olarak sonuçlandı. Ortalama doğum haftası 38 hafta olarak sonuçlandı. Bu doğumlardan sonuçlanan 16 bebekte (%11.8) düşük doğum ağırlığı olduğu saptandı. Doğum kilosu ortalama olarak 3155 gram olarak sonuçlandı. 2 hastada intrauterin exitus (%1.4), 2 hastada fetal aritmi (%1.4) saptandı. 137 doğumun 93 tanesi (%67.9) sezaryen doğum olarak gerçekleşti. 3 hastada (%2.2) doğum sonrasında yoğun bakımda takip edilme ihtiyacı gelişti. 8 hastada (%5.8) anemiye bağlı olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olduğu görüldü.

Sonuç: Sistemik lupus eritematozus, ailesel akdeniz ateşi, ankilozan spondilit ve romatoid artrit tanılı gebelerde anemi ile ilişkili olarak gebelik sonlanımları incelendiğinde, anemi ile herhangi bir gebelik komplikasyonunun anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ailesel Akdeniz ateşi

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the impact of anemia of chronic disease on pregnancy outcomes in pregnant women diagnosed with systemic lupus erythematosus, familial Mediterranean fever, ankylosing spondylitis, and rheumatoid arthritis.

Material and Methods: Pregnant women diagnosed with SLE, FMF, AS, and RA who presented to Ankara Bilkent City Hospital were examined in terms of demographic and laboratory values. Pregnancy outcomes, including preterm birth, intrauterine growth restriction, transfusion requirement, low birth weight, normal vaginal delivery, and cesarean section, were investigated in these patients.

Results: A total of 138 pregnant patients were included in our study. Of these patients, 72 had FMF, 22 had SLE, 28 had AS, and 16 had RA. Anemia was present in 61 of these patients. The average pre-pregnancy hemoglobin level was 12.8 g/dL, and the average hemoglobin level in the third trimester was 12.1 g/dL. In 18 patients intrauterine growth restriction (13%), in 8 patients hypertension (5.8%), and in 8 patients gestational diabetes (5.8%) were present during pregnancy. Among the total of 138 patients, termination of pregnancy was performed at the patient's request in one case. Of the remaining 137 deliveries, 22 (16.1%) resulted in preterm birth, with an average gestational age of 38 weeks. Low birth weight was observed in 16 babies (11.8%), with an average birth weight of 3155 grams. In 2 patients, intrauterine fetal demise (1.4%), and in 2 patients, fetal arrhythmia (1.4%) were detected. Of the 137 deliveries, 93 (67.9%) were cesarean sections. Intensive care follow-up was required for 3 patients (2.2%) after childbirth. Eight patients (5.8%) required erythrocyte suspension transfusion due to anemia.

Conclusion: When pregnancy outcomes associated with anemia were examined in pregnant women diagnosed with systemic lupus erythematosus, familial Mediterranean fever, ankylosing spondylitis, and rheumatoid arthritis, no significant association between anemia and any pregnancy complication was found.

Keywords: Pregnancy, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, familial Mediterranean fever



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, gebelik ile ilgili en sık komplikasyonlardan biridir. Fizyolojik olarak, plazma hacmi gebeliğin ikinci trimesteri ile üçüncü trimesterinin ortası arasında, gebelik öncesi hacmin %25-80'i kadar genişlemektedir ve fizyolojik bir anemi durumu ortaya çıkmaktadır.

Demir eksikliği anemisi gebelikte aneminin en sık sebebi olup dünyanın çeşitli bölgelerinde prevalansı %12 ila %43 arasında değişmektedir (1). Kronik hastalık anemisi ise dünyada aneminin en sık ikinci sebebi olup kronik inflamatuvar süreçler ile ilişkilidir ve bu süreçle ilişkili 3 ay veya daha fazla süren anemi olarak tanımlanmaktadır (2).

Gebelikte derin anemi olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3). Ciddi maternal aneminin komplikasyonları arasında düşük doğum ağırlığı, prematürite, spontan abortus, eklampsi, preeklampsi, fetal ölüm bulunmaktadır (4, 5). Bu şekilde maternal ve fetal sonuçlara sebep olduğundan gebelikte aneminin tanısı ve tedavisi, gebeliğin prognozu açısından önem arz etmektedir.

Romatolojik hastalıkların gebelik sürecinde hem inflamatuvar süreçleri hem de anemiye bağlı diğer komplikasyonları kötü etkilediğini düşünmekteyiz.

Biz de bu çalışmamızda kronik inflamasyonu olan gebelerde aneminin gebelik prognozuna etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

Anemi, hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun ve/veya kırmızı kan hücresinin (RBC) sayıların normalden düşük olması ve bireyin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz olması olarak tanımlanmaktadır. Anemi, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkilemektedir (6).

Popülasyon düzeyinde ve klinik uygulamada, anemiye değerlendirmek için kullanılan en yaygın gösterge Hb konsantrasyonudur (7). Demir eksikliği anemisinde mutlak ferritin eksikliği görülür (8). En yaygın olarak düşük hemoglobin konsantrasyonu veya düşük hematokrit ile teşhis edilse de, anemi aynı zamanda RBC sayımı, ortalama eritrosit hacmi, kan retikülosit sayımı veya Hb elektroforezi kullanılarak da teşhis edilebilir (9).

Genel olarak, aneminin belirtileri ve semptomları, aneminin derecesini tahmin etmede güvenilir değildir. Birçok faktör, aneminin semptomatolojisini belirler, başlangıç zamanı ve hastanın genel başlangıç sağlığı en önemli faktördür. Anemi gelişimi zamanla aylar içinde olan hastalar, kompensatuar mekanizmaların kullanımı nedeniyle daha düşük hemoglobin seviyelerine tahammül edebilirler. Kan, oksijen taşıdığı için belirtiler çoğunlukla oksijenin eksikliğiyle ilgilidir, başlıca yorgunluk ve nefes darlığıdır. Yorgunluk, halsizlik, uyuşukluk, sinirlilik ve azalan çalışma toleransı aneminin iyi bilinen klinik belirtileridir (10). Fiziksel muayenede, anemi, mukoz membranların solukluğu ve dinlenme taşikardisi ile kendini gösterir.

Anemide 2 sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. İlk olarak, Wintrobe'un gözlemlerine dayanan bu sistem, kırmızı kan hücre (RBC) boyutunun aneminin potansiyel etiyolojilerini ayırt edebileceğini belirtmektedir. Bu, "mikrositik", "normositik" ve "makrositik" anemi kavramlarını oluşturmaktadır. Mikrositik anemiler, ortalama korpusküler hacmi (MCV) normalden küçük olan anemilerdir (<80 fL). Mikrositik anemiler, hemoglobin sentezindeki kusurları yansıtır. Demir eksikliği, sekestrasyonu (kronik hastalık anemisi), talasemi veya sideroblastik anemiler gibi faktörler mikrositoza neden olabilir (11).

Makrositik anemilerin (MCV > 100 fL) iki genel etiyolojisi vardır: RBC zarı kusurları ve DNA sentezi kusurları. RBC zarı kusurları, karaciğer hastalığı veya hipotiroidizm durumlarında ortaya çıkabilir. Bu durumdaki makrositik kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) periferik yaymanın incelenmesinde genellikle yuvarlaktır. Bununla karşılaştırıldığında, DNA sentezi kusurları (örneğin megaloblastik anemi veya kemoterapi ile görülenler) belirgin bir oval makrositozu gösterir (12).

Aneminin potansiyel etiyolojilerini ayırt etmek için RBC boyutunu kullanmanın zorluğu, birçok durumda RBC'lerin normal bir boyut göstermesidir ("normositik anemi", MCV 80–100 fL). Bu durum, bir sürecin erken aşamalarında (örneğin demir eksikliği) veya birden çok sürecin aynı anda meydana geldiği durumlarda (eş zamanlı demir eksikliği ve karaciğer hastalığı) ortaya çıkabilir ve normal aralıkta bir RBC boyutuna yol açabilir.

Diğer sınıflandırma şeması, aneminin altta yatan mekanizmasını (RBC kaybındaki artış veya RBC üretimindeki azalma) kullanır. İlk ayırım noktası retikülosit sayısı tarafından belirlenen RBC üretiminin artmış veya azalmış olup olmadığıdır. Eğer artmışsa, hemoliz ve kan kaybı birincil düşünce sebepleridir. Eğer RBC üretimi azalmış gibi görünüyorsa, o zaman kemik iliği üretiminin bozulmuş temel nedenleri düşünülmelidir.

2.1.1. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi veya kronik inflamasyon anemisi, hastanede yatmakta olan hastalarda aneminin en sık nedenidir (8). Demir eksikliği anemisinden sonra en sık görülen anemi nedenidir (13). Sıklıkla demir eksikliği anemisi ile karıştırıldığı ve genellikle bir dışlama tanısı olduğu için bu durumun yaygınlık oranını belirlemek zor olabilir. Kronik hastalık anemisi, mevcut hastalıkların vücudun çeşitli bölgelerinde demir alımının azalmasına yol açan aktif bir bağışıklık/iltihaplanma yanıtı ortaya çıkardığı hastalarda bulunur (14). Demir düzensizliği ve retiküloendotelyal sistemden demirin emilmesinin bozulması, azalmış eritropoez, eritropoietine yanıtın azalması, azalmış eritrosit ömrü ve kemik iliği infiltrasyonu, kronik hastalık anemisi patofizyolojisinde rol oynar (15).

Kronik hastalık anemisinde transferrin düzeyi artar, serum demiri ve transferrin satürasyonu azalırken serum ferritini artar. Transferrin satürasyonunun azalması yalnızca demir eksikliğinden değil, aynı zamanda transferrin üretiminin artması nedeniyle de meydana gelir. Demir eksikliği, demirin retiküloendotelyal sistem hücrelerinde tutulmasından kaynaklanır ve düşük serum demiri sonuç olarak düşük transferrin satürasyonuna neden olur. Bir transport proteini olan transferrin seviyesi bu nedenle demir eksikliği anemisinde artar ancak kronik hastalık anemisinde azalmış veya normal seviyelerdedir (8).

Ferritin bir akut faz proteinidir ve kronik inflamatuvar durumlarda seviyesi artar. Alta yatan inflamasyon dışlandıktan sonra, vücut demir durumunun iyi bir ölçüsüdür. Serum ferritin normal seviyeleri genellikle 15 ila 300 µg/L arasındadır. Bu nedenle KHA olan hastalarda serum ferritin seviyesi genellikle demirin retiküloendotelyal hücreler tarafından tutulması ve inflamasyona sekonder artan üretim nedeniyle artar (16).

2.2. GEBELİKTE ANEMİ

Dünyadaki ülkelerin %80'inden fazlasında gebelikte anemi prevalansı %20'nin üzerinde olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gebelikte aneminin küresel prevalansının yaklaşık %41,8 olduğu tahmin edilmektedir; bu oran ABD'de %5,7'den Gambiya'da %75'e kadar değişmektedir (17).

Gebelik sırasında anemi, deniz seviyesinde hemoglobin konsantrasyonunun (Hb) <12 g/L olması olarak tanımlanır. Gebeliğin 20-24. haftalarında hemodilüsyonda maksimum seviye görülür (18). Hb yüksek rakımlarda ve sigara içenlerde artar (19). Sigara içenlerde fetal büyümeyi olumsuz yönde etkileyen plazma hacminin azalması ve hemoglobinin artması, oksijen taşıma kapasitesi olmayan karboksihemoglobin artışına yönelik adaptasyonlardır. Gebelikte şiddetli anemi (Hb < 7 g/dL) acil tıbbi tedavi gerektirir ve Hb < 4 g/dL, konjestif kalp yetmezliği, sepsis ve ölüm riski taşıyan acil bir durumdur (19).

Sıtma dışı bölgelerdeki vakaların yarısından fazlasını oluşturan beslenmeye bağlı demir eksikliği, gebelik sırasında aneminin en yaygın nedenidir (17). İlk trimesterde demir gereksinimleri ve demir emilimi çok düşüktür, ancak üçüncü trimesterde maksimuma

ulaşacak şekilde kademeli olarak artar (17, 20). oğul gebelik, genç yaşta gebelik ve yüksek doğum sayısı, gebelikte artan anemi riski ile ilişkilidir (21-23).

2.3. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

Ailesel Akdeniz ateşİ (FMF), Doğu Akdeniz bölgesinden köken alan Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi topluluklarda yaygındır. Ancak, son iki yılda bu bölgelere büyük nüfus hareketleri nedeniyle, Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'dan yüzlerce hasta rapor edilmiştir (24). FMF'nin yaygınlığı endemik ülkelerde 1:500 ila 1:1,000 arasında değişmektedir ve en yüksek bildirilen yaygınlık, merkezi Anadolu bölgesinden 1/395 olarak rapor edilmiştir (25). Hastalık yaygınlığı ve nüfus büyüklüğü göz önüne alındığında, Türkiye dünyadaki en yüksek FMF hastası sayısına sahiptir ve onu İsrail ve Ermenistan izlemektedir (24).

Ailesel Akdeniz ateşİ (FMF), genellikle periton, plevra, eklemler veya deriyi tutan, tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan ateş nöbetleri ve lokalize inflamasyonla karakterize, otozomal resesif, kalıtsal, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu inflamasyon dönemlerine esas olarak nötrofillerin seröz boşluklara yoğun akışı aracılık eder ve buna akut faz reaktanları, inflamatuvar ürünler ve sitokin seviyelerinde bir artış eşlik eder. Akut inflamasyon atağı genellikle kısa sürelidir (1-3 gün) ve kendiliğinden geçer. Bazı hastalarda ara sıra ataklar uzun süreli (1 haftadan fazla, genellikle 1 aya kadar, nadiren daha uzun süren) ve esas olarak artrit, sakroiliit veya kalıcı febril miyalji olarak ortaya çıkar. Çoğu hasta ataklar arasında semptomsuz kalır (26). FMF atakları genellikle erken çocukluk döneminden başlar ve hastaların %80-%90'ı 20 yaşından önce semptomatik hale gelir (27). 40 yaşından sonra hastalığın ilk belirtileri oldukça nadirdir ve genellikle hafif bir hastalık seyri ile karakterizedir (28).

FMF hastaları genellikle semptomların başlamasından önce duygusal stres, soğuk maruziyet, adet dönemi veya seyahat gibi tetikleyici faktörleri tanımlamaktadır (29). Erken veya önceden belirtilen semptomlar arasında iştah kaybı, irritabilite ve ekstremitelerde uyuşma gibi durumlar, tam teşekküllü atakların başlamasından saatler önce neredeyse hastaların %50'si tarafından bildirilmektedir (30). FMF belirtilerinin türü, yaş gruplarına, coğrafı bölgeye ve etnik nüfusa göre farklılık gösterir. Ancak ateş ve

peritonit, tüm yaş ve etnik gruplardaki hastaların %90'dan fazlasında bildirilen en yaygın belirtilerdir (31). FMF ile ilişkilendirilen ateş genellikle aniden başlar, birkaç saat içinde yükselir ve aynı gün içinde kendiliğinden çözülür. Ateşin tipi, FMF'i enfeksiyon nedenleri ve diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olabilir (32). Ateş tek başına veya diğer FMF belirtileriyle birlikte ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda ateş, bilinmeyen nedenli ateş olarak ele alınabilecek tek veya ilk belirti olabilir (33).

Periton atakları yerel olarak başlar ve hızla tüm karını içine alacak şekilde yayılır. Periton iltihabı tipik bir ileus görüntüsüne neden olur ve hastalar kısıtlayıcı mide ağrısı çeker. Fizik muayene, karın kaslarının sertliğini, rebound hassasiyetini ve barsak seslerinin kaybını gösterebilir. Şüpheli durumlarda, görüntüleme çalışmaları cerrahi patolojileri dışlamaya yardımcı olabilir. Karın ağrısı ataklarını takiben hafif bir ishal ortaya çıkabilir. Dramatik prezentasyona rağmen, peritonitin tüm belirtileri ve semptomları 24-72 saat içinde tamamen düzelir, ancak nadiren kronik asit ve peritoneal adezyonlar rapor edilmiştir (34).

Hastaların yüzde 50'den azı plevral ataklar yaşar; bu ataklar ani başlangıçlı, tek taraflı plevrit olarak ortaya çıkar ve ya tek başına ya da peritonit ve ateşle birlikte meydana gelebilir. Hastalar tipik şiddetli plevral ağrıyı tarif ederler ve muayene sırasında etkilenen taraftaki solunum sesleri azalmıştır. Göğüs röntgenleri, kostofrenik açıda küçük bir eksüdatı gösterebilir. Ataklar genellikle bir ila üç gün içinde tamamen çözülür (35).

Artrit, FMF'in üçüncü en yaygın belirtisidir ve hastaların %50'sinden fazlasını etkiler. Eklem atakları ani başlangıçlı, ağrılı ve şişmiş eklemle olarak ortaya çıkar. Bu ataklar genellikle alt ekstremitelerin bir veya iki büyük eklemine etkiler ve ateşle birlikte görülebilir; bu durum, septik artrit ile ayırt edilemeyen bir durumdur. Eklem aspirasyonunda, steril inflamatuvar bir efüzyon görülür. Semptomlar genellikle bir ila üç gün içinde zirveye ulaşır ve bir hafta içinde kendiliğinden azalır. Hastaların %5'ten azında uzun süreli artrit gözlemlenir ve kalıcı hasar, özellikle kalça eklemi dahil olduğunda, küçük bir hasta grubunda meydana gelebilir. Yaklaşık olarak FMF hastalarının %10'unda kronik sakroileit rapor edilmiştir (36).

FMF hastalarında kas-iskelet sistemi şikayetleri yaygındır. En yaygın kas semptomu, özellikle gastroknemius kaslarında meydana gelen ayakta durma kas

ağrısıdır. Ataklar uzun seyahat ile tetiklenebilir. Kas ağrısı, daha ciddi hastalık ve kalıcı inflamasyonla ilişkilidir ve detaylı bir şekilde sorgulanmazsa gözden kaçabilir (37).

FMF'nin cilt belirtileri, tipik bir erizipel görünümündeki lekeli bir cilt döküntüsü (erizipel benzeri eritem, ELE) veya lökositoklastik vaskülit kaynaklı ağrılı purpura olarak ortaya çıkar. Deri atakları genellikle uzun seyahat veya uzun süreli yürüyüşü takip eder ve genellikle bacaklarda, ayak bileği çevresinde veya ayakların dorsum bölgesinde meydana gelir.

FMF hastalarında vaskülitik, nörolojik, trombotik, gözle ilgili ve koklear bozukluklar dahil olmak üzere geniş bir sunum yelpazesi bildirilmiş ve bunlar "non-kanonik belirtiler" olarak tanımlanmıştır (28). Bununla birlikte, bunların FMF ile prevalansı ve patojenetik ilişkileri çoğu durumda iyi karakterize edilmemiştir, bu nedenle tesadüfi olaylar olarak da yorumlanabilirler (38).

FMF'li hastaların neredeyse tamamı, 1997 yılında tanımlanan ve 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV geninde mutasyonlar barındırmaktadır (39). MEFV, esas olarak nötrofillerde ifade edilen bir protein olan pirini kodlar (40). Pirin, interleukin (IL)-1 β üretimi için gerekli, hücre içi bir organel olan inflammatuar kompleksin bir parçasıdır (41). Bu sitokin, mononükleer hücreler tarafından salgılanır ve moleküler olayların basamaklarını tetikler. Mutasyona uğramış pirin formları, IL-1 β 'nin düzensiz ekspresyonuyla sonuçlanan bir dizi reaksiyona dahil olabilir. IL-1 β 'nin aşırı üretimi, nötrofil aktivasyonunun uygun olmayan bir şekilde artmasına ve sistemik inflamasyonun artmasına neden olur (42).

FMF'in açık klinik belirtileri sadece buzdüğünün görünen kısmını temsil eder; bu hastalığa sahip hastaların yaklaşık %30'unda, ataksız dönemlerde bile inflamasyon devam eder. Ayrıca, FMF'li bazı hastalarda sürekli subklinik inflamasyon, hastalıklarının tek kanıtıdır. Bu bireyler genellikle tıbbi durumlarının farkında değildirler ve bu nedenle FMF'in ciddi komplikasyonları arasında yer alan, hayati risk taşıyan amiloid A (AA) amiloidoz gelişme riski artar (43).

FMF tanısı, hastanın öyküsü, inflammatuar belirteçler ve daha yakın zamanda ortaya çıkmış olan genetik testlere dayanarak konur. FMF tanısı için birkaç klinik tanı kriteri önerilmiştir. Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve Türk pediatrik kriterleri, klinik

semptomlar, aile öyküsü ve kolşisin yanıtına dayanmaktadır. En eski ve belki de en yaygın kullanılan kriter seti Tel Hashomer'dir ve ateş, peritonit, plevrit, artrit, ELE, amiloidoz ve aile öyküsünü içerir (27). 1997 yılında, Livneh ve arkadaşları Tel Hashomer kriterlerinden türetilmiş ancak ayakta kas ağrısı ve laboratuvar bulgularını (inflamatuvar belirteçler ve idrar bulguları, proteinüri/hematüri) içeren ve amiloidozu dışlayan yeni bir set oluşturmuşlardır. Livneh kriterlerinin genişletilmiş ve basitleştirilmiş versiyonları, bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla >95%'e sahiptir (44). 2009 yılında, FMF için Türk pediatrik kriterleri, aile öyküsü ve ateş, artrit, karın ve göğüs ağrısı gibi klinik özelliklerin dahil edilmesiyle geliştirilmiştir. Bu kriterlerden ikisine veya daha fazlasına sahip çocuklara, sırasıyla %86.5 duyarlılık ve %93.6 özgüllük ile FMF teşhisi konabilmektedir (45). Genetik test, endemik olmayan ülkelerde FMF şüphesi durumunda teşhisin desteklenmesi/onaylanması için önerilir, aynı zamanda hastalığın şiddeti, kolşisin yanıtı, hastalık komplikasyonlarına olan risk ve nihayetinde uzun vadeli prognoz hakkında değerli bilgiler sağlar (46).

İnflamasyonun yaygın olarak kullanılan belirteçleri olan lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A protein (SAA) ve fibrinojen, ataklar sırasında artar ve ataklar arasında normal değerlerine dönmelidir. CRP, SAA ve fibrinojen, IL-1 β , IL-6, TNF- α (tumor necrosis factor alfa) ve IFN- γ (interferon gamma) gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla karaciğerden üretilir. SAA, plazmada eser düzeyde bulunur (normal aralık <3 mg/L) ve konsantrasyonu inflamatuvar uyarılara yanıt olarak 24 saat içinde 1000 katına kadar hızla artabilir (47). Benzer şekilde, CRP değerleri, inflamatuvar bir uyarıdan sonra dramatik bir şekilde yüzlerce katına kadar yükselme eğilimindedir.

FMF teşhisinde en değerli araç, semptomların detayları, geçmiş tıbbi öykü, etnik köken ve aile öyküsünü içeren uygun bir hasta öyküsüdür. Şu anda, MEFV moleküler genetik testi kolayca erişilebilir durumda olsa da, test sonuçları kesin değildir ve klinik bağlamda dikkatlice değerlendirilmelidir. Hem klinik değerlendirme hem de genetik test sonuçları belirsiz ise ve durum alternatif bir tanı ile daha iyi açıklanmıyorsa, tedaviye yanıtı belirlemek için 3-6 ay süreyle kolşisin deneme tedavisi uygulanır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın tanı duyarlılığı neredeyse %90'dır, ancak özgüllüğü düşük, yaklaşık

%15'tir, bu da yüksek oranda yanlış pozitif tanılara neden olabilir. Bu nedenle, bu yaklaşım altında hastalar, kolşisin kullanmaya devam ederken alternatif tanıyı işaret eden yeni semptomların ortaya çıkması açısından izlenmelidir.

FMF'de tedavinin amaçları yaşam kalitesini artırmak, atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak ve özellikle AA amiloidozu minimize ederek uzun vadeli hasarı önlemektir. Bireyler arasında atakların türü ve şiddeti konusunda büyük heterojenlik bulunmaktadır. Bu nedenle, tedavi, atakları ve inflamatuvar belirteçleri/proteinüriyi izleyerek bireysel olarak uyarlanmalıdır (48). FMF tedavisi, atak ve AA amiloidoz profilaksisi, akut epizotların tedavisi ve komorbid durumlar ve komplikasyonların yönetimi olarak üç bölüme ayrılabilir.

AA amiloidozu, hastaların %10'unda görülen önemli bir sorundur. Kolşisin tedavisine bağlı kalan hastalarda amiloidoz riski uzun vadeli olarak %1'in altındadır (49). Bu nedenle, şiddetli bir yan etki ortaya çıkana kadar, semptomlardan bağımsız olarak tüm FMF hastalarında ömür boyu kolşisin profilaksisi önerilir. Günümüzde, atakların ve AA amiloidozun önlenmesi için çoğu hastada optimal doz 1-1.5 mg/gün arasındadır (50). Ancak, yanıt yetersizse doz, maksimum 2.5-3 mg/gün'e kadar artırılabilir. Daha önceki büyük sayıda pediatrik ve yetişkin hastayı içeren uzun vadeli çalışmalarda, semptomları kontrol etmek için doz titrasyonu yapmanın, proteinüri riskini %1'in altında bıraktığı görülmüştür. Ancak, AA amiloidozu olan veya yüksek risk altındaki hastalarda, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normalse, dozun ≥ 1.5 mg/gün olması uygundur. Doz, sindirim toleransına göre bir seferde alınabilir veya bölünebilir. Kolşisin güvenlidir ve hatta gebelik sonuçlarını iyileştirir, bu nedenle gebelik sırasında ve emzirirken devam etmelidir (51). Kolşisinin başlıca yan etkileri ishal, transaminazlarda yükselme, lökopeni ve nöromusküler toksisite içerir; bu nedenle tüm bunlar düzenli olarak izlenmelidir.

FMF teşhisi konulduktan sonra hastanın tüm aile üyeleri hastalık açısından değerlendirilmelidir. Klinik bir FMF teşhisi konulduğunda hemen kolşisin başlatılmalıdır. Yanıt, toksisite ve uyuma her üç ila altı ayda bir göz atılmalıdır. Atakların veya subklinik inflamasyonun devam etmesi, hastalık aktivitesinin arttığını ve kolşisin dozunu artırma gerekliliğini gösterir (52). Tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, kreatinin, CRP veya SAA ve idrar analizi, kolşisin toksisitesini, inflamatuvar aktiviteyi ve proteinüriyi izlemek için

her üç ila altı ayda bir kontrol edilmelidir. İdrar protein atılımı 0.5 g/24 saat'i aştığında AA amiloidozunu dışlamak için böbrek biyopsisi önerilir (53). Doku biyopsileri için daha uygun bölgeler olarak karın yağı ve küçük tükürük bezleri de kullanılabilmektedir (54).

2.4. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, eklemlerde iltihaplanmaya neden olan kronik bir otoimmün hastalıktır. Hem etkilenen bireyler hem de toplum genelinde önemli bir yük oluşturur (55). Romatoid artrit insidansı yüzde 0,5 ila 1 arasındadır ve kentsel alanlardan kırsal alanlara doğru bir azalma göstermektedir. Pozitif bir aile öyküsü, romatoid artrit riskini yaklaşık üç ila beş kat artırır; ikizlerde risk oranları artmaktadır, bu da patogeneizde genetik faktörlerin olduğunu göstermektedir (56).

Modern genetik teknolojiler, büyük ve iyi karakterize edilmiş klinik kohortlar ile birleştirildiğinde, hastalığın genetiği konusundaki anlayışımızı ilerletmiştir. Tek nükleotid polimorfizmleri kullanan genom çalışmaları, romatoid artrit riski ile ilişkilendirilmiş yüzden fazla lokusu tanımlamıştır, bunların çoğu bağışıklık mekanizmalarını içermektedir ve bunlardan bazıları diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla paylaşılmaktadır (57). HLA (insan lökosit antijeni) sistemi (özellikle HLA-DRB1), patogeneizde güçlü bir etkiye sahiptir (58). Bazı HLA genotipleri özellikle daha agresif erozyonlu hastalık ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir, bu da peptit bağlanması önemli bir rolüne işaret etmektedir. Romatoid artrit için artmış risk, sitrulline edilmiş peptitlere karşı otoantikorlar (ACPA) ve IgG'ye karşı otoantikorlar (romatoid faktör [RF]) ile seropozitifliğe bağlıdır. Romatoid artrit için bu karakteristik otoantikorlar, hastalığın tanısı konulduğunda hastaların %50 ila 70'inde bulunur ve hastalık seyri boyunca stabil kalmaktadır (59).

Romatoid artrit gelişimi, çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Sürekli olarak bildirilen risk faktörleri arasında sigara içme ve düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi bulunmaktadır (60, 61). Romatoid artrit, periodontal hastalık ile ilişkilidir, ancak bu ilişkinin nedenselliği ve doğası hala net değildir (62). Otoantikorların (seropozitivite) varlığı, daha şiddetli semptomlar, eklem hasarı ve artmış mortalite ile ilişkilidir (63).

Romatoid artritte eklem şişmesi, bağışıklık aktivasyonuna bağlı sinoviyal membranın inflamasyonunu yansıtır ve genellikle seyrek hücre popülasyonuna sahip

sinoviyal sıvıya lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Romatoid artritte sinovit hücresel bileşimi, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini (örneğin, monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve lenfoid hücreler) ve adaptif bağışıklık hücrelerini (örneğin, T-helper-1 ve T-helper-17 hücreleri, B hücreleri, plazmablastlar ve plazma hücreleri) içerir. Güçlü bir doku tepkisi oluşturan bu durum, sinoviyal fibroblastların agresif inflamatuvar, matris düzenleyici ve invaziv fenotipini benimsemesini, artmış kondrosit katabolizmasını ve sinoviyal osteoklastogenez ile birlikte eklem tahribatını teşvik eder (64).

Kemik erozyonları, kıkırdak, periosteal sinoviyal membran eklem yeri ve kemik arasındaki sıklıkla "çıplak bölge" olarak adlandırılan bölgeden kaynaklanmaktadır. Kıkırdak, sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra kondrositlerdeki katabolik etkilerle hasar görür. Kıkırdak matriksi, matriks metalloproteinazlar ve diğer enzimler tarafından parçalanır (65).

Romatoid artrit için herhangi bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Tipik bir hasta, son zamanlarda ortaya çıkan hassas ve şişmiş eklem, sabahları eklem sertliği ve yüksek konsantrasyonlarda C-reaktif protein veya eritrosit sedimentasyon hızı gibi anormal laboratuvar test sonuçları ile karşımıza çıkar. Ancak bu prezentasyon romatoid artrite özgü değildir. Diğer artrit nedenleri de düşünülmelidir, bunlar arasında reaktif artrit, osteoartrit, psoriatik artrit, enfeksiyöz artrit (virüs veya bakteriyel ve özellikle coğrafi bölgeye bağlı olarak Lyme hastalığı), veya ek belirtiler veya semptomlar mevcutsa bağ dokusu hastalıkları gibi daha nadir otoimmün durumlar da bulunabilir.

Romatoid artrit için yeni sınıflandırma kriterleri, özellikle kroniklik ve kötü prognoz özelliklerinin dahil edilmesi gibi 2010 yılında sunulmuştur (66). Yeni kriterler, erken artrit ile ilgili hasta grupları ve vakaları kullanılarak geliştirilmiştir ve klinik semptomları açıklayan diğer hastalıkların olmaması durumunda, en az bir şişmiş eklem gerektirmektedir. Ayrıca, sınıflandırma kriterleri eklem tutulumunun derecesinin hassas bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ek özellikler arasında serolojik belirteçler (RF ve ACPA), uzun semptom süresi ve sistemik inflamasyonun laboratuvar belirteçleri bulunmaktadır. Bu kriterler eski kriterlere göre %21 daha yüksek duyarlılık sunmaktadır, bunun karşılığında %16 daha düşük özgüllüğe sahiptir (67).

Yetersiz tedavi edilen romatoid artritli hastaların çeşitli ekstra-artiküler belirtileri olabilir, bunlar arasında vaskülit veya interstisyel akciğer hastalığı bulunabilir. Ayrıca, romatoid artritin kronik inflamatuvar durumu, sekonder amiloidoz, lenfoma ve kardiyovasküler hastalık gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir ve artmış mortaliteyle ilişkilidir (68, 69). Tüm bu riskler, modern tedavi stratejileriyle çarpıcı bir şekilde azalmış görünmektedir (70).

İnflamasyonun klinik olayların zirvesinde olmasından dolayı inflamasyonun tersine çevrilmesi temel terapötik hedefdir; eğer inflamasyon hızla azalırsa, hasar veya hastalığın ilerlemesi önlenir ve fiziksel fonksiyon daha fazla sekelsiz olarak maksimum düzeyde iyileştirilebilir. Romatoid artrit tedavisi, bu nedenle hastalık aktivitesinin düzenli değerlendirmesinin, terapötik uyumların veya ilaç değişikliklerinin, hastalık aktivitesine uygun olarak yapılmasını içeren stratejik bir yaklaşımı gerektirir (hedefe yönelik tedavi) (71). Eğer 3 ayda iyileşme küçükse, tedavi uyumlu hale getirilmelidir. Benzer şekilde, düşük hastalık aktivitesi durumu (veya remisyon) 6 ay içinde elde edilemiyorsa, tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Ancak, tedavinin arttırılması, hasta faktörleri ve tedavi ile ilgili risklerle dengelemelidir.

Hastalığı Modifiye Eden Antiromatik İlaçlar (DMARD'lar), inflamasyona odaklanmaktadır ve tanım gereği yapısal hasar ilerlemesini azaltmalıdır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), ağrıyı ve sertliği azaltırken fiziksel fonksiyonu iyileştirir, ancak eklem hasarına müdahale etmez ve bu nedenle hastalığı modifiye etmez. Glukokortikoidler, hızlı semptomatik ve hastalığı modifiye edici etkiler sunar, ancak ciddi uzun vadeli yan etkilerle ilişkilidir (72). Tedavi, tercihen metotreksat gibi geleneksel bir sentetik DMARD ile başlatılmalıdır, ayrıca düşük doz glukokortikoidler eklenmelidir (73). Tüm geleneksel sentetik DMARD'ların dozu optimize edilmelidir; metotreksat dozu haftada 25-30 mg'a (yaklaşık 0.3 mg/kg) çıkarılabilir, hem oral hem de subkutan olarak uygulanabilir, veya sulfasalazin dozu günde 3 g'a kadar çıkarılabilir. Glukokortikoidler düşük ila ara oral dozlarda veya parenteral olarak tek dozluk intravenöz veya intramusküler uygulamalarla verilir. Oral glukokortikoidler, DMARD'lar belirgin bir iyileşme sağladığında 6 ay içinde azaltılmalı ve ardından durdurulmalıdır. Diğer

geleneksel sentetik DMARD'lar arasında sulfasalazin, leflunomid ve çok hafif hastalıklar için hidroksiklorokin veya klorokin bulunur.

İstenilen tedavi hedefine (düşük hastalık aktivitesi veya remisyon) ulaşıldıktan sonra, bu durumun sürdürülmesi hedeflenmektedir. İyi bir sonucun korunması, fiziksel fonksiyonun normalleştirilmesini veya en azından maksimize edilmesini, yaşam kalitesini ve iş yapma yeteneğini sağlar. Biyolojik DMARD'larla remisyon (veya hedeflenen düşük hastalık aktivitesi) bir süre (genellikle yaklaşık 6 ay) sürdürüldüğünde, tedaviyi azaltmayı düşünmek uygun olacaktır. Glukokortikoid dozu azaltılmalı ve yaklaşık 6 ay içinde kesilmelidir ve bu işlem öncelikli olarak yapılmalıdır. Biyolojik tedavilerde, dozu yarıya indirmenin veya dozlar arasındaki süreyi iki katına çıkartmanın ardından hastalık aktivitesinde alevlenme riski düşüktür, ancak biyolojik tedaviyi tamamen durdurmak çoğu hastada hastalık aktivitesinde bir alevlenme yaşanmasına neden olabilir. Ancak bu alevlenmelerin sıklığı giderek azalan hastalık aktivitesi ve remisyonun uzaması ile azalmaktadır (74).

2.5. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit, genellikle 26 yaş civarında görülen, gençleri etkileyen bir hastalıktır. Erkekler genellikle kadınlardan daha fazla etkilenir, oranı yaklaşık 2'ye 1'dir (75). Hastaların yaklaşık %80'inde 30 yaşından önce ilk belirtiler görülür ve hastaların %5'ten azı 45 yaşından sonra belirti gösterir. HLA B27'nin yaygınlığı ile bu hastalığın belirli bir popülasyondaki görülme sıklığı ve yaygınlığı arasında genel bir korelasyon vardır (76). Ankilozan spondilitin görülme sıklığı, farklı ülkelerden yapılan çalışmalara göre 100,000 kişi başına yılda 0.5 ile 14 arasında değişmektedir (77).

Spondiloartrit alt türünden bağımsız olarak, bu hastalığın başlıca klinik özellikleri, sakroileit ve aksiyal iskeletin diğer bölgelerindeki inflamasyon kaynaklı inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveit nedeniyle oluşan inflamasyondur (78). Ankilozan spondilitin karakteristik belirtileri, omurga sertliği ve omurga hareketliliğinin kaybıdır. Bu belirtiler, omurga inflamasyonu, yapısal hasar veya her ikisi tarafından açıklanabilmektedir (79).

Omurga inflamasyonu, spondilit, spondilodiskit veya spondilartirit olarak ortaya çıkabilir. Yapısal değişiklikler genellikle osteodestruksiyonun yerine osteoproliferasyon tarafından tetiklenir. Sindesmofitler ve ankiloz, bu hastalığın en karakteristik özellikleridir ve bunlar, konvansiyonel radyografilerde birkaç aydan birkaç yıla kadar görülebilir.

Periferik artrit genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir ve genellikle alt ekstremiteleri etkiler (80). Kalça ve omuz eklemi, hastaların yaklaşık %20'sinde etkilenir. Kalça tutulumu, kötü bir prognoz belirtisi olarak kabul edilir, ancak şiddetli hastalığın tanımı konusunda bir uzlaşma yoktur.

Entez yerlerindeki inflamasyon sadece klasik bölgelerde değil, aynı zamanda Aşil tendon ve plantar fasya gibi birçok bölgede, omurga dahil birçok yerde gerçekleşmektedir. Spondiloartritlerde göz inflamasyonu genellikle üvea ile sınırlıdır ve genellikle tek taraflı olarak meydana gelir, ancak taraf değiştirebilmektedir (78).

Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartrit nedenleri bilinmemektedir. İki temel neden, özellikle omurgada inflamasyon ve yeni kemik oluşumdur. İnflamasyonun yeni kemik oluşumunu tetiklediği varsayılsa da, inflamasyon ile osteoproliferasyon arasında güçlü bir korelasyon bulunmamaktadır. Spondiloartritlerde, özellikle ankilozan spondilitte güçlü bir genetik etki bulunmaktadır. Bu etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanmaktadır (81). Ankilozan spondilitli hastaların %90-95'i HLA-B27 pozitifdir, ve bu hastalığın gelişme riski HLA-B27 pozitif bireylerde yaklaşık %5'tir. Risk, hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında önemli ölçüde daha yüksektir. Ancak, çoğu HLA-B27 pozitif birey sağlıklı kalmaktadır (82).

Sakroileit, özellikle hastalığın erken evrelerinde ankilozan spondilitin belirgin bir özelliğidir. Ankilozan spondilitli hastalarda çok yüksek yaygınlığından dolayı, sınıflandırma kriterlerinin gelişiminde önemli bir araç haline gelmiştir. Sınıflandırma için geliştirilen ilk kriter seti, 1961 yılında İtalya'nın Roma kentinde oluşturulmuştur ve tanı koymak için sakroiliak eklem radyografilerine ihtiyaç duymamıştır; ancak 1966 New York (ABD) kriterlerine radyografik olarak sakroiliak eklem değişikliklerinin kanıtları dahil edilmiştir (83). Önerilen derecelendirme sistemi, sakroiliak eklemlerin sağlıklı bir radyografisini 0 olarak, şüpheli değişiklikleri 1, küçük değişiklikleri 2, orta değişiklikleri 3 ve ankilozu 4 olarak puanlamıştır.

Sakroiliak eklemlerin radyografileri hastalığın erken evresinde normal görünebilir, yapısal değişiklikler ancak birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknolojisinin tanıtılmasıyla sakroiliak eklemdaki yapısal sonuçların daha erken saptandığı belirgin hale gelmiştir. Bu nedenle, MRI tekniği, hastalığın seyrinin erken evrelerinde, kronik değişiklikler tespit edilemediğinde bile, sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonun tespitine olanak tanımaktadır.

Spondiloartrit tanısıyla potansiyel olarak ilgili iki ana laboratuvar indeksi bulunmaktadır: HLA B27 ve C-reaktif protein. Ancak eritrosit sedimentasyon hızının rolü daha az açıktır. HLA B27, erken spondiloartrit tanısı için önemli bir faktördür. Hastalık aktivitesinin inflamasyon laboratuvar indeksleri ile korelasyonu sınırlıdır. Bu hastalığı olan hastaların yalnızca yarısında C-reaktif protein konsantrasyonları yüksektir (84).

Görüntüleme spondiloartritlerin ve özellikle ankilozan spondilitin tanısı ve sınıflandırılması için kritiktir. Hastalıkta konvansiyonel radyografi yeterince duyarlıdır çünkü hastaların %95'ten fazlasında sakroiliak eklemlerde yapısal değişiklikler bulunmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), özellikle erken sakroileit ve spondilitin tanısında, andiferansiye spondiloartriti olan hastaları tanımlamak için özellikle yararlı olmaktadır (85). Sakroiliak eklemlerin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), bu eklemlerdeki yapısal radyografik değişikliklerin gelişimini tahmin edebilir ve bunun pozitif öngörü değeri, değişiklikler meydana gelmeden üç yıl önce %60 olarak belirlenmiştir (86).

Ankilozan spondilit yönetimi için birleşik bir Ankilozan Spondilit Değerlendirmesi çalışma grubu (ASAS) ve Avrupa Romatizma Grubu (EULAR) tarafından on öneri sunulmuştur (87). Ankilozan spondilit tedavisi, hastalığın başlangıçtaki belirtilerine, semptomların şiddetine ve hastanın istekleri ve beklentilerini içeren diğer özelliklere göre uyarlanmalıdır. Hastaların hastalık takibi, öyküsünü, klinik özelliklerini, laboratuvar testlerini ve görüntülemesini içermelidir. Takibin sıklığı, semptomlara, şiddete ve ilaçlara bağlı olarak bireysel bir temelde belirlenmelidir. En iyi tedavi, eğitim ve fizik tedavi dahil olmak üzere farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonunu içermelidir. Anti-TNF tedavisi, ASAS önerilerine göre uygulanmalıdır. Radyografik olarak ileri kalça tutulumu bulunan ve

dirençli ağrı ve engellilik yaşayan hastalarda eklem replasmanı düşünülmelidir. Omurga cerrahisi, kötü duruş veya stabil olmayan omurga nedeniyle belirli semptomları ve engelliliği olan seçilmiş hastalarda faydalı olabilir.

Genel olarak, NSAID'ler ankilozan spondilitli hastalarda oldukça etkili olmaktadır. NSAID'lere iyi bir yanıt, spondiloartritler için bir tanı işareti olarak tanımlanmıştır ancak bu ilaçlara yanıt vermeme durumu, kötü bir prognozun göstergesi olabilmektedir. Klinik deneyim, aktif hastalığı olan hastalara ağrı ve sertliği kontrol etmek için yeterli dozda sürekli olarak NSAID verilmesi gerektiğini öne sürmektedir. Spondiloartritlerde aksiyel hastalığın tedavisi için DMARD kullanımı oldukça hayal kırıklığı yaratmıştır. Romatoid artritte hastalık aktivitesini baskılama ve ilerlemeyi yavaşlatma konusunda etkili olan tedaviler, özellikle omurga hastalığı olan spondiloartritli hastalarda başarısız olmuştur (88). TNF blokerlerinin tanıtılması, son birkaç yılda ankilozan spondilit ve diğer spondiloartritlerin tedavisinde en önemli gelişme olmuştur (87). Ankilozan spondilit için şu anda üç onaylı ajan bulunmaktadır: intravenöz olarak verilen monoklonal kimerik antikor infliksimab (6-8 haftada bir 3-5 mg/kg dozunda, onaylı rejim 6-8 haftada bir 5 mg/kg), subkutan olarak verilen monoklonal adalimumab (her iki haftada bir 40 mg dozunda) ve subkutan olarak verilen etanercept (haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg dozunda). TNF blokerleri tarafından önemli ölçüde azaltılan klinik hastalık aktivitesi ve manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilen omurga inflamasyonu, kısa ve uzun vadeli anti-TNF terapisi sonrasında gösterilmiştir. Ancak, anti-TNF tedavisinin radyografik ilerlemeyi durdurup durduramadığı henüz kanıtlanmamıştır (89).

Aktif AS'li hastaların gebelik planlayan veya gebe olanları, gebelikle uyumlu tedaviye ihtiyaç duyar. Bu durum, gebelikle uyumlu bir ilaçla değiştirilmesi gereken metotreksat gibi hastalık modifiye edici antiromatik ilaçların seçimini önemli ölçüde sınırlar.

AS hastalarının gebeliğin farklı evrelerinde sıkça aktif artriti bulunabilir. Çok hızlı bir etki avantajına sahip kortikosteroidler, gebelikte artrit tedavisinde uygun bir seçenektir. Steroidlerin belirli sayıda aktif iltihaplı ekleme lokal enjeksiyonları, AS hastalarına verilebilir. AS hastaları özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan

(NSAID) fayda sağlar. Bununla birlikte, bu tedavilerin gebeliğin son haftalarında kesilmesi, patent duktus arteriyosus riskini önlemek için gereklidir. Ayrıca, gebeliğin erken evrelerinde metotreksat veya sulfasalazin ile tedavi görmüş hastalar için nöral tüp defektlerinin profilaksisinde folik asit takviyesi düşünülmelidir (90).

2.6. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE veya lupus), bağışıklık sisteminin vücut boyunca sağlıklı hücrelere ve dokulara saldırdığı bir durumdur. SLE'deki bağışıklık sistemi aktivasyonu, aşırı B hücresi ve T hücresi tepkileri ile kendi antijenlerine karşı bağışıklık toleransının kaybı ile karakterizedir. Antikor üretimi ve eksik eliminasyon, bağışıklık komplekslerinin dolaşım ve dokuda birikimi, ve komplement ve sitokin aktivasyonu, hafif yorgunluktan eklem ağrısına kadar şiddetli, hayati organ hasarına kadar uzanan klinik belirtilere katkıda bulunur.

Son veriler, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında yayınlanan çalışmalarda lupus kayıtlarından, SLE'nin prevalans ve insidansının daha kesin tahminlere dayanmasını sağlamıştır. Kuzey Amerika'da tahmini insidans dünya genelinde en yüksektir (91). Lupus, beyazlara kıyasla Afrika kökenli Amerikalılarda, Latin kökenli kişilerde ve Asyalılarda daha yaygındır (92).

Belirli genetik faktörlerin lupus riskini artırıp artırmadığını belirlemek için yetersiz kanıt bulunmaktadır. İlk genetik çalışmalar, ailevi SLE gözlemi ve monozygot ikizlerde HLA ve erken komplement bileşen genlerini içermiştir (93).

Lupusun ilk belirtileri genellikle viral bir sendromu taklit eder. Kilo kaybı, yorgunluk ve hafif ateş gibi genel semptomlar yaygındır ve artralji veya artritle birlikte olabilir. Lupus'taki artrit, uzun süreli sabah eklem sertliği ve hafif ila orta şiddette eklem şişliği ile karakterizedir. Erozyona neden olmaz, simetrik veya asimetrik olabilir ve büyük veya küçük eklemeleri etkileyebilir. Büyük efüzyonlar, romatoid artritte olduğu kadar lupusta yaygın değildir ve sinoviyal sıvı iltihaplanma eğilimindedir (94). Benzer şekilde, eklem deformiteleri yaygın değildir. İzlenebilir ulnar deviasyon, kuğu boyun deformiteleri veya Z şeklinde başparmak içerebilecek Jaccoud artrapatisi, hastaların %2.8–4.3'ünde bulunmaktadır (95). Konstitüsyonel semptomlar artralji veya artritle birlikte diğer lupus

karakteristik belirtileri olmadığında, örneğin yüz, boyun veya ekstremitelerde fotosensitif döküntü gibi, SLE tanısını koymadan önce enfeksiyon için klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapmak uygun olacaktır.

Deri belirtileri yaygındır ve hastaların %75-80'inde görülebilir (96). Bu belirtiler, akut, subakut, kronik ve bullöz lupus olarak kategorize edilir. Akut deri lupusu, malar çıkıntılarında, saç derisinde, kollarda, ellerde, boyun ve göğüste görülen sertleşmiş veya düz eritemli lezyonlardan oluşmaktadır. Malar döküntü, genellikle rosasea, ilaç döküntüsü veya polimorf ışık döküntüsü ile karıştırılabilir, ancak diğer klinik belirtiler ve SLE ile uyumlu serolojik kanıtlar varsa genellikle cilt biyopsisi gerekli değildir. Subakut deri lupusu, birleşebilecek dairesel lezyonlardan (örtüşen halka şeklinde) veya papüloskuamöz lezyonlardan oluşur ve genellikle anti-SSA antikörleri ile ilişkilidir. Kronik deri lupusu, diskoid lupus ve diğer nadir alt tipleri içerir. Diskoid lupus, kronik deri lupusun en yaygın formudur, sertleşmiş plaklarla karakterizedir ve önemli skarlaşma ve hipopigmentasyonla düzelir. Akut deri lupusu neredeyse her zaman sistemik lupus ile ilişkilidir, ancak diskoid lupus genellikle (%3-5) sistemik hastalıkla ilişkilendirilmez.

Sistemik lupus birçok başka şekilde ortaya çıkabilir. Ateş, döküntü ve artrit klasik başlangıç belirtileri olsa da, hedef organ hasarı ile ani başlangıç da yaygındır (97). SLE, özellikle üreme çağındaki kadın hastalarda trombositopeni, lökopeni, lenfopeni veya anemi gibi hematolojik bulgular; hematüri, proteinüri, hücresel döküntüler veya yüksek serum kreatinin düzeyi gibi renal bulgular; öksürük, dispne, hemoptizi veya plevral ağrı gibi solunum belirtileri veya baş ağrısı, fotofobi veya nörolojik defisitler gibi santral sinir sistemi belirtileri olduğunda düşünülmelidir.

Lupuslu hastalarda sitopeniler yaygındır ve orta ila şiddetli lenfopeni, yüksek hastalık aktivitesi ve organ hasarı ile ilişkilidir (98). Hemolitik anemi nadirdir ve genellikle hastalık başlangıcı, trombositopeni ve Afrika kökenli Amerikalı ırk ile ilişkilidir (99).

Böbrek tutulumu yaygın bir hedef-organ belirtisidir; yüksek organ yetmezliği riski nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir. SLE'li hastaların %50'sinde başvuruda renal hastalık belirtileri bulunmaktadır (100). Lupus son evre böbrek hastalığı, diyaliz ve nakil hastaları arasında diğer son evre böbrek hastalığı nedenleri ile karşılaştırıldığında daha kötü bir

sağkalım ile ilişkilidir (101). SLE'li 1000 hastadan oluşan çok merkezli bir kohort çalışmasında, lupus nefriti olanlar, nonrenal hastalığı olanlara göre 10 yıllık sağkalımda daha düşük bir orana sahipti (102).

Lupuslu hastalarda solunum sistemi de etkilenebilmektedir. Belirtiler ve tedavi yanıtları, etkilenen anatomik bölgeye bağlı olarak değişebilir. Plörit, hastaların %30 ila %50'sini etkileyen en yaygın belirtidir (103). Lupus plöriti, enfeksiyon, pulmoner emboli, karaciğer hastalığı, kalp hastalığı ve kanser gibi diğer plevral efüzyon nedenleri dışlandıktan sonra teşhis edilmelidir. Önemli plevral efüzyon mevcut olduğunda, plevra sıvısının analizi gerekmektedir. Bakteriyel, mikobakteriyel, fungal ve viral kültürler için bronkoskopi de endike olabilir. Vasküler tutulum, diffüz alveolar kanama, pulmoner hipertansiyon veya tromboembolik hastalığa neden olabilir. Parenkimal hasar daha az yaygındır ve interstisyel akciğer hastalığı, akut pnömonit veya organize pnömoni ile bronşiolit obliterans görülebilir. Akut lupus pnömoniti nadir görülür ve yüksek mortalite riski taşır. Şüpheli lupus pnömonitli hastalarda her zaman enfeksiyon ve pulmoner emboli dışlanmalıdır ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda immünsupresyon kullanımından kaçınılmalıdır.

Gözle ilgili belirtiler arasında keratokonjunktivit sicca (Sjögren sendromu ile birlikte veya olmadan), keratit, episklerit, sklerit, üveit, retinal vaskülit, retinal arter veya ven tıkanıklığı, retinopati ve diğer birçok daha az yaygın belirti bulunabilir (104).

Giriş kriteri: pozitif ANA test sonucu

- HEp-2 hücrelerinde $\geq 1:80$ titrede pozitif ANA veya eşdeğer pozitif test sonucu (herhangi bir zamanda). Eğer yoksa, SLE olarak sınıflandırma yapma. Eğer varsa, ek kriterleri uygula.

Ek kriterler

- Eğer SLE'den daha olası bir açıklama varsa bir kriteri sayma. Bir kriterin en az bir kez ortaya çıkması yeterlidir.
- SLE sınıflandırması için ≥ 1 klinik kriter ve ≥ 10 puan gereklidir.
- Kriterler aynı anda olmak zorunda değildir.
- Her bir alan içinde, toplam puanın hesaplanmasında sadece en yüksek ağırlıklı kriter sayılır.

Kriterler	Puan
Ateş	2
Lökopeni	3
Trombositopeni	4
Otoimmün hemoliz	4
Deliryum	2
Psikoz	3
Nöbet	5
Alopesi	2
Oral ülser	2
Subakut kutanöz veya diskoid lupus	4
Akut kutanöz lupus	6
Plevral veya perikardiyal füzyon	5
Akut perikardit	6
Eklem tutulumu	6
24 saatte 0.5 gramdan fazla proteinüri	4
Real biyopside Sınıf II veya V lupus nefriti	8
Renal biyopside Sınıf III veya IV lupus nefriti	10
Antikardiyolipin, anti β 2GP1 antikorları veya lupus antikoagülanı	2
Düşük C3 veya C4 seviyesi	3
Düşük C3 ve C4 seviyesi	4
Anti-dsDNA veya Anti-Smith antikor	6

Şekil 1. Avrupa Romatizma Birliği/Amerikan Romatoloji Koleji, SLE için sınıflandırma kriterleri (105).

Giriş kriterleri sağlandıktan sonra ≥ 10 puan SLE tanısı koydurur.

Klinisyenler, lupusu tedavi etmek için birçok ilaç kullanmaktadır, bunlar arasında glukokortikoidler, antimalaryal ajanlar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), immünsüpresif ajanlar ve B hücre hedefli biyolojikler bulunur. Hidroksiklorokin, SLE tedavisinin temelidir. Glukokortikoidler, SLE'nin çoğu belirtisi için birinci basamak ajanlardır; dozaj ve tedavi süresi klinik deneyim ve uzlaşıya dayanır. Lupus nefritinin tedavisi için immünsüpresif ajanın seçimi histopatolojik sınıflandırmalara dayanır.

Hidroksiklorokin veya diğer antimalaryal ajanlar, hastalık alevlenmelerini önler ve SLE'li hastalara reçete edilmelidir. Hidroksiklorokin, SLE alevlenmelerini önlemenin

yanı sıra neonatal SLE'de konjenital kalp bloğu riskini azaltır. Ayrıca, hidroksiklorokin, trombosit adezyonunu, agregasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederek ikincil antitrombotik etkilere sahiptir ve özellikle antifosfolipid antikorları veya önemli proteinüriye sahip olan lupus hastalarının tedavisi için önemlidir (106). Hidroksiklorokin genellikle iyi tolere edilir. 2016'da güncellenen kılavuzlar, vücut ağırlığının kilogramı başına maksimum günlük dozu 5 mg olarak önermiştir. Önerilen dozdan daha yüksek bir doz, ilaca maruz kalma süresi, böbrek hastalığı ve tamoksifen kullanımı retinopatinin başlıca risk faktörleridir. Cilt pigmentasyonu ve nadir durumlarda nöromusküler veya kardiyak toksisite vakaları da bildirilmiştir (107).

Lupus nefriti, alveolar kanama veya santral sinir sistemi vaskülit gibi şiddetli SLE belirtileri, intravenöz olarak uygulanan glukokortikoidlerle birlikte immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilmelidir. Remisyon sağlandığında ve uygun bir steroid yerine geçen ajan eklenirse, glukokortikoidler kademeli olarak kesilebilir. Artrit, plöroperikardit, kutanöz vaskülit ve üveit için oral prednizon veya metilprednizolon kullanılmaktadır.

Gebelik, SLE'nin iyi kontrol altında olduğu bir dönemde (izin verilen ilaçlarla) planlanmalıdır. SLE genç yetişkinlik döneminde başlayan bir hastalık olduğu için gebelik yönetimi sıkça karşılaşılan bir durumdur. Çoğu gebelik başarılı olsa da, tüm SLE hastaları potansiyel maternal ve fetal komplikasyonlar nedeniyle "yüksek riskli" olarak kabul edilmelidir. Başarılı bir gebelik şansını maksimize etmek için maternal-fetal tıp, yüksek riskli obstetrik ve romatoloji alanları arasındaki iş birliği esastır.

Maternal riskler arasında lupus alevlenmesi (özellikle lupus nefriti), gestasyonel diyabet ve preeklampsi yer almaktadır. Fetal riskler arasında düşük, intrauterin fetal ölüm, amniyon kesesinin erken yırtılması, prematüre doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması ve neonatal lupus (konjenital kalp bloğu) bulunmaktadır.

Gebelik sırasında çoğu organ sisteminde alevlenme riski artmaz, ancak önemli bir istisna vardır, bu da lupus nefritidir (108). Lupus nefriti, gebelik sırasında ortaya çıkabilir, ancak daha yaygın olan tablo önceki nefritin alevlenmesidir. Yeni başlayan proteinüri, gebeliğin erken döneminde renal biyopsi ile güvenli bir şekilde değerlendirilebilir (109). Başlangıçta, nefriti kontrol altına almak için kortikosteroidler, oral ve/veya intravenöz olarak gerekebilir. Lupus döküntüsü veya lupus artrit gibi renal olmayan alevlenmeler

genellikle tek doz intramusküler triamsinolon 100 mg enjeksiyonu ile tedavi edilebilir, ek oral prednizon eklenmesine gerek kalmaz.

Pre-eklampsia genel gebelik populasyonunda %5-8 oranında görülürken, lupus gebeliklerinde bu oran %13-35'e yükselir. SLE gebeliklerinde pre-eklampsia riski, prednizon ve lupus nefriti ile ilişkilidir ve ağır formda antifosfolipid antikorları ile de ilişkili olabilir (110). Meta-analizlerde, gebeliğin 16. haftasından önce başlanan düşük doz aspirin, genel gebelik populasyonunda pre-eklampsiaı azaltmıştır (111).

Sayısal olarak, lupus gebeliğinde düşük yapma oranı, erken doğumdan çok daha sık görülür. Hastalık aktivitesi ve pre-eklampsia gibi birkaç katkıda bulunan faktör bulunsa da genellikle belirgin bir nedensel faktör bulunmaz.

SLE gebeliğinde IUGR (intrauterin gelişme geriliği) sık görülen bir durumdur ve özellikle renal veya diğer aktif lupus olan gebeliklerde şaşırtıcı değildir (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümlerine gebelik ile başvuran 18 yaşından büyük, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ailesel akdeniz ateşi tanısı bulunan kadın hastalar dahil edilmiştir. Ocak 2020 ile Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran toplam 138 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif tek merkezli gözlemsel çalışma olarak planlanmıştır. Hastalardan Hb düzeyi 12 g/dL olan hastalar anemik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuvar değerleri incelenerek demir eksikliği anemisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, gebelik sayıları, kullanmakta olduğu ilaçlar, gebelikteki komplikasyonlar, yoğun bakım ihtiyacı, gebelik öncesinde ve gebeliğin üçüncü trimesterindeki tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri, bebeğin doğum kilosu, doğum şekli, prematürite durumu, spontane abortus olup olmadığı, fetal ölüm olup olmadığı, preeklampsi ve eklampsi durumu olup olmadığı elde edilmiştir. 18 yaşından küçük hastalar, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği olanlar, malignite tanısı olanlar, hastalığın doğası gereği hemorajik hemoglobin düşüşüne sebep olan inflamatuvar hastalık tanısı olanlar (ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veriler SPSS 24.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlenmiştir. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş olup 07/06/2023 tarihinde E2-23-4269 numaralı çalışma olarak onaylanmıştır. Etik kurul onayı Ekler kısmında sunulmuştur.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın özellikleri Tablo 1’de belirtildi. Ortanca yaş (25p-75p) 29.0 (26.0-33.0) idi. Hastaların %52.2’si (n=72) ailesel akdeniz ateşi, %20.3’ü (n=28) ankilozan spondilit, %15.9’u (n=22) sistemik lupus eritematozus ve %11.6’sı (n=16) romatoid artrit tanılıydı. Ortanca parite (25p-75p) 1.0 (0.0-2.0) idi. Anemisi olan hasta sayısı 61’di (%44.2). Gebelik komplikasyonları incelendiğinde oligohidramniyoz 10 (%7.2), polihidramniyoz 2 (%1.4), intrauterin büyüme geriliği 18 (%13.0), hipertansiyon 8 (%5.8), gestasyonel diyabet 8 (%5.8), preterm doğum 22 (%16.1), düşük doğum ağırlığı 16 (%11.8) ve intrauterin eksitus 2 (%1.4) hastada gerçekleşmişti. Fetal aritmi hastaların %1.4’ünde (n=2) ve yenidoğan yoğun bakım yatışı ise %10.1’inde (n=14) mevcuttu. Sezaryen doğum yapan hasta sayısı 93’tü (%67.9). Birinci dakika APGAR skoru ortancası (25p-75p) 7.0 (7.0-8.0) iken 5. dakika APGAR skoru ortancası (25p-75p) ise 9.0 (9.0-9.0) idi. Plaquenil kullanan hasta sayısı 26 (%18.8), asetilsalisilik asit kullanan hasta sayısı 26 (%18.8), steroid kullanan hasta sayısı 15 (%10.9) ve enoksaparin kullanan hasta sayısı 20’ydi (%14.5). Maternal komplikasyon gelişen hasta oranı %5.1 (n=7), yoğun bakım yatışı olan hasta oranı %2.2 (n=3), nefrit gelişen hasta oranı %2.9 (n=4) ve transfüzyon ihtiyacı olan hasta oranı ise %5.8 (n=8) idi.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri (N=138)

	N (%)
Yaş* (yıl)	29.0 (26.0-33.0)
Hastalık	
...Ailesel Akdeniz Ateşi	72 (52.2)
...Sistemik Lupus Eritematozus	22 (15.9)
...Ankilozan Spondilit	28 (20.3)
...Romatoid Artrit	16 (11.6)
Geçmiş Gebelikler	
...Parite*	1.0 (0.0-2.0)
...Yaşayan*	1.0 (1.0-1.0)
...Abortus*	0.0 (0.0-1.0)
...Ektopik*	0.0 (0.0-0.0)
Hemoglobin	
...Gebelik Öncesi*	12.8 (11.8-13.4)
...Üçüncü Trimester*	12.1 (10.9-12.8)
...Anemi	61 (44.2)
Gebelik Komplikasyonları	
...Oligohidramniyoz	10 (7.2)
...Polihidramniyoz	2 (1.4)
...Intrauterin Büyüme Geriliği	18 (13.0)
...Hipertansiyon	8 (5.8)
...Gestasyonel diyabet	8 (5.8)

...Preterm Doğum (n=137)	22 (16.1)
...Doğum Haftası*	38.0 (37.0-39.0)
...Düşük Doğum Ağırlığı (n=136)	16 (11.8)
...Doğum Ağırlığı* (gram)	3155.0 (2700.0-3400.0)
...Intrauterin Eksitus	2 (1.4)
...Fetal Aritmi	2 (1.4)
...Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	14 (10.1)
...Doğum Şekli (Sezaryen) (n=137)	93 (67.9)
...APGAR1* (n=137)	7.0 (7.0-8.0)
...APGAR5* (n=137)	9.0 (9.0-9.0)
Kullanılan İlaçlar	
...Plaquenil	26 (18.8)
...Asetilsalisilik Asit	26 (18.8)
...Steroid	15 (10.9)
...Enoksaparin	20 (14.5)
...Maternal Komplikasyon	7 (5.1)
...Yoğun Bakım Yatışı	3 (2.2)
...Nefrit	4 (2.9)
...Transfüzyon İhtiyacı	8 (5.8)

*ortanca, 25-75 persentil

Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Düşük Doğum Ağırlığı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Yok (n=63, %90.0)	Var (n=7, %10.0)	p
Yaş* (yıl)	28.0 (24.0-31.0)	26.0 (25.0-27.5)	0.52
Anemi	28 (44.4)	3 (42.9)	1.0
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	7 (11.1)	-	1.0
Polihidramniyoz	2 (3.2)	-	1.0
Intrauterin Büyüme Geriliği	5 (7.9)	5 (71.4)	<0.001
Hipertansiyon	1 (1.6)	-	1.0
Gestasyonel diyabet	5 (7.9)	-	1.0
Preterm Doğum	6 (9.5)	5 (71.4)	0.001
Intrauterin Eksitus	1 (1.6)	-	1.0
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	4 (6.3)	3 (42.9)	0.02
Transfüzyon İhtiyacı	5 (7.9)	1 (14.3)	0.48
Doğum Şekli (Sezaryen)	39 (62.9)	5 (71.4)	1.0
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (7.0-7.5)	0.35
APGAR5*	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (8.5-9.0)	0.29
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	1 (1.6)	1 (14.3)	0.19
Asetilsalisilik Asit	2 (3.2)	3 (42.9)	0.006

Steroid	2 (3.2)	2 (28.6)	0.047
Enoksaparin	5 (7.9)	1 (14.3)	0.48
Maternal Komplikasyon	1 (1.6)	2 (28.6)	0.03
Yoğun Bakım Yatışı	-	1 (14.3)	0.10
Nefrit	1 (1.6)	1 (14.3)	0.19

*ortanca, 25-75 persentil

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda intrauterin büyüme geriliği ($p<0.001$), preterm doğum ($p=0.001$), yenidoğan yoğun bakım yatışı ($p=0.02$), asetilsalisilik asit kullanımı ($p=0.006$), steroid kullanımı ($p=0.047$) ve maternal komplikasyon ($p=0.03$) varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük doğum ağırlığı ihtimali fazlaydı (Tablo 2). Ailevi akdeniz ateşi tanılı hastalarda anemi varlığı ile düşük doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=1.0$).

Tablo 3. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Düşük Doğum Ağırlığı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Yok (n=15, %68.2)	Var (n=7, %31.8)	P
Yaş* (yıl)	32.0 (28.0-38.0)	34.0 (30.0-40.0)	0.27
Anemi	10 (66.7)	4 (57.1)	1.0
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	1 (6.7)	1 (14.3)	1.0
Polihidramniyoz	-	-	-
Intrauterin Büyüme Geriliği	1 (6.7)	2 (28.6)	0.23
Hipertansiyon	4 (26.7)	1 (14.3)	1.0
Gestasyonel diyabet	-	2 (28.6)	0.09
Preterm Doğum	2 (13.3)	6 (85.7)	0.002
Intrauterin Eksitus	-	-	-
Fetal Aritmi	2 (13.3)	-	1.0
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	3 (20.0)	4 (57.1)	0.15
Transfüzyon İhtiyacı	1 (6.7)	-	1.0
Doğum Şekli (Sezaryen)	11 (73.3)	6 (85.7)	1.0
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (6.0-7.0)	0.24
APGAR5*	9.0 (8.5-9.0)	9.0 (8.0-9.0)	0.54
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	12 (80.0)	7 (100.0)	0.52
Asetilsalisilik Asit	11 (73.3)	6 (85.7)	1.0

Steroid	7 (46.7)	2 (28.6)	0.65
Enoksaparin	8 (53.3)	5 (71.4)	0.65
Maternal Komplikasyon	3 (20.0)	1 (14.3)	1.0
Yoğun Bakım Yatışı	2 (13.3)	-	1.0
Nefrit	2 (13.3)	-	1.0

*ortanca, 25-75 persentil

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda sadece preterm doğum ($p=0.002$) varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük doğum ağırlığı ihtimali fazlaydı (Tablo 3). Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda anemi ile düşük doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=1.0$).

Tablo 4. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Normal (n=26, %36.6)	Sezaryen (n=45, %63.4)	p
Yaş* (yıl)	28.0 (24.0-29.0)	27.0 (26.0-31.0)	0.28
Anemi	10 (38.5)	21 (46.7)	0.50
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	3 (11.5)	4 (8.9)	0.70
Polihidramniyoz	1 (3.8)	1 (2.2)	1.0
Intrauterin Büyüme Geriliği	3 (11.5)	7 (15.6)	0.74
Hipertansiyon	1 (3.8)	-	0.37
Gestasyonel diyabet	1 (3.8)	4 (8.9)	0.65
Preterm Doğum	2 (8.0)	10 (22.2)	0.19
Düşük Doğum Ağırlığı	2 (8.0)	5 (11.4)	1.0
Intrauterin Eksitus	-	2 (4.4)	0.53
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	-	7 (15.6)	0.04
Transfüzyon İhtiyacı	1 (3.8)	5 (11.1)	0.40
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (7.0-8.0)	0.33
APGAR5*	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (9.0-9.0)	0.87
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	1 (3.8)	1 (2.2)	1.0
Asetilsalisilik Asit	2 (7.7)	4 (8.9)	1.0
Steroid	2 (7.7)	2 (4.4)	0.62

Enoksaparin	2 (7.7)	4 (8.9)	1.0
Maternal Komplikasyon	2 (7.7)	1 (2.2)	0.55
Yoğun Bakım Yatışı	-	1 (2.2)	1.0
Nefrit	2 (7.7)	-	0.13

*ortanca, 25-75 persentil,

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda sadece yenidoğan yoğun bakım yatışı varlığı ile sezaryen doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.04$). Diğer faktörler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 5. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Normal (n=5, %22.7)	Sezaryen (n=17, %77.3)	p
Yaş* (yıl)	32.0 (31.0-35.0)	33.0 (29.0-38.0)	0.94
Anemi	2 (40.0)	12 (70.6)	0.31
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	1 (20.0)	1 (5.9)	0.41
Polihidramniyoz	-	-	-
Intrauterin Büyüme Geriliği	-	3 (17.6)	1.0
Hipertansiyon	1 (20.0)	4 (23.5)	1.0
Gestasyonel diyabet	1 (20.0)	1 (5.9)	0.41
Preterm Doğum	-	8 (47.1)	0.12
Düşük Doğum Ağırlığı	1 (20.0)	6 (35.3)	1.0
Intrauterin Eksitus	-	-	-
Fetal Aritmi	1 (20.0)	1 (5.9)	0.41
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	1 (20.0)	6 (35.3)	1.0
Transfüzyon İhtiyacı	-	1 (5.9)	1.0
APGAR1*	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (6.0-8.0)	1.0
APGAR5*	9.0 (8.0-9.0)	9.0 (8.0-9.0)	0.88
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	4 (80.0)	15 (88.2)	1.0
Asetilsalisilik Asit	3 (60.0)	14 (82.4)	0.55
Steroid	1 (20.0)	8 (47.1)	0.36

Enoksaparin	3 (60.0)	10 (58.8)	1.0
Maternal Komplikasyon	1 (20.0)	3 (17.6)	1.0
Yoğun Bakım Yatışı	-	2 (11.8)	1.0
Nefrit	1 (20.0)	1 (5.9)	0.41

*ortanca, 25-75 persentil

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda hiçbir faktör ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 5).

Tablo 6. Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Normal (n=5, %17.9)	Sezaryen (n=23, %82.1)	p
Yaş* (yıl)	27.0 (25.0-30.0)	31.0 (29.0-38.0)	0.03
Anemi	1 (20.0)	9 (39.1)	0.63
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	-	-	-
Polihidramniyoz	-	-	-
Intrauterin Büyüme Geriliği	-	2 (8.7)	1.0
Hipertansiyon	1 (20.0)	-	0.18
Gestasyonel diyabet	-	1 (4.3)	1.0
Preterm Doğum	-	2 (8.7)	1.0
Düşük Doğum Ağırlığı	-	1 (4.3)	1.0
Intrauterin Eksitus	-	-	-
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	-	-	-
Transfüzyon İhtiyacı	-	1 (4.3)	1.0
APGAR1*	8.0 (7.0-8.0)	7.0 (7.0-8.0)	0.68
APGAR5*	-	9.0 (9.0-9.0)	1.0
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	1 (20.0)	-	0.18
Asetilsalisilik Asit	-	1 (4.3)	1.0
Steroid	-	-	-

Enoksaparin	-	1 (4.3)	1.0
Maternal Komplikasyon	-	-	-
Yoğun Bakım Yatışı	-	-	-
Nefrit	-	-	-

*ortanca, 25-75 persentil,

Ankilozan spondilit tanılı hastalarda artan yaşıñ sezaryen doğum ihtimalini arttırdığı saptandı (p=0.03) (Tablo 6). Ankilozan spondilit tanılı hastalarda anemi ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.63).

Tablo 7. Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Doğum Şekli ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Normal (n=8, %50.0)	Sezaryen (n=8, %50.0)	p
Yaş* (yıl)	34.5 (32.5-39.0)	29.5 (28.0-33.5)	0.11
Anemi	3 (37.5)	2 (25.0)	1.0
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	1 (12.5)	-	
Polihidramniyoz	-	-	
Intrauterin Büyüme Geriliği	-	3 (37.5)	0.20
Hipertansiyon	1 (12.5)	-	1.0
Gestasyonel diyabet	-	-	-
Preterm Doğum	-	-	-
Düşük Doğum Ağırlığı	-	1 (12.5)	1.0
Intrauterin Eksitus	-	-	-
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	-	-	-
Transfüzyon İhtiyacı	-	-	-
APGAR1*	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (7.0-8.0)	0.44
APGAR5*	-	9.0 (9.0-9.0)	0.72
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	3 (37.5)	1 (12.5)	0.57
Asetilsalisilik Asit	1 (12.5)	1 (12.5)	1.0
Steroid	2 (25.0)	-	0.47

Enoksaparin	-	-	-
Maternal Komplikasyon	-	-	-
Yoğun Bakım Yatışı	-	-	-
Nefrit	-	-	-

*ortanca, 25-75 persentil,

Romatoid artrit tanılı hastalarda hiçbir faktör ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 7).

Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Preterm Doğum ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Yok (n=59, %83.1)	Var (n=12, %16.9)	p
Yaş* (yıl)	28.0 (24.0-30.5)	26.0 (24.5-31.0)	0.65
Anemi	28 (47.5)	4 (33.3)	0.37
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	6 (10.2)	1 (8.3)	1.0
Polihidramniyoz	2 (3.4)	-	1.0
Intrauterin Büyüme Geriliği	6 (10.2)	4 (33.3)	0.06
Hipertansiyon	1 (1.7)	-	1.0
Gestasyonel diyabet	3 (5.1)	2 (16.7)	0.20
Düşük Doğum Ağırlığı	2 (3.4)	5 (45.5)	0.001
Intrauterin Eksitus	1 (1.7)	1 (8.3)	0.31
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	2 (3.4)	5 (41.7)	0.001
Transfüzyon İhtiyacı	6 (10.2)	-	0.58
Doğum Şekli (Sezaryen)	35 (60.3)	10 (83.3)	0.19
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (6.0-7.0)	0.005
APGAR5*	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (8.0-9.0)	0.01
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	1 (1.7)	1 (8.3)	0.31
Asetilsalisilik Asit	2 (3.4)	4 (33.3)	0.006
Steroid	2 (3.4)	2 (16.7)	0.13

Enoksaparin	5 (8.5)	1 (8.3)	1.0
Maternal Komplikasyon	1 (1.7)	2 (16.7)	0.07
Yoğun Bakım Yatışı	-	1 (8.3)	0.17
Nefrit	1 (1.7)	1 (8.3)	0.31

*ortanca, 25-75 persentil

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda düşük doğum ağırlığı ($p=0.001$), yenidoğan yoğun bakım yatışı ($p=0.001$), düşük 1. ve 5. dakika APGAR skoru ($p=0.005$ & $p=0.01$) ve asetilsalisilik asit kullanımı ($p=0.006$) preterm doğum ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilirdi (Tablo 8). Ailesel akdeniz ateşi tanılı hastalarda anemi ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.37$).

Tablo 9. Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Preterm Doğum ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Yok (n=14, %63.6)	Var (n=8, %36.4)	P
Yaş* (yıl)	32.5 (29.0-38.0)	32.5 (28.5-39.5)	0.76
Anemi	10 (71.4)	4 (50.0)	0.39
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	1 (7.1)	1 (12.5)	1.0
Polihidramniyoz	-	-	-
Intrauterin Büyüme Geriliği	-	3 (37.5)	0.04
Hipertansiyon	3 (21.4)	2 (25.0)	1.0
Gestasyonel diyabet	1 (7.1)	1 (12.5)	1.0
Düşük Doğum Ağırlığı	1 (7.1)	6 (75.0)	0.002
Intrauterin Eksitus	-	-	-
Fetal Aritmi	1 (7.1)	1 (12.5)	1.0
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	2 (14.3)	5 (62.5)	0.05
Transfüzyon İhtiyacı	1 (7.1)	-	1.0
Doğum Şekli (Sezaryen)	9 (64.3)	8 (100.0)	0.12
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	6.5 (6.0-7.0)	0.01
APGAR5*	9.0 (9.0-9.0)	8.5 (7.5-9.0)	0.21
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	12 (85.7)	7 (87.5)	1.0
Asetilsalisilik Asit	10 (71.4)	7 (87.5)	0.61

Steroid	5 (35.7)	4 (50.0)	0.66
Enoksaparin	8 (57.1)	5 (62.5)	1.0
Maternal Komplikasyon	3 (21.4)	1 (12.5)	1.0
Yoğun Bakım Yatışı	2 (14.3)	-	0.52
Nefrit	2 (14.3)	-	0.52

*ortanca, 25-75 persentil

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda intrauterin büyüme geriliği ($p=0.04$), düşük doğum ağırlığı ($p=0.002$) ve 1. dakika APGAR skoru ($p=0.01$) preterm doğum ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi (Tablo 9). Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda anemi ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.39$).

Tablo 10. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Transfüzyon İhtiyacı ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli İncelenmesi

	Yok (n=66, %91.7)	Var (n=6, %8.3)	p
Yaş* (yıl)	27.0 (24.0-31.0)	27.5 (27.0-29.0)	0.73
Anemi	27 (40.9)	5 (83.3)	0.045
Gebelik Komplikasyonları			
Oligohidramniyoz	6 (9.1)	1 (16.7)	0.47
Polihidramniyoz	2 (3.0)	-	1.0
Intrauterin Büyüme Geriliği	9 (13.6)	1 (16.7)	1.0
Hipertansiyon	1 (1.5)	-	1.0
Gestasyonel diyabet	5 (7.6)	-	1.0
Preterm Doğum	12 (18.5)	-	0.58
Düşük Doğum Ağırlığı	6 (9.4)	1 (16.7)	0.48
Intrauterin Eksitus	2 (3.0)	-	1.0
Fetal Aritmi	-	-	-
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı	6 (9.1)	1 (16.7)	0.47
Doğum Şekli (Sezaryen)	40 (61.5)	5 (83.3)	0.40
APGAR1*	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (7.0-8.0)	0.91
APGAR5*	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (9.0-9.0)	0.23
Kullanılan İlaçlar			
Plaquenil	2 (3.0)	-	1.0
Asetilsalisilik Asit	6 (9.1)	-	1.0
Steroid	4 (6.1)	-	1.0

Enoksaparin	6 (9.1)	-	1.0
Maternal Komplikasyon	3 (4.5)	-	1.0
Yoğun Bakım Yatışı	1 (1.5)	-	1.0
Nefrit	2 (3.0)	-	1.0

*ortanca, 25-75 persentil

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda sadece anemi varlığı transfüzyon ihtiyacı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p=0.045$) (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza toplam 138 gebe hasta dahil edildi. Bu hastaların 72 tanesinde ailesel Akdeniz ateşi, 22 tanesinde sistemik lupus eritematozus, 28 tanesinde ankilozan spondilit ve 16 tanesinde romatoid artrit tanısı bulunmaktaydı. Bu hastaların 61 tanesine anemi eşlik etmekteydi. Gebelik öncesi hemoglobin değeri ortalama olarak 12.8 g/dL, üçüncü trimester ortalama hemoglobin değeri 12.1 g/dL idi. 10 hastada oligohidramniyoz (%7.2), 2 hastada polihidramniyoz (%1.4), 18 hastada intrauterin büyüme geriliği (%13), 8 hastada hipertansiyon (%5.8), 8 hastada da gestasyonel diyabet (%5.8) gebeliğe eşlik etmekteydi. Toplam 138 hastadan 1'inde hastanın isteğine bağlı olarak gebelik terminasyonu gerçekleşti. Geri kalan 137 doğumdan 22 tanesi (%16.1) preterm doğum olarak sonuçlandı. Ortalama doğum haftası 38 hafta olarak sonuçlandı. Bu doğumlardan sonuçlanan 16 bebekte (%11.8) düşük doğum ağırlığı olduğu saptandı. Doğum kilosu ortalama olarak 3155 gram olarak sonuçlandı. 2 hastada intrauterin exitus (%1.4), 2 hastada fetal aritmi (%1.4) saptandı. Doğan bebeklerden 14 tanesi (%10.1) doğum sonrasında yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı ihtiyacından dolayı yoğun bakımda takip edildi. 137 doğumun 93 tanesi (%67.9) sezaryen doğum olarak gerçekleşti. 3 hastada (%2.2) doğum sonrasında yoğun bakımda takip edilme ihtiyacı gelişti. 8 hastada (%5.8) anemiye bağlı olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olduğu görüldü.

ABD'de yapılan bir çalışmada, Sağlık Maliyeti ve Kullanımı Projesi'nin (Healthcare Cost and Utilization Project) Ulusal Yatan Hasta Örnekleri kullanılarak, RA'lı kadınlardaki obstetrik hastaneye yatışlar, doğumlar, sezaryen doğumlar ve gebelik sonuçlarının sayısı tahmin edilmiştir (113). Bahsedilen çalışmada 1400 RA gebeliğinde, doğumların %6.4'ünde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve doğumların %3.4'ünde erken membran rüptürü (PROM) belgelenmiştir. Anne RA popülasyonunda, hipertansif hastalıkların, PROM'un, antepartum kanamasının, preterm doğumun, IUGR'nin ve sezaryen doğumunun belirgin olarak daha yüksek prevalansı saptanmıştır (114).

Büyük bir Kanada çalışması, RA hastası olan hamile kadınların preterm doğum (%13.5), sezaryen doğum (%33.9), gebelikte hipertansif bozukluklar (%10.5) ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler (SGA) (%15.6) açısından, inflamatuvar artriti

olmayan hamile kadınlara kıyasla belirgin bir şekilde daha yüksek olasılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur (115). Bizim çalışmamızda 3 hastada preterm doğum, 1 hastada da intrauterin gelişme geriliği olduğu saptanmıştır. Romatoid artrit tanılı hastalarda incelediğimiz hiçbir faktörün preterm doğum ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının az olması olabilir.

Romatoid artrit hastaları tarafından hamilelik sırasında kullanılan ilaçlar arasında sulfasalazin, hidroksiklorokin ve prednizon bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda, prednizon kullanımı doğumda daha düşük gestasyonel yaş (SGA) ile ilişkilendirilmiştir (116). Prednizon kullanmayan RA hastalarına kıyasla, prednizon kullanan hastalarda doğumlar ortalama olarak 1 hafta daha erken gerçekleşmiş ve daha sık < 37 haftada meydana gelmiştir. Prednizonun doğum ağırlığı üzerinde dolaylı bir negatif etkisi, gestasyonel yaşı küçülterek ortaya çıkmıştır. Bu, prednizonun doğum ağırlığı üzerindeki etkisinin doğrudan hastalık aktivitesi tarafından etkilendiği önemli bir konsepti vurgular. Bizim çalışmamızda hidroksiklorokin, asetil salisilik asit ve steroid kullanımı az sayıda hastada (8 hasta) saptanmış olup düşük gestasyonel yaş ile ilişkisi saptanmamıştır.

Güney Kore’de yapılan bir çalışmada ankilozan spondilit tanılı hastalarda kontrol popülasyona göre düşük doğum ağırlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada AS tanılı hastalarda sezaryen ile doğumun normal vajinal doğuma göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (117). Daha önce yapılmış retrospektif bir vaka kontrol çalışması, 20 hamile AS hastasıyla yapılmış olup, AS’li kadınların hamilelik sonuçlarının, sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını, tek farkın AS’li kadınların daha yaşlı olması ve daha yüksek oranda dişi fetus içermesi olduğunu göstermiştir (118). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa’dan Ankilozan Spondilit Uluslararası Federasyon Toplulukları’ndan 939 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışması, AS’li kadınların hamilelik ve neonatal sonuçlarında olumlu sonuçlar göstermiştir. İsveç’te yapılan son vaka kontrol çalışması, AS ve hamilelik sonucuna referans veren en büyük nüfus tabanlı çalışma olmuştur. Bu çalışmada, AS tanılı kadınlarda, AS olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek oranda sezaryen (hem planlı hem acil), preterm doğum ve SGA görülmüştür (119). Bizim çalışmamızda ankilozan spondilit tanılı hastalarda artan yaşın

sezaryen doğum ihtimalini arttırdığı saptandı ($p=0.03$). 28 ankilozan spondilit tanılı gebeden 23 tanesinin sezaryen doğum, 5 tanesinin normal vajinal doğum yaptığı saptandı. Güney Kore’de yapılmış olan çalışmaya benzer şekilde, ankilozan spondilit tanılı hastalarda sezaryen doğum sayısı normal vajinal doğuma göre daha fazla saptandı. Ancak bizim çalışmamızda ankilozan spondilit tanısı olan hastalarda preterm doğum ve SGA oranında anlamlı artış görülmedi. Benzer şekilde, anemisi olan ankilozan spondilit tanılı hastalarda da preterm doğum ve SGA oranında anlamlı artış görülmedi.

Johnson ve arkadaşları tarafından yapılmış tek merkezli bir vaka serisi incelendiğinde, SLE gebeliğinde preterm prematür membran rüptürü yaygındı (120). Petri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SLE’li kadınların gebeliklerinin, fetal kayıp, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği ve hipertansif hastalık gibi komplikasyonlar açısından artmış risk altında olduğu belirtilmiştir (121). Clowse ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada ise SLE’li kadınlarda sezaryen ile doğum, tromboz, enfeksiyon ve transfüzyon risklerinin artmış olduğu saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda 22 SLE hastasının 8 tanesinde preterm doğum gerçekleştiği görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı zamanda 7 tane gebelikte intrauterin gelişme geriliği olduğu saptandı.

Ermenistan ve İsrail’de yapılan bir çalışmada FMF tanılı ve sağlıklı gebelerde gebelik sonlanımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda normal vajinal doğumun sezaryen doğumdan daha fazla olduğu saptanmıştır. Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, FMF tanılı gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda ektopik gebeliklerin FMF tanılı hasta grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır (123). Ülkemizde Yaşar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, gebelik sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmiştir ve 46 FMF hastasının sonuçlarını 138 kontrol hastasıyla karşılaştırmıştır. FMF grubunda daha yüksek oranlarda sezaryen doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebekler gözlemlenmiştir (124). Bizim çalışmamızda 72 FMF tanılı hastanın 10 tanesinde intrauterin gelişme geriliği, 12 tanesinde preterm doğum varlığı gözlemlenmiştir. 7 bebekte düşük doğum ağırlığı olduğu saptanmıştır. 72 hastanın 40 (%55.5) tanesinde sezaryen ile doğum gerçekleştiği gözlenmiştir.

Sistemik lupus eritematozus, ailesel akdeniz ateşi, ankilozan spondilit ve romatoid artrit tanılı gebelerde anemi ile ilişkili olarak gebelik sonlanımları incelendiğinde, anemi ile herhangi bir gebelik komplikasyonunun anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde kronik hastalık anemisi ve romatolojik hastalıkların gebelik sonlanımı üzerine etkileri hakkında yeterli kaynak bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı, nitelikli bir hasta grubu olması nedeniyle hasta sayımızın az olması olduğunu düşünmekteyiz. Daha fazla hasta ile yapılacak bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, dizaynı açısından literatürde ilk örneğidir ancak kısıtlı hasta sayısı nedeniyle daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q.* 1985;38(3):302-16.
2. Weiss G. Iron and anemia of chronic disease. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S12-7.
3. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:125-36.
4. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):182-6.
5. Banhidly F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition.* 2011;27(1):65-72.
6. Kassebaum NJ, Collaborators GBDA. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247-308.
7. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31.
8. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):12-7.
9. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76(3):581-97.
10. Churchill D, Ali H, Moussa M, Donohue C, Pavord S, Robinson SE, et al. Maternal iron deficiency anaemia in pregnancy: Lessons from a national audit. *Br J Haematol.* 2022;199(2):277-84.
11. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(3):222-30.
12. Green R, Dwyre DM. Evaluation of Macrocytic Anemias. *Semin Hematol.* 2015;52(4):279-86.
13. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002;16(2):87-96.
14. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):682-93.
15. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1-9.

16. Przybyszewska J, Zekanowska E, Kedziora-Kornatowska K, Boinska J, Cichon R, Porzych K. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):105-11.
17. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-54.
18. Koller O. The clinical significance of hemodilution during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(11):649-52.
19. Smith JR, Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N Engl J Med.* 1978;298(1):6-10.
20. Yip R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *J Nutr.* 1994;124(8 Suppl):1479S-90S.
21. Goonewardene IM, Deeyagaha Waduge RP. Adverse effects of teenage pregnancy. *Ceylon Med J.* 2005;50(3):116-20.
22. Luke B. Nutrition in multiple gestations. *Clin Perinatol.* 2005;32(2):403-29, vii.
23. Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, Cabral HJ, Al-Shafei MA, Wallenburg HC. Effect of high parity on occurrence of anemia in pregnancy: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:7.
24. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-53.
25. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
26. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):612-27.
27. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-53.
28. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol.* 2015;34(9):1503-11.
29. Kumei S, Nozu T, Ohira M, Miyagishi S, Okumura T. Cold Exposure Related Fever with an Mediterranean Fever (MEFV) Gene Mutation. *Intern Med.* 2017;56(16):2233-6.
30. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1089-92.
31. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):18-22.

32. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy*. 2013;68(3):285-96.
33. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(10):836-8.
34. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2594-604.
35. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5(5):326-31.
36. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-6.
37. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3221-6.
38. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1455-9.
39. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
40. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
41. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):586-99.
42. Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2467-70.
43. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*. 2001;102(3):272-6.
44. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.
45. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.

46. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-41.
47. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
48. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1597-606.
49. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314(16):1001-5.
50. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.
51. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-83.
52. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51.
53. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, Kopolovic J, Volkov A, Shinar Y, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2083-7.
54. Mercan R, Bitik B, Tezcan ME, Kaya A, Tufan A, Ozturk MA, et al. Minimally invasive minor salivary gland biopsy for the diagnosis of amyloidosis in a rheumatology clinic. *ISRN Rheumatol*. 2014;2014:354648.
55. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-22.
56. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
57. Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet*. 2010;26(9):415-23.
58. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-81.
59. Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):311-6.

60. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* 2011;23(2):92-8.
61. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PLoS One.* 2013;8(3):e58256.
62. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):35-45.
63. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):229.
64. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
65. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(5):805-29.
66. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
67. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8(3):151-76.
68. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):692-701.
69. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21.
70. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173-7.
71. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
72. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142-6.
73. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic

and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.

74. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918-29.

75. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-6.

76. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996;15 Suppl 1:10-2.

77. Khan MA, Yong SB, Wei JC. Ankylosing spondylitis: History, epidemiology, and HLA-B27. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(3):413-4.

78. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):337-41.

79. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):988-94.

80. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27.

81. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823-8.

82. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-9.

83. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.

84. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):980-4.

85. Brandt J, Bollow M, Haberle J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A, et al. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(9):831-6.

86. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26(9):1953-8.
87. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):442-52.
88. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1646-52.
89. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):678-81.
90. Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A437-46.
91. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-61.
92. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
93. Sestak AL, Furnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i37-43.
94. Seibold JR, Wechsler LR, Cammarata RJ. LE cells in intermittent hydrarthrosis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(8):958-9.
95. Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis--do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):771-9.
96. Vera-Recabarren MA, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):91-101.
97. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPus in MInority populations: NAture vs. Nurture. *Lupus*. 1999;8(3):197-209.
98. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of

lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):799-806.

99. Duran S, Apte M, Alarcon GS, Marion MC, Edberg JC, Kimberly RP, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1332-40.

100. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-35.

101. Zhang L, Lee G, Liu X, Pascoe EM, Badve SV, Boudville NC, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016;89(6):1337-45.

102. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Hughes GR, European Working Party on Systemic Lupus E. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: a 10 year report. *Lupus.* 2001;10(12):892-4.

103. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):479-88.

104. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):512-8.

105. Aringer M, Brinks R, Dorner T, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):775-81.

106. Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(7):918-20.

107. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF, American Academy of O. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1377-82.

108. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.

109. Chen TK, Gelber AC, Witter FR, Petri M, Fine DM. Renal biopsy in the management of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus.* 2015;24(2):147-54.

110. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(4):631-4.

111. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakhti A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.

112. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017;79:17-27.
113. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):899-907.
114. Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011(☆). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):236-40.
115. Keeling SO, Bowker SL, Savu A, Kaul P. A Population-level Analysis of the Differing Effects of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Peripartum Outcomes. *J Rheumatol.* 2020;47(2):197-203.
116. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3196-206.
117. Park EH, Lee JS, Kim YJ, Lee SM, Jun JK, Lee EB, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2021;36(3):721-30.
118. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, Ali Inal H, Uygur D, Danisman N. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2470-4.
119. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1838-42.
120. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):396-9.
121. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:24-30.
122. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):127 e1-6.
123. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyan SA, et al. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol.* 2021;48(4):608-14.
124. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):733-6.

ÖZGEÇMİŞ

A. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Elif Ünal Kaya

Doğum Tarihi :

Doğum Yeri :

Yabancı Dil : İngilizce

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Üniversite : Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Ankara Şehir Hastanesi	Pratisyen Doktor	2020-Halen
Kars Selim İlçe Devlet Hastanesi	Pratisyen Doktor	2018-2020

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
Sayı : E.Kurul –E2-23-4269 No’lu çalışma	
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan; Doç. Dr. İhsan ATEŞ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Tanısı Olan Gebelerde Kronik Hastalık Anemisinin Prognoz İle İlişkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.	
07/06/2023	
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT 2 Nolu Etik Kurul Başkanı	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan K.Çetindağ G.Uzun	
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Tanısı Olan Gebelerde Kronik Hastalık Anemisinin Prognoz İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan ATEŞ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Elif ÜNAL'ın tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Tanısı Olan Gebelerde Kronik Hastalık Anemisinin Prognoz İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-4269		Tarih: 07/06/2023	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Tanısı Olan Gebelerde Kronik Hastalık Anemisinin Prognoz İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

İmza: