

# GEBELİK VE ROMATİZMAL HASTALIKLAR

Gülen HATEMİ\*, Vedat HAMURYUDAN\*

Romatizmal hastalıklarla uğraşan hekimler sıklıkla hamile kalmak isteyen, ileride hamile kalıp kalamayacağını öğrenmek isteyen, bazen de istemeden hamile kalmış hastalarla karşılaşır. İnflamatuvar romatizmal hastalıkların bir çoğu en fazla doğurganlık yaşındaki kadınlarda görülmektedir. Hekim, bu tür hastalara tanı koyup tedavi planlandığında, hastalıklarının ve kullanacakları ilaçların doğurganlık potansiyellerini nasıl etkileyeceğini, ilaçların olası bir hamilelikte bebeğe nasıl etki edeceğini ve hamileliğin hastalık seyrine ne şekilde etkileyebileceğini göz önüne almalı ve hastaları da bilgilendirmelidir.

Eskiden, anne ve bebekte gelişebilecek komplikasyonlar ve seks hormonlarının bağışıklık sistemi üzerindeki karmaşık etkileri gözönünde bulundurularak, romatizmalı hastalara gebelikten kaçınmaları öğütlenirdi (1). Günümüzde iyi izlem ve tedavi ile bu hastaların bir çoğunun çocuk sahibi olabildiği biliniyor. Ancak gebelikte romatizmal hastalıkların seyri ve nasıl davranılması gerektiği ile ilgili bilgilerin için doğası gereği kontrollü çalışmalara değil de gözlemsel verilere, vaka kontrol çalışmalarına ve uzmanların deneyimlerine dayandığı unutulmamalıdır.

Gebelikte annenin immün sistemi, kendisiyle genetik olarak uyumlu olmayan fetoplasental üniteye uyum sağlamaya çalışır. Bu yüzden normal bir gebelikte Th2 baskın bir immün durum söz konusudur. Hamilelik boyunca artan östrojen düzeyinin Th1 sitokinleri baskıladığı ve Th2 aracılı immün yanıtı ve antikör üretimini arttırdığı düşünülmektedir (2). Dolayısıyla sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi Th2 bağımlı hastalıkların gebelik boyunca daha ağır bir seyir izlemesi, buna karşın romatoid artrit (RA) gibi Th1 baskın hastalıkların gebelik sürecinde daha iyi seyretmesi şaşırtıcı değildir (3). RA, juvenil idiopatik artrit ve ankilozan spondilitli gebelerde IL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir TNF reseptörü gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyinde artış saptanmıştır (4).

Bu derlemede önce farklı romatizmal hastalıklarda doğurganlığın, hamileliğin seyrinin ve fetusun nasıl etkilendiği, daha sonra da romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların gebelik üzerine etkileri tartışılacaktır.

## Romatoid artrit

### *Hamileliğin hastalığa etkisi*

RA hamilelik sırasında, hamilelik öncesine göre daha iyi veya en azından stabil seyrederek. Hem prospektif, hem de retrospektif çalışmalarda hamile RA hastalarının %75 ila 95'inde, hamilelik sırasında belirgin iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (1). Bunun sebeplerinin daha önce bahsedildiği gibi gebelikteki Th2 aracılı immünitenin artması ve alfa-fetoproteininin sinovyal nötrofilleri baskılaması olduğu düşünülmektedir (5). İyileşme, ilk trimesterde başlar, ikinci ve üçüncü trimesterde devam eder (2).

Hamilelik sırasında hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada RA hastalarında ikinci trimesterde fiziksel fonksiyon skorlarında, üçüncü trimesterde ise ağrıda iyileşme olduğu bildirilmiştir. Hastaların duygusal ve mental sağlıklarında, hastalık alevlenmesi dönemlerinde bile kötüleşme olmamıştır (6).

Hamilelikten sonraki 1 yıl içinde RA'nın alevlenme oranı %70'in üzerindedir (7). İki ayrı seride, gebelikten sonraki ilk bir ay içinde alevlenme oranı %54 ve %60 olarak bildirilmiştir (8,9). RA'nın ilk defa ortaya çıkma riski de postpartum dönemde, özellikle de ilk gebelikten sonra artmıştır (1,10).

Genel olarak hamileliğin ve doğum kontrol haplarının romatoid artrit uzun vadede seyri, ve eklem hasarı üzerine önemli bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Hatta doğum kontrol haplarının RA gelişme riskini azalttığı da iddia edilmiştir (11,12).

### *Hastalığın hamileliğe etkisi*

Ciddi koksofemoral eklem hasarı olan hastalarda normal doğumun güçleşmesi dışında RA'nın gebeliğin seyri üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Geç ve erken dönemde düşük riski artmamıştır (13). Erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskinde minimal bir artış bildirilmiştir (14).

## Sistemik lupus eritematozus

### *Doğurganlık*

Her ne kadar SLE hastalarında doğurganlık oranının nor-

\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

mal popülasyona benzer, %2 ila 2.4 arasında olduğu bildirilse de (1), SLE tanısı konmadan önce ve sonra doğurganlık oranını değerlendiren bir çalışmada bu oranın %3.4'den %2.1'e düştüğü bildirilmiştir (15). Böbrek tutulumu olan hastalarda son evre böbrek hastalığına veya kullanılan siklofosfamide bağlı olarak amenore gelişebilir.

SLE'de doğum kontrol haplarının kullanımı ile ilgili genel kanı bu ilaçların hastalığı alevlendirebileceği ve kullanılmaması gerektiği yönündeydi. Ancak 183 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışma doğum kontrol haplarının lupus alevlenmesine yol açmadığını göstermiştir (16).

#### *Hamileliğin hastalığa etkisi*

SLE hastalarının hamilelik sırasında karşılaşılabilecekleri en önemli riskin hastalık alevlenmesi olduğu düşünülür. Böbrek ve merkezi sinir sistemi tutulumu gibi ciddi organ tutulumu ile giden alevlenmelerin hamilelik sırasında ortaya çıkma riski %5 ila 46 olarak bildirilmiştir (2). Ancak hamileliğin lupus alevlenmesini arttırıp arttırmadığı konusunda fikir birliğine varılmış değildir. Şimdiye kadar yayımlanmış 6 prospektif çalışmanın (17-22) sadece üçünde SLE hastalarında hamilelik sırasında daha fazla alevlenme olduğu gösterilebilmiştir (17-19). Bu alevlenmeler genellikle birinci ve ikinci trimesterde gözlenmiştir. Bazı yazarlar daha önce bildirilmiş olan yüksek alevlenme oranlarının, hastaların hamile olduklarını öğrenince tüm ilaçlarını kesmelerine bağlı olabileceğini düşünmektedir (1).

Hamile lupus hastalarının izlenmesindeki güçlüklerden biri, hastalık aktivitesine ait klinik ve laboratuvar bulgularının, hamileliğin kendisine ait bulgulardan ayırt edilmesinin zor olmasıdır. Saç dökülmesi, vücutta ödem, artralji, miyalji, sedimentasyon yüksekliği, anemi gibi bulgular hamileliğin kendisine bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu yüzden lupusta hastalık aktivitesini ölçmede kullanılan SLEDAI, SLAM, LAI gibi skorlama sistemleri, hamilelikte kullanılmak üzere modifiye ve valide edilmiştir (23-25).

Hamilelik sırasında lupus alevlenmesi için en büyük risk faktörü hamileliğin başlangıcındaki lupus aktivitesinin düzeyi olarak görülmektedir (2). Dolayısıyla hamileliğin hastalığın remisyonda olduğu bir dönemde planlanması alevlenme riskini azaltacaktır. Hamile kalmak isteyen hastalar anti-Ro, anti-La, antifosfolipid, anti-dsDNA ve kompleman düzeylerini ve böbrek fonksiyonlarını içeren bir değerlendirilmeden geçirilmelidir. Bazı yazarlar kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl'nin, proteinüri günde 3 gramın üstünde olmayan ve kreatinin klirensi 60 ml/dakika'nın üstünde olan hastalarda hamileliğin güvenli olduğunu düşünmektedir (26). Hamilelik saptandığında kortikosteroid başlamanın veya dozunu arttırmanın etkili olduğu gösterilmemiştir. Genellikle hastanın kullanmakta olduğu kortikosteroidde devam etmesi önerilir.

Alevlenme ortaya çıktığında, hamileliği etkilememesi için

en kısa zamanda baskılanması önemlidir. Lökopeni, lenfopeni, trombopeni gibi hafif hematolojik bulgular ve cilt bulguları sadece yakından izlenebilir veya kortikosteroid dozu arttırılabilir (2). Eklem tutulumunda da kortikosteroid, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya parasetamol kullanılabilir. NSAİİ'ler, duktus arteriozusun erken kapanma riski nedeniyle 32. haftadan sonra kullanılmamalıdır. Plörit ve perikardit de kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Böbrek tutulumu, hemolitik anemi, nörolojik tutulum, lupus pnömonitisi gibi ciddi durumlar kortikosteroidde ek olarak azatioprin verilebilir (2). Çok şiddetli olgularda siklofosfamid kullanılması gerekebilir ancak fetal mortalite riski yüksektir (27).

#### *Hastalığın hamileliğe etkisi*

Lupus, preeklampsi, eklampsi, düşük, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabilir. Lupusta hamileliği kötü etkileyebilecek faktörler proteinüri, antifosfolipid sendromu, trombositopeni ve hipertansiyon olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (28). Böbrek tutulumu olan hastaların %37 ila 56'sında hipertansiyon, %35'den fazlasında preeklampsi bildirilmiştir (2). Preeklampsinin böbrek tutulumunun alevlenmesinden ayırt edilmesi güçtür, ve tedavileri de farklı olduğundan, bir o kadar da önemlidir. Hipertansiyon, proteinüri, bacak ödemi gibi bulgular her iki durumda da gözlenebilir. Antids DNA titresinde yükselme, kompleman düzeylerinde düşüklük, aktif idrar sedimenti ve diğer organlarda da lupus alevlenmesini düşündürecek bulgular olması böbrek tutulumuna işaret eder. Yine de böbrek tutulumu ve preeklampsinin bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır.

SLE hastalarında hamileliğin, hastalık remisyondayken planlanması sadece anne için değil, fetus için de önemlidir. Bir çalışmada canlı doğum oranının, hastalık aktiviteleri yüksekken hamile kalan hastalarda %77, orta derecede veya düşükken hamile kalanlarda %88 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yüksek aktiviteli hastaların ancak %15'i zamanında doğum yaparken, bu oran orta veya düşük derecede aktivitesi olanlarda %61'dir.

SLE hastalarının hamilelik boyunca, hastalık aktivitesi, hipertansif komplikasyonlar, fetusun gelişimi ve olası fetal komplikasyonlar açısından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir (29). Hamile lupus hastalarının izlenmesinde önerilen yaklaşım şekli tablo 1'de verilmiştir.

#### **Neonatal lupus**

Neonatal lupus anneden fetusa anti-Ro ve anti-La antikollarının geçişine bağlı olarak gelişen, en önemli komplikasyonu konjenital kalp bloğu olan bir durumdur. Bir çalışmada anti-Ro pozitif hastaların gebeliklerinde neonatal lupus sıklığı %5 olarak bildirilmiştir (30). Genellikle tam blok şeklindedir, birçok hastada kalıcıdır ve çocukların üçte ikisinde kalp pili takılmasını gerektirebilir (31). Tam

Tablo 1. Hamilelik sırasında SLE hastasının monitorizasyonu (29)

| Ay               | Laboratuvar  | Annenin izlenmesi  | Fetusun izlenmesi                      |
|------------------|--|--|--|
| İlk Trimester    | Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, albumin, tam idrar tahlili, idrarda protein/kreatinin oranı, C3, C4, CH50, anti-dsDNA, anti-kardiolipin antikorları, RPR, lupus antikoagülanı, anti-Ro, anti-La, protein S, geniş trombofili profili | Akciğer grafisi (opsiyonel), solunum fonksiyon testleri (opsiyonel), EKO (opsiyonel), lupus hastalık aktivite indeksi değerlendirilmesi, hipertansiyon ve böbrek açısından değerlendirme |  |
| 16 hafta         |  |  | İlk fetal EKO                          |
| Aylık ziyaretler | Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, albumin, tam idrar tahlili, idrarda protein/kreatinin oranı, C3, C4, CH50, anti-dsDNA, anti-kardiolipin antikorları, protein S, seçilmiş koagülasyon testleri  | Lupus hastalık aktivite indeksi değerlendirilmesi, hipertansiyon ve böbrek açısından değerlendirme   | 16. haftadan sonra 1-2 haftada bir EKO |

kalp bloğunun normale dönmesi mümkün olmasa da birinci ve ikinci derece kalp bloğunda uzun süre 4 mg/gün dexametazon tedavisiyle düzelme bildirilmiştir. Neonatal lupusun diğer bulguları ciltte döküntü, lökopeni, anemi, trombopeni gibi hematolojik bulgular, ve hepatosplenomegalidir. Bu bulgular genellikle geçicidir.

### Antifosfolipid sendromu (AFS)

#### Doğurganlık

Antifosfolipid antikorlarının varlığı doğurganlığı etkileyebilir. Ayrıca antifosfolipid sendromunda over veni trombozu ve dolayısıyla infertilite riski de vardır (1).

#### Hamileliğin hastalığa etkisi

Gebelikte ve takip eden ilk 6 haftada normal gebelerde de tromboz riski artmıştır. Ancak AFS hastalarında sadece derin ven trombozu ve pulmoner emboli değil her türlü arteriyel ve venöz tromboz görülebilir (1). Günümüzde AFS hastalarına gebeliklerinde düşük doz aspirin ve heparin (10,000 U/gün) uygulanması önerilmektedir (32). Bu öneri 90 hastalık, bir gruptaki hastaların sadece düşük doz aspirin, diğer gruptakilerin ise düşük doz aspirin yanında heparin aldığı açık bir çalışmaya dayanır. Bu çalışmada sadece aspirin alan hastalarda düşük veya ölü doğum oranı %48, aspirinle birlikte heparin alanlarda %29 bulunmuştur (33). AFS'lu gebelerde trombositopeni, hem hastalığın kendisine, hem de heparine bağlı olarak gelişebilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılarak bu risk azaltılabilir (1).

#### Hastalığın hamileliğe etkisi

Antifosfolipid antikorlarının varlığı gebelikte oligohidramnios, preeklampsi, HELLP sendromu (Hemoliz, Elevated

Liver enzymes, Low Platelets), abruptio plasenta ve ölü doğum ile ilişkilidir. Geçmişte gebelikte benzer bir olay olan hastalarda tekrarlama riski daha yüksektir. Orta veya yüksek derecede artmış anti-kardiolipin IgG düzeyleri olan hamilelerin %50'sinde düşük veya ölü doğum gerçekleşir. AFS'unda fetal kayıp daha çok son trimesterde görülür. İki kez ilk trimesterde veya bir kez daha geç dönemde düşüğü olan hastalar AFS açısından tetkik edilmelidir. Geçmişinde arteriyel tromboz ve serbrovasküler olay olan hastaların, artmış maternal ve fetal mortalite nedeniyle gebe kalmasına izin verilmemelidir.

### Skleroderma

#### Doğurganlık

Sklerodermanın doğurganlığı etkilediğine dair veri yoktur, ancak bunun nedeni hastalığın çoğunlukla 40 ila 50 yaşları arasında, yani doğurganlık döneminden sonra ortaya çıkması olabilir (1). Sklerodermanın sistemik tipinde fertilitenin azalmış olabileceğini öne süren yazarlar da vardır (34). Ancak bu da sistemik sklerodermada organ tutulumu nedeniyle daha fazla siklofosamid kullanılması ile ilişkili olabilir.

#### Hamileliğin hastalığa etkisi

Hamile kaldığı sırada hastalık aktivitesi alevli değil ise sklerodermanın hamilelikte alevlenmesi beklenmez. Ancak hamilelik sırasında ve postpartum dönemde yeni ortaya çıkan skleroderma olguları bildirilmiştir (1). Hamile kalmayı planlayan skleroderma hastaları mutlaka pulmoner hipertansiyon açısından taranmalıdır. Hangi hastalığa sekonder olduğuna bağlı olmadan, pulmoner hipertansiyonun gebelikte mortalite oranının %50 olduğu bildirilmiştir (35). Renal kriz sklerodermanın daha çok sistemik tipinde ve ilk 4 yılda geliştiği için hamilelik için bu dönemin sonrasının beklenmesi önerilmiştir (36).

İkinci trimesterde kardiyak output'da ki artışa bağlı olarak Raynaud fenomeninde iyileşme görülebilir. Genel olarak cilt bulguları hamilelik sırasında iyileşme gösterir, ancak doğumdan sonra yeniden kötüleşir (37,38).

Üçüncü trimester annenin sağlığı için en tehlikeli dönem kabul edilir. Bu durum hastalık alevlenmesine değil, büyüyen uterus nedeniyle akciğer volümünün ve zaten fibroz nedeniyle tehlikede olan böbrek fonksiyonlarının risk altında olmasına bağlıdır (34).

Skleroderma hastalarında hamilelik sırasında en korkulan komplikasyon renal krizdir. Malign hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulma ile giden bu durum hamileliğe bağlı değildir, ancak hamileliği ciddi şekilde etkileyebilir. Renal krizi preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırt etmek güç olabilir. Ancak sklerodermaya bağlı renal kriz kreatinin düzeyinin günden güne artmasıyla ve proteinürinin olmamasıyla ayırt edilebilir (1). Ağır vakalarda, bebekte konjenital malformasyonlara ve böbrek disfonksiyonuna yol açma riskine rağmen ACE inhibitörlerinin kullanımı gerekebilir (38).

#### *Hastalığın hamileliğe etkisi*

Retrospektif çalışmalarda skleroderma hastalarında preeklampsi ve eklampsi sıklığının normal popülasyona benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir (39). Bu konudaki tek prospektif çalışmada sklerodermalı gebelerde canlı doğum oranının %73, erken doğum oranının sistemik tipte %63, diğerlerinde %23 olduğu bildirilmiştir (38).

### **Sjögren sendromu**

#### *Doğurganlık*

Primer Sjögren sendromunun doğurganlığı doğrudan etkilediğini gösteren kanıt yoktur. Ancak, Sjögren sendromu ile endometriyozis arasında bir ilişki vardır. Bu da infertiliteye neden olabilir (1).

#### *Hamileliğin hastalığa etkisi*

Hamileliğin Sjögren sendromu üzerinde bilinen bir etkisi olmamakla birlikte, bu hastaların bir kısmında eşlik eden RA, SLE, skleroderma, otoimmün tiroid hastalığı, kronik hepatit gibi hamilelikten etkilenebilecek hastalıklar olduğu unutulmamalıdır (34).

#### *Hastalığın hamileliğe etkisi*

Sjögren sendromu'nun genel olarak hamileliği etkilemediği düşünülmektedir. Ancak anti-Ro pozitifliği olan hastaların bebeklerinde konjenital kalp bloğu, idiyopatik kardiyomyopati ve neonatal lupus gelişebilir (34). Bazı yazarlar bu riskin sjögren sendromu hastalarında SLE hastalarından daha yüksek olduğunu bildirmiştir (40).

### **Spondiloartropatiler**

RA ile olandan çok daha az veri olmakla birlikte, periferik artriti olan hastalarda gebelik boyunca bir iyileşme görülebilir. Buna karşılık aksiyel tutulumu ön planda olan hastaların bir kısmında hastalık kötüleşebilir. Hamilelikte postürde ve omurganın mobilitesinde relaksin gibi hormonlara bağlı olarak gelişen ligaman gevşekliliği nedeniyle değişiklik olur. Bu yüzden spondiloartropatili hastalardaki semptom artışının hastalığa mı, hamilelikten kaynaklanan mekanik nedenlere mi bağlı olduğu açık değildir (1).

Doğumdan sonraki 6 ay içinde hem aksiyel, hem periferik eklem bulgularında hem de üveitte alevlenme olabilir.

Sağlıklı gebelerin, romatoid artriti olan gebelerin ve anki-lozan spondiliti olan gebelerin hastalığa bağlı yaşam kalitelerini değerlendiren bir çalışmada, hamilelikte yaşam kalitesi en düşük olan, ağrı skoru en yüksek, fiziksel fonksiyon skoru en düşük olan grubun anki-lozan spondilit hastaları olduğu bildirilmiştir (6).

### **Vaskülitler**

#### *Doğurganlık*

Vaskülitlerin kendilerinin doğurganlık üzerinde bir etkisi olduğu düşünülmemekle birlikte siklofosamid kullanımına bağlı olarak doğurganlıkta azalma gözlemlenir.

#### *Hamileliğin hastalığa etkisi*

Vaskülitler daha çok erkekleri ve daha yaşlı bir hasta grubunu etkilediklerinden hamilelikle birlikte görülme sıklıkları düşüktür. Hamilelikle birlikte en sık görülen vaskülit, idiopatik ve SLE ile ilişkili vaskülit saymazsak, Takayasu arteritidir (1). ANCA ile ilişkili vaskülitler de gebelik sırasında alevlenebilirler. Wegener granülomatözünde daha çok gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde ve doğumdan sonra, poliarteritis nodosa ve Churg-Strauss'da da tüm gebelik boyunca ve doğumdan sonra alevlenmeler görülebilir. Vaskülit hastalarında gebelik sırasında proteinüri ve hematüri ile karşılaşıldığında bu durum renal tutulumla işaret edebilirken, hipertansiyonun ardından gelişen proteinüri preeklampsiyi akla getirmelidir (1). Behçet hastalığında gebelik sırasında özellikle cilt ve mukoza bulgularında alevlenmeler bildirilmiştir (41). Hastalığın bir parçası olan tromboz riskinin gebelikte daha da arttığı öne sürülmüştür.

#### *Hastalığın hamileliğe etkisi*

Hamile Takayasu hastalarında preeklampsi, kanama, tromboz ve intrakranial kanamaya bağlı nörolojik komplikasyonlar ve sepsis gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Behçet hastalığının gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkisi olmadığı, nadiren itrauterin gelişme geriliği görülebildiği bildirilmiştir (42).

Tablo 2. Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin (FDA) gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili risk kategorileri (43)

| Kategori | Tanım  |
|----------|--|
| A        | Kontrollü çalışmalarda ilk trimesterden başlayarak gebelik boyunca, ilacın fetus için riskli olduğunu gösterilememiştir.   |
| B        | Hayvan çalışmalarında fetus için riskli olduğu gösterilememiş, ancak insanlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışma yok.   |
| C        | Deney hayvanlarında yan etki görülmüş, insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış, ancak ilacın hastaya potansiyel faydası nedeniyle riskli olmasına rağmen kullanılabilir. |
| D        | İnsanda fetal risk olduğu gösterilmiş, ancak ilacın hastaya potansiyel faydası nedeniyle riskli olmasına rağmen kullanılabilir.  |
| X        | İnsan veya hayvanlarda fetusta anomali gözlenmiştir ve ilacı kullanmanın riski potansiyel faydasından daha fazladır.   |

### Ailevi Akdeniz Ateşi

#### Doğurganlık

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında tekrarlayan peritoneal ataklar nedeniyle karın içinde yapışıklıklar ve buna bağlı fertilité sorunları görülebilir. Erkeklerde kolşisin kullanımına bağlı olarak sperm sayı ve motilitesinde azalma bildiren bir çalışma olmasına rağmen klinik önemi tartışmalıdır.

#### Hamileliğin hastalığa etkisi

Ailevi Akdeniz ateşi'nde gebelik sırasında alevlenmelerin arttığını gösteren veri yoktur. Önemli olan hastaların gebelik boyunca ve daha sonra emzirme süresince kolşisini kesmeden kullanmalarıdır.

#### Hastalığın hamileliğe etkisi

Ailevi Akdeniz ateşinin tek başına gebelik üzerine bir etkisi olmadığı düşünülmekle birlikte, amiloidozu olan hastalar da ölü doğum, düşük ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riski artmıştır.

### Romatizmal İlaçlar ve Gebelik

Romatizmal ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler, pek çok diğer ilaçta olduğu gibi, kontrollü verilerden ziyade gözlemsel ve retrospektif çalışmalara ve deneyimlere dayanmaktadır. Bu yüzden tüm ilaçlarda olduğu gibi romatizmal ilaçların gebelik sırasında kullanımına da ne kadar gerekli oldukları iyice düşünülerek karar verilmelidir.

Doğurganlık potansiyeli olan kadın ve erkek hastalara bu ilaçlara başlarken gebelik üzerine olası riskleri konusunda yeterli bilgi verilmelidir. İsviçre'de yapılan retrospektif bir çalışmada teratojenik potansiyeli olan metotreksat, leflunomid gibi ilaçlar kullanan kadınların sadece % 84'üne, erkeklerin ise daha azına doğum kontrolü konusunda uygun önerilerde bulunduğu, kadınların üçte birinin ve erkeklerin yarısının bu ilaçları kullanırken uygun şekilde korunmadığı saptanmıştır (43).

Yeni geliştirilen ilaçların gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili verileri değerlendirirken gözden kaçırılmaması gereken bir konu, sağlıklı bir bebeğin doğmuş olması-

nın, o ilacın güvenli olduğunu göstermeyeceği, hamilelikte dietilstilbestrol kullanmış kadınların kızlarında erişkinlik döneminde vajinal sarkom görülmesi gibi, geç dönemde de komplikasyonların görülebileceğidir (44). Amerikan gıda ve ilaç komitesinin belirlediği ilaç risk kategorileri Tablo 2'de, romatizmal ilaçların hangi kategoride oldukları Tablo 3'de verilmiştir.

### Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin farelerde yarık damağa yol açtığı biliniyor. İnsanlarda da döllenmeye yakın bir zamanda kullanıldığında yarık damak ve/veya yarık dudak riskinin 3 ila 6 kat arttığı bildirilmiştir (43). İntrauterin gelişme geriliği riskinin ancak yüksek dozlarda olduğu düşünülmektedir. Prednizolon gibi kısa etkili kortikosteroidlerin, fetusa %10 oranında geçtikleri için görece güvenli oldukları düşünülür. Betametazon ve deksametazon plasentayı geçebilen, erken doğum tehdidinde akciğerleri olgunlaştırmak için kullanılan ajanlardır. Prednizon düşük oranda da olsa süte geçtiğinden, günde 20 mg'ın üzerinde bir dozda verilecekse alınan dozla emzirme arasındaki sürenin 4 saat olması tavsiye edilmektedir (45).

### Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Folikül gelişimini ve fallop tüpündeki silia fonksiyonunu bozabildikleri için NSAİİ'lerin düşük oranda infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir (46).

NSAİİ'lerin ciddi teratojenik etkileri olmadığı, ancak düşük düzeyde konjenital malformasyon ve düşük risk taşıdıkları düşünülmektedir (47). Bir çalışmada ibuprofenle gastroşizis riskinin arttığı gösterilmiştir, ancak bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır. Dahası gastroşizis çok nadir görülen bir komplikasyon olduğundan (1/10000) ibuprofenin yarattığı mutlak riskin çok düşük olduğu düşünülmektedir (46).

Bir başka çalışmada bütün NSAİİ'lerin kardiyak defekt riski taşıdığı iddia edilmiş (47), bir diğerinde ise bu riskin sadece gebeliğin erken dönemlerinde naproksen kullanımı için geçerli olduğu söylenmiştir (43).



Tablo 3. Romatizma İlaçlarının FDA Risk Kategorileri (43)

| İlaç                     | FDA Risk Kategorisi | Olası Etkiler   |
|--------------------------|---------------------|---|
| Prednizolon              | C                   | Yarık damak riski 2-3 kat artmış. İntrauterin gelişme geriliği (dozla ilişkili). Minimal teratojenik risk   |
| NSAİİ                    | C                   | Düşük ve kalp defekti riski artmış.   |
| Celecoxib                | C                   | Üçüncü trimesterde kullanıldığında duktus arteriosusun erken kapanma riski var.   |
| Diclofenac               | C                   | İlk trimesterde minimal yapısal defekt riski.   |
| Ketorolac                | C                   | Ibuprofen ile 2-3 kat artmış gastroşisis riski.   |
| Piroxicam                | B                   |   |
| Diğerleri                | D                   |   |
| 3. Trimesterde tüm NSAİİ |                     |   |
| Metotreksat              | X                   | Dozla ilişkili gelişme anomalileri; kol, bacak ve sinir sistemi gelişimi ile ilgili anomalileri içeren malformasyon paterni. Gebelikte kontraendike. Riskin büyüklüğü bilinmiyor. |
| Hidroksiklorokin         | C                   | Bildirilmiş malformasyon riski yok. Olası retina toksisitesi ve ototoksisite endişesi var, ama bildirilmiş olgu yok. Teratojenik risk olmadığı düşünülüyor.                       |
| Leflunomid               | X                   | Yapısal defekt riski bildirilmemiş. Teratojenik riski bilinmiyor.   |
| Sulfasalazin             |                     | İki çalışmada malformasyon riski artmış, diğer çalışmalarda artmamış. Teratojenik risk olmadığı düşünülüyor.  |
| Azatioprin               | B                   | Bildirilmiş yapısal defekt riski yok.   |
| Siklosporin              | D                   | Bildirilmiş yapısal defekt riski yok.   |
| Mikofenolat mofetil      | C                   | Düşüklere ve doğum defektlerine neden olabilir. Gebelik sırasında kullanılmamalıdır   |
| Siklofosamid             | D                   | Gelişme anomalileri, kol, bacak ve sinir sistemi gelişimi ile ilgili anomalileri içeren malformasyon paterni. Gebelikte kontraendike. Riskin büyüklüğü bilinmiyor.                |
| Infliximab               | B                   | Artmış yapısal hasar riski yok, teratojenik risk bilinmiyor   |
| Etanercept               | B                   | Artmış yapısal hasar riski yok, teratojenik risk bilinmiyor   |
| Adalimumab               | B                   | Artmış yapısal hasar riski yok, teratojenik risk bilinmiyor   |
| Rituximab                | C                   | Olgu bildiriminde artmış yapısal hasar riski yok, teratojenik risk bilinmiyor   |
| Anakinra                 | B                   | İnsan verisi yok  |

NSAİİ'lerin son trimesterde kullanımında en önemli risk duktus arteriosusun erken kapanması ve bunun sonucunda gelişen pulmoner hipertansiyondur. Bunun dışında renal disgenezi (48), nekrotizan enterokolit ve ileum perforasyonu, ventrikül içi kanama ve kistik beyin lezyonları da bildirilmiştir (43).

NSAİİ'ler az miktarda da olsa anne sütüne geçtiğinden, eğer anne emzirmeye karar vermişse, ilacı almadan hemen önce emzirerek ilacın süte mümkün olduğunca az geçmiş olması sağlanmalıdır (29). İbuprofen, naproksen görece emniyetli NSAİD'lerdir.

### Kolşisin

Hamilelikte ve emzirme sırasında kolşisin kullanmanın, özellikle Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında yarar-zarar oranı gözönünde bulundurulduğunda yeterince güvenli olduğu düşünülmektedir. Kolşisin kullanan 500 hastalık bir

seride 4 bebekte, bir başka seride de 55 gebenin birinde Trisomi 21 saptanmıştır (49).

### Metotreksat

Metotreksatın gebelik sırasında, özellikle de yüksek dozlarda kullanılması ile ortaya çıkan, aminopterin/metotreksat sendromu adı verilen, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, kalvaryumun osifikasyonunda ciddi eksiklik, hipoplastik supraorbital çıkıntılar, düşük yerleşimli kulaklar, mikrognati, kol ve bacak anomalileri görülen bir malformasyon paterni vardır (43). Riskin 10 mg/hafta'dan daha yüksek dozlarda ve özellikle 6 ila 8. gebelik haftasında kullanım olduğunda yüksek olduğu düşünülmektedir

### Hidroksiklorokin

Hamilelikleri sırasında hidroksiklorokin kullanmayan 163, kullanan 56, ve gebelikten önceki 3 ay ve ilk trimester içinde hidroksiklorokini kesilmiş olan 38 SLE hastası-

ni karşılaştıran prospektif çalışmada düşük, ölü doğum ve konjenital anomali açısından gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (50). Hidroksiklorokini kesilen hastalarda hastalık aktivitesi daha fazla bulunmuş, bu hastaların steroid ihtiyacı daha fazla olmuştur ama proteinüri, trombositopeni gibi daha ciddi bulgular açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Emzirme sırasında hidroksiklorokin kullanımı ile ilgili fazla veri yoktur. Süte çok az geçtiği için emziren annelerde kullanılmasının güvenli olduğu düşünülmektedir (51).

### Leflunomid

Leflunomid, DNA ve RNA sentezini bozması ve hayvanlarda konjenital malformasyonların görülmüş olması nedeniyle FDA tarafından X kategorisinde sınıflandırılmıştır. Uzun yarı ömürlü bir ilaç olması nedeniyle, hamile kalması planlanan hastalarda önceden kesilerek kolestimamin ile kandan arındırılması ve ancak aktif metabolitinin plazma düzeyi 0.02 mg/dl'nin altına indiğinde gebeliğe izin verilmesi önerilir (29).

### Sulfasalazin

Kadınlarda inflamatuvar barsak hastalığında yapılan gözlemsel çalışmalar gebelikte sulfasalazin kullanımıyla yapısal defektler arasında bir ilişki olmadığını gösterse de sulfasalazinin de arasında olduğu folik asit antagonistlerinin tümünü inceleyen vaka kontrol çalışmalarında nöral tüp defektleri, kardiovasküler defektler ve yarı damak riski artmıştır (52,53). Folik asit içeren vitaminlerin kullanımının bu riski azalttığı öne sürülmüştür.

### Azatiyoprin

Azatiyoprin plasentayı geçmesine rağmen fetus tarafından aktif formuna metabolize edilemez. Gebelik sırasında kullanımı ile yapısal defekt riskinde artış saptanmamıştır. Böbrek nakli hastalarında erken doğum ve intrauterine gelişme geriliği ve lupusta ölü doğum riskinde artış bildirilmişse de bunun ilaçla mı, böbrek nakli ile mi ilişkili olduğu bilinmemektedir (43).

Azatiyoprin süte geçtiğinden bazı yazarlar tarafından bu ilacı kullanırken emzirilmemesi önerilmiş (45), bazıları ise süte düşük miktarda geçtiğini ve emziren annelerin güvenle kullanabileceğini bildirmiştir (54).

### Siklosporin

Azatiyoprin verilerine benzer şekilde, böbrek nakli hastalarından elde edilen verilere göre siklosporin ile yapısal defekt riskinde artış saptanmamış, artmış erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği insidansının nakille ilişkili olduğu düşünülmüştür (43). Bir meta analizde de ciddi malformasyon, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin artmadığı bildirilmiştir (55). Siklosporin süte geçer ve po-

tansiyel karsinojenik etkisi nedeniyle emzirmede kullanılmaması önerilir (29).

### Mikofenolat mofetil

Plasentayı geçen bu ilaç düşüklere ve doğum defektlerine neden olduğundan gebelik sırasında kullanılmamalıdır ve gebe kalmayı planlayanlarda önceden kesilmelidir. Mikofenolat mofetil kullanımı sırasında emzirme ile ilgili veri yoktur ve önerilmemektedir.

### Siklofosfamid

Erkeklerde sperm üretimini azaltabilir (43). Kontrollü bir çalışmada kadınlarda siklofosfamidle birlikte gonadotropin serbestleştirici hormon uygulanmasının infertilite riskini azalttığı gösterilmiştir (56). Metotreksat kullanımındaki benzer şekilde siklofosfamid kullanan gebelerin bebeklerinde de bir malformasyon paterni bildirilmiştir. Siklofosfamid embriyopatisi denilen bu paternde büyüme geriliği, yüz ve kranium deformiteleri, el ve ayak parmaklarının eksikliği bildirilmiştir. Olgu sunumlarında da siklofosfamid kullanımı ile düşük ve ölü doğum bildirilmiştir (43). Hamile kalmayı planlayan hastalarda önceden kesilmelidir. Siklofosfamid süte geçtiği ve bebekte lökopeni ve uzun dönemde karsinogenez riski yarattığı için, siklofosfamid kullanması gereken anneler emzirmemelidir.

### TNF- $\alpha$ Antagonistleri

Bu gruptaki 3 ilaç olan infliximab, etanercept ve adalimumab'ın gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır (57, 58). Yeni olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayınlanan bir tebliğde gebelik süresince anti TNF kullanan annelerin bebeklerinde VATER (VACTERL) ilişkisi olarak adlandırılan konjenital deformitelerin bir miktar arttığı gözlemlendiği bildirilmiştir. Normal popülasyonda 500 de 1.6 olarak gözlenen bu ilişki, TNF inhibitörü almış olan 42 annenin 2'sinde görülmüştür. Bu konuda daha yeni verilere ihtiyaç vardır.

### Rituximab

Olgu sunumlarında rituximab kullanan hastalarda herhangi bir gebelik komplikasyonu bildirilmemiştir.

### Anakinra

Anakinra kullanan hastalarda yayımlanmış gebelik yoktur. FDA bu ilacın risk kategorisini B olarak belirlemiştir.

### Antikoagülanlar

Warfarin'in teratojenik olduğu, sinir sistemi ve kas-iskelet sisteminde defektlere yol açabileceği bildirildiğinden gebelik sırasında kullanılması önerilmez. Heparin plasentayı geçmediği için hem standart hem de düşük molekül ağırlıklı formu gebelikte kullanılabilir. Emzirme sırasında da devam edilmesinde sakınca yoktur. Osteoporoz riski nedeniyle heparin kullanan gebelerde bu konuda önlem alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1634-40.
2. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, Cutolo M, Tincani A, Todesco S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*. 2006;22:234-41.
3. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*. 2005;294:2751-7.
4. Østensen M, Förger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:839-44.
5. Belcher C, Doherty M, Crouch SP. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:379-80.
6. Förger F, Østensen M, Schumacher A, Villiger PM. Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1494-9.
7. Pope RM, Yoshinoya S, Rutstein J, Persellin RH. Effect of pregnancy on immune complexes and rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1983;74:973-9.
8. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*.1999;42:1219-27.
9. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*.2004;63:1212-7.
10. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1992;35:152-5.
11. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum*.1997;26:817-23.
12. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2004;18:359-79.
13. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol*.2007;29:185-91.
14. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*.1997;23:195-212.
15. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*.2005;193:1444-55.
16. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP; OCSELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*.2005;353:2550-8.
17. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol*.1986;13:732-9.
18. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med*.1984;77:893-8.
19. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*.1993;36:1392-7.
20. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*.1996;35:133-8.
21. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med*.1991;151:269-73.
22. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum*.2004;50:3941-6.
23. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vecovi F, Sulli A, Giusti M, Piccoli A, Grella P, Gambari PF. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.2002;47:202-9.
24. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*.1999;8:677-84.
25. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, Hughes GR. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum*.2004;51:78-82.
26. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis*.2001;60:599-604.
27. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus*.2005;14:593-7.
28. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*.2006;107:293-9.
29. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res*.2006;4:310-21.
30. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, Sebhouh D, Fain O, Georgin-Lavialle S, Ghillani P, Musset L, Wechsler B, Duhaut P, Piette JC. Outcome of preg-



- nancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.*2004;50:3187-94.
31. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Auto-immune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.*1998;31:1658-66.
  32. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res.*2004;114:419-26.
  33. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ.*1997;314:253-7.
  34. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol.*2007;31:223-6.
  35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus.*2004;13:679-82.
  36. Black CM, Stevens WM. Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.*1989;15:193-212.
  37. Steen VD, Medsger TA Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*1999;42:763-8.
  38. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.*1999;94:15-20.
  39. Chung L, Flyckt RL, Colón I, Shah AA, Druzin M, Chakravarty EF. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus.*2006;15:595-9.
  40. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, Simpson JM, Sharland G, Brucato A, Franceschini F, De Bosschere K, Meheus L, Meroni PL, Hughes GR, Buyon J. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2480 - 7.
  41. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S: The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 38(6):437-43, 1997.
  42. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA: Behçet's Disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 36(2):234-8, 1997.
  43. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther.*2006;8:215.
  44. Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis.*2006;65 Suppl 3:iii58-60.
  45. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity.*2003;36:51-6.
  46. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.*2001;15:371-5.
  47. Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol.*2003;17:255-61.
  48. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol.*1994;8:700-4.
  49. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.*1998;28:48-59.
  50. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Lecaet P, Piette JC. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Lancet.*2007;369:1257-8.
  51. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lecaet P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev.*2005;4: 111-5.
  52. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.*2000;343:1608-14.
  53. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.*2001;153:961-8.
  54. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, Doria A, Rai R, Meroni P, Cetin I, Derksen R, Branch W, Motta M, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Spinillo A, Friedman D, Cimaz R, Czeizel A, Piette JC, Cervera R, Levy RA, Clementi M, De Carolis S, Petri M, Shoenfeld Y, Faden D, Valesini G, Tincani A. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.*2006;8:209.
  55. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.*2001;71:1051-5.
  56. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.*2005;52:2761-7.
  57. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.*2005;21:733-8.
  58. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2385-92.