

## DERLEME

**Mehtap Bozkurt  
Demet Uçar**

Diyarbakır Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Fiziksel Tıp ve  
Rehabilitasyon Kliniği.  
Diyarbakır

*Yazışma Adresi:*  
*Dr. Mehtap Bozkurt*  
*Diyarbakır Eğitim ve Araştırma*  
*Hastanesi, Fiziksel Tıp ve*  
*Rehabilitasyon Kliniği, Diyarbakır*  
*Tel: +90-412-2580055*  
*Email: drmehtapbozkurt@hotmail.com*

**Konuralp Tıp Dergisi**  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
konuralpgeneltip@gmail.com  
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

## Gebelikte Romatoid Artrit Tedavisi: Derleme

### ÖZET

Yetişkinlerin yaklaşık %1-2'sini etkileyen Romatoid artrit (RA), kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve bu kadınların bir kısmı da doğurganlık yaşlarındadır. RA'lı hastaların çoğunda gebelikte hastalık aktivitesi azalırken, az bir kısmında ise semptomlar kötüleşir. Gebelikte RA tedavisi zordur. Tedavisinde kullanılan bazı ilaçların gebelikte güvenli olduğunu gösteren yeterli çalışma mevcut değildir. RA'lı hastaların gebelik ve emzirme dönemi tedavisi dikkatli yapılmalıdır. Bu dönemlerde kullanılacak ilaçların güvenliği açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Gebelik, Emzirme, Tedavi

## Rheumatoid Arthritis Treatment during Pregnancy: Review

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) affects approximately 1-2% of adults, it is more common in women than men, and some of these women are in the reproductive age. In most pregnant women with RA, disease activity is reduced but, in a minority of them symptoms gets worse. Management of RA during pregnancy is difficult. Treatment of patients with RA during pregnancy and lactation should be carefully carried out. No sufficient studies are available about safety of some drugs for management of RA in pregnancy. Further studies are needed to investigate the safety of drugs that used for RA in pregnancy.

**Key Words:** Rheumatoid Arthritis, Pregnancy, Lactation, Treatment

## GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) çok sayıda sinovial eklemleri etkileyen, etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %1-2 sini etkileyen RA, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve bu kadınların bir kısmı da doğurganlık yaşlarındadır (1). RA'lı bazı hastalarda hamilelik esnasında hastalık aktivitesi remisyona girer. Gebe RA'lı hastaların tedavisi karmaşıktır; çünkü hastalık modifiye eden ilaçlar ve biyolojik ajanların gebelikte güvenli olduğunu gösteren yeterli veri mevcut değildir. Fakat RA hastalığı olan kadınlarda gebelik ve gebelik sonrası dönemde başarılı bir tedavi için multidisipliner ve dikkatli bir takip gerekmektedir. Bu derlemede RA hastalığının gebelikteki tedavisini literatür eşliğinde özetledik.

## RA VE HORMONLAR

Hastaların önemli bir kısmında gebelikte hastalık aktivitesi azalırken, tam tersine az bir kısmında ise semptomlar kötüleşmektedir (2). Hamilelikte semptomları düzelen hastaların %70'den fazlasında doğum sonrası süreçte hastalık aktivitesi tekrar artar (3). Buna gebelik esnasındaki seks hormonlarının ve steroid salgısındaki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (4, 5). RA'lı kadınların hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde serum adrenal androjen seviyesinin örneğin; dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın düşük olduğu bilinmektedir (6). Hamilelikte yükselen DHEA, kortizol, östrojen, progesteron ve norepinefrin düzeyleri T2 lenfositleri artırır ve hastalık aktivitesini baskılar. Bunun tersini iddia eden bazı çalışmalarda RA'lı ve kontrol grubu serum östrojen konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmamış ve hormon replasman tedavisinin hastalık gidişatı üzerine etkisi bulunmamıştır (7). Oral kontraseptif kullanımının hastalığı ne kötüleştirdiği ne de iyileştirdiği gösterilmiştir. Gebelikte humoral immünite ve sitokinlerinin arttığı bilinmekte olup RA'da hücrel immünitenin baskın olduğu düşünülmektedir (5, 8). Ayrıca gebelikte RA'da sinoviyal sıvıda polimorfonükleer lökositlerde fonksiyon azalır. RA'da patolojik olaylar humoral immüniteden çok hücrel immünite aracılığıyla ortaya çıktığından; gebelikte T1 sitokin paterninden uzaklaşılması RA'lı hastalar da yarar sağlayabilir ve süreçte geçici olarak hastalık düzelebilir.

## Gebelikte hastalık aktivasyonu ve obstetrik seyir

Hamilelik esnasında RA'lı kadınların %70-80'inde düzelleme görülür. Hastalık aktivitesinin azalması genelde ilk trimesterde başlar ve doğumdan sonraki birkaç haftada veya ayda son bulur (4). Yapılan bir çalışmada gebeliklerin %25'inde semptomların kötüleştiği gösterilmiştir (9). Gebelik sırasında çok nadiren RA gelişir veya mevcut eroziv hastalık ilerler. Doğum sonrası ilk üç ayda hastaların %90'ında semptomlarda alevlenme görülür (10). Bir çalışmada doğum sonrası

gebeliklerin %36'sında birinci ayda, %70'inde iki ay içinde, %85'inde 3 ay içinde ve %98'inde ise dördüncü ayın sonunda hastalık aktivasyonu ortaya çıkmıştır (11). Yapılan çalışmalarda RA'lı kadınlarda farklı spontan düşük sıklıkları bildirilmiştir. RA'lı kadınlarda spontan düşük riski oranının arttığını (12) açıklayan çalışmaların yanında bu riskin artmadığını (2) belirten çalışmalar da mevcuttur. RA'lı 195 kadın hasta ile 462 sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında spontan düşük sıklığının RA grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (13). Genel anlamda iyi kontrol edilmiş RA'lı gebelerde düşük riski normal popülasyon ile aynı olmakla birlikte üçüncü trimesterde hastalık aktivitesi yüksek olan ve/veya glukokortikosteroid kullanan RA'lı kadınlar, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek açısından risk altındadırlar (14).

RA'lı hastalarda gebelik hastalık aktivitesini azalttığına göre, emzirme RA riskinde artış veya doğum sonrası ortaya çıkan hastalık alevlenmesinden sorumlu olabilir. Bazı yazarlar emzirmenin RA riskini arttırdığını, bu riskin yüksek prolaktin seviyesi ile ilişkili olduğunu ve özellikle ilk hamilelikte bu riskin daha da fazla olduğunu göstermişlerdir (15).

## RA GELİŞME RİSKİ

Çoklu gebeliği olan kadınlarda emzirmenin doza bağlı şekilde RA gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğu ve 3 aydan daha kısa süre emziren kadınlarda rölatif riskin 24 aydan daha uzun süre emziren kadınlardan 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (16). Aynı çalışmada düzensiz menstrüel siklusun ve 10 yaşından erken menarş yaşının RA riskini arttırdığı görülmüştür. Geç yaşlarda menarş olan ve erken yaşlarda hamile kalanlarda RA görülme riskinin azaldığı görülmüştür (17, 18). Menstrüasyon, gebelik ve emzirme ile ilişkili çok sayıda hormonal değişikliğin RA gelişimini veya mevcut hastalığın seyrini etkilediği sanılmaktadır.

## GEBELİKTE RA TEDAVİSİ

Romatoid artrit tedavisinde amaç; ağrı ve inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. RA'nın etyolojisi tam bilinmediğinden patogeneze de tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun etki mekanizması tam bilinmemektedir ve tedavi de büyük oranda empirik kalmaktadır. RA tedavisinde kullanılan ilaçların erken gebelik döneminde kullanılması fetüs üzerinde ciddi risk oluşturur. Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) bu ilaçların gebelikte kullanılmasının risk ve güvenliğini tanımlayan bir sınıflandırma geliştirmiştir (Tablo 1). Bu ilaçların yarar ve zararının çok iyi bilinmesi ve ona göre davranılması gerekir. Pratik açıdan kolaylık olsun diye RA'da kullanılan ilaçlar dört kategoriye ayrılır (Tablo 2).

1. *Minimal fetal veya maternal riski olan ilaçlar*
2. *Hamilelikte seçici olarak kullanılan ilaçlar*
3. *Fetal zarar açısından orta-yüksek riskli olan ilaçlar*
4. *Riski bilinmeyen ilaçlar*

**Tablo 1. Gebelikte FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) İlaç Emniyet Sınıflandırması**

KATEGORİ	YORUM
A	<b>Kontrollü çalışmalarda risk yok</b> Gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarda gebeliğin erken ve geç dönemlerinde fetüs için herhangi bir risk oluşturmadığının gösterilmesi.
B	<b>Kontrollü çalışmalarda insanda risk kanıtı yok</b> Hayvan çalışmalarında fetüs için herhangi bir risk oluşturmadığının gösterilmesi, ancak insanlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmaların mevcut olmaması.
C	<b>Risk göz ardı edilemez</b> Hayvan çalışmalarında fetüse zararlı olduğuna dair kanıtlar yok, fakat gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yok. Veya hayvan çalışmalarında yan etkinin gösterilmesi, ancak gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmaların bulunmaması
D	<b>Risk için pozitif kanıt mevcut</b> Hayvan çalışmalarında yan etkinin gösterilmiş olması, ancak gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmaların bulunmaması. veya Hayvan çalışmalarının mevcut olmaması ve gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmaların bulunmaması
X	<b>Gebelikte sakıncalı</b> Hayvan veya insan çalışmalarında fetal anormalliklerin gösterilmesi veya insanlardaki fetal riskin potansiyel yararlı etkiden daha fazla olması

**Tablo 2 Gebelikte RA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Emniyet Sınıflaması**

İlaç kategorisi	İlaç isimleri	FDA kategorisi
<b>Minimal fetal veya maternal riskli olan ilaçlar</b>	Hidroksiklorokin Sulfasalazin NSAİİ ve Aspirin ( <i>gebeliğin 1 ve trimesterinde</i> )	C B/D D
<b>Hamilelikte seçici olarak kullanılan ilaçlar</b>	Glukokortikoidler (GK) Azatiopirin TNF inhibitörleri İntravenöz immunoglobulin Siklosporin A Tacrolimus	B/C D B C C C
<b>Fetal zarar açısında orta-yüksek riskli olan ilaçlar</b>	Siklofosfamid Klorambusil Metotrexat Leflunomid	D D X X
<b>Riski bilinmeyen ilaçlar</b>	Anakinra Rituximab Abatacept Tocilizumab	B C C C
<b>RA: Romatoid Artrit, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi</b>		

## A- MİNİMAL FETAL VEYA MATERNAL RİSKİ OLAN İLAÇLAR

Bu ilaçların gebelikte göreceli olarak güvenli olduğu gösterilmiştir.

### 1. Hidroksiklorokin (HCQ):

Özellikle hafif hastalıkta kullanılırlar. Yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalarda RA'da etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen radyografik ilerlemeyi durdurma yeteneği kuşkuludur. İlerleyici hastalığı olanlarda monoterapi olarak yetersizdir. Üç ile altı ay içinde etkisini gösterir. Yarılanma ömürleri 2-3 aydır ve vücuttan tamamen atılmaları 1-3 yıl sürebilir. Oral alınır, karaciğer, dalak ve gözde birikir. En önemli yan etkisi irreversible toksik retinopattır. Fetal toksisite açısından endişe yaratmıştır. Altı ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, miyopati, nöropati gibi yan etkileri vardır. HCQ plasentayı geçer fakat fetal toksik olmadığı gibi aktif hastalığı olan hamilelerde kullanılmasının, kullanılmamasından daha çok faydalı olacağı gösterilmiştir (19).

Bir çalışmada (20) Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) hastalığı olan 257 hamile kadın HCQ kullanımını açısından üç gruba ayrılmıştır. Grup 1: hamilelik esnasında hiç HCQ kullanmayan (163 anne), Grup 2: hamilelik esnasında HCQ kullanan (56 anne) ve Grup 3: hamileliğin ilk üç ayında veya gebe gebelikten 3 ay önce ilacı kesilenler (38 anne). Aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur;

- ✓ Ölü bebek doğumu, düşük, konjenital anormallikler ve gebelik kaybı açısından üç grup arasında fark bulunmamıştır.
- ✓ Hamilelik esnasında HCQ ilaç alımını kesen kadınlarda SLE alevlenmesinin ve kullanılan prednizolon dozunun daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bu grupta ciddi SLE komplikasyon oranı daha yüksek bulunmamıştır. Hamilelik esnasında HCQ kullanımının güvenilirliği diğer iki çalışma sonucu ile kuvvetlendirilmiştir (21, 22).
- ✓ Hamilelik esnasında HCQ kullanan 36 SLE hastasında gebelik başarısı açısından 53 kontrol grubu ile aralarında fark görülmemiştir (21).
- ✓ Hamilelik esnasında HCQ kullanan 133 hastanın %88'inde, kontrol grubunda ise %84'ünde gebelik sorunsuz sonlanmıştır (22). Gebelikleri başarı ile sonlanan her iki gruptaki çocuklar 108 ay izlenmiştir; gelişimsel anormallikler ve büyüme oranı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. FDA tarafından gebelikte kullanımı kategori C olarak gösterilmiştir (Tablo 1). Emziren kadınlarda HCQ'nın anne sütüne geçtiği ve kullanılan dozun %2'sinin bebeğe geçtiği tespit edilmiştir (23). SLE'li Gebe ve emziren kadınlarda HCQ kullanımını hastalık alevlenmesinin baskılanmasına yardımcı olacağı için önerilir.

### 2. Sulfasalazin (SSZ):

Salisilik asit ve sülfonamidden sentezlenmiştir. Oral yolla 0,5 g/gün ile başlanıp haftada bir 0,5 g artırılarak 2 g/gün'e kadar çıkarılır. 3-6 ay gibi bir sürede etkisi ortaya çıkmakla birlikte genellikle ılımlı ve ileri dönem RA hastalarında tercih edilir. En sık yan etkisi dispepsi ve bulantı olup hepatik ve hematolojik yan etkileri nedeniyle, uzun süreli kullanımlarında bu yönden takibi gerekmektedir. İlaç 6 aylık tedavi süresinde etkisiz ise kesilmelidir. SSZ ve onun metaboliti olan sulfapiridin plasentayı geçer (24) fakat kernikterus riskini arttırmadığı görülmüştür.

Başka bir çalışmada irritabl bağırsak hastalığı (İBH) olan 247 hasta alınmış ve bunlardan 240'ı doğum yapmış ve fetal anomali riski hem SSZ ile tedavi edilen hem de SSZ ile birlikte glukokortikoid kullanan grupta görülmemiştir. Ayrıca gebelikte SSZ kullanan 107 annenin hiçbirinin bebeğinde sarılık görülmemiştir (25).

SSZ erkeklerde geriye dönüşümlü azospermiye sebep olduğundan (26) gebelikten en az üç ay öne erkeklerin bu ilacın alımını kesmeleri gereklidir. FDA tarafından gebelikte kullanımı kategori B/D olarak gösterilmiştir (Tablo 1).

Serumdaki SSZ konsantrasyonunun %40'ının süte geçtiği ve bu ilacı kullanan annelerin bebeklerinde ishale sebep olduğu görülmüştür (27). Yine de emziren annelerde, SSZ kullanımının güvenli olduğu ve dikkat edilerek kullanılabileceği hususunda görüş birliği sağlanmıştır.

Tavsiye: Aktif İBH hastalığından muzdarip olan ve ilaç kullanması gereken kadınlar, hamilelik ve emzirme döneminde göreceli düşük riskiyle beraber ZSS ilacını dikkat ederek kullanabilirler. Folatın eklenmesi ve günlük dozun 2 gramı geçmemesi tavsiye edilmiştir (28).

### 3. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve Aspirin (gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde):

NSAİİ'ler sık kullanılan ve hem analjezik, hem de antiinflamatuvar yararlar sağlayacak belki de RA'da en etkili yardımcı tedavi sınıfıdır. Bu ilaçların etki mekanizmaları, aynı zamanda GIS toksik etkilerinden de sorumludur. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olanlar risk altındadır. Bunlarda tedaviye misoprostol eklenmesi uygun olacaktır. Aspirin, gebelik esnasında NSAİİ kullanımını ihtiyacı duyulan gebelerde yıllarca kullanılmıştır. Salisilatlar plasentayı rahat geçer, fakat 2002 hastayı kapsayan bir meta analizde ilk trimesterde aspirin kullanımının konjenital defekt riskini arttırmadığı görülmüştür (29).

NSAİİ kullanımının 1 ve 2. trimesterde ciddi bir risk oluşturmadığı, fakat 3. trimesterde tehlike oluşturabileceği görülmüştür. Özellikle indometazin ve ibuprofen kullananlarda duktus arteriozusun erken kapandığı görülmüştür (30).

## B- HAMİLELİKTE SEÇİCİ OLARAK KULLANILAN İLAÇLAR

### 1. NSAİİ ve Aspirin:

Tartışmalı olsa da düşük doz aspirinin pre-eklampsi riskini azalttığı ve güvenli olduğu görülmüştür. Düşük dozda aspirin kullanan 32000 anne ve bebeğinde kanama riskinin artmadığı gözlemlenmiştir (31). Aynı zamanda düşük doz aspirin hamilelikte seçilmiş hastalarda anti-fosfolipit sendromunda da kullanılır. Doğuma yakın yüksek doz aspirin kullanımı anne ve bebekte çok ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalara neden olabilir (31, 32). Gebeliğin ilk iki trimesterinde NSAİİ ve Aspirin kullanımı FDA tarafından kategori C olarak gösterilmiştir (Tablo 1). Üçüncü trimesterde yüksek doz aspirin kullanımı ise kategori D olarak önerilmiştir. NSAİİ anne sütüne az oranda geçer ve uygun dozda kullanılması bebeğe zarar vermez.

### 2. Glukokortikoidler (GK):

Hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. En sık kullanılan kısa etkili GK'ler prednizon, prednizolon ve metilprednizolondur. En sık kullanılan uzun etkili ajanlar ise deksametazon ve betametazondur. Prednizon ve prednizolon plasentayı geçer fakat kordon kanında az miktarda görülür (33). Bunun tersine deksametazon ve betametazon fetüste yüksek konsantrasyonda bulunmuştur, çünkü plasenta tarafından daha düşük oranda metabolize olmaktadır. Gebelikte prednizon FDA tarafından kategori B olarak, diğer GK'lar ise C olarak önerilmiştir (Tablo 1). Hamilelikten bir ay önce ve hamile kaldıktan sonra 3 ay zarfında GK kullanan annelerden doğan uzuv anomalili, nöral tüp defektli ve yarı damak-dudaklı 1092 yeni doğan incelenmiştir. Bu periyotta GK kullanan annelerin bebeklerinde yarı damak- damak riskinin yüksek olduğu görülmüştür (34). Hamilelik esnasındaki GK tedavisi intrauterin büyüme geriliği ve erken membran rüptürü riskini arttırabilir (35). Hamilelikte GK kullanan annelerde ise gebelik hipertansiyonu, gestansiyonel diyabet, osteoporoz ve enfeksiyon riskini arttırır (28). GK'lar anne sütüne geçer fakat emziren kadınlarda kar zarar hesabı düşünülerek kullanılabilir.

### 3. Azatiopirin (AZA):

AZA vücut içinde 6-merkaptopürine metabolize olur. Bu yüzden teorik olarak hamilelik esnasında her iki ilacın kullanımı aynı etkiye sahiptir. Hamilelikte AZA kullanımı ile ilgili bilgiler organ transplantasyonu yapılan hastalardan elde edilmektedir. 146 renal allogreft organ transplantasyonu yapılanların %90'nı hamilelikte AZA ve prednizon, %2'si sadece AZA ve %8'i GK kullanmıştır (36). Düşük doğum ağırlığı, erken doğum, sarılık, Respiratuar Distress Sendromu ve aspirasyon riski AZA kullanan her iki gruptaki annelerin bebeklerinde önemli derecede daha fazla görülmüştür. Gebelikte AZA kullananların %15'de, GK ve SSZ kullananların %4'de, sadece SSZ

kullananların ve hiç ilaç kullanmayanların %6'da konjenital anomaliler görülmüştür (37). AZA'nın gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori D olarak önerilmiştir (Tablo 1).

### 4. TNF inhibitörleri (Etanercept, İnfiliximab, Adalimumab):

TNF inhibitörleri RA tedavisinde kullanılan sınıf olarak en etkili ajanlardır. Gebelikte TNF inhibitörlerine maruz kalan kadınlarda yapılan çalışmalar; konjenital anomali, spontan düşük ve erken doğum oranları RA ve İBH hastalığı olup herhangi bir ilaç kullanmayan kadınların bebekleri ile benzer bulunmuştur (28, 38-40). Bu çalışmalar sınırlı olup gebelikte kullanımları tartışmalıdır.

Eldeki verilerin yetersizliği ve konjenital malformasyon risk nedeni ile gebelik öncesi ilacın kesilmesi önerilir. Gebelik esnasında kullanımları kar-zarar ve hastalığın alevlenmesine bakarak hasta ile birlikte karar vermek gerekir. Etanercept, İnfiliximab ve Adalimumab gebelik esnasında kullanımları FDA tarafından kategori B olarak önerilmiştir (Tablo 1). Hamilelikte bu ilaçların güvenilirliklerinin değerlendirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 5. İntravenöz immunoglobulin (İVİG):

Bu ilaçlar bilinmeyen mekanizmalarla inflamasyon sürecini engeller. İnsanlarda gebeliğin 30-32. haftasından sonra plasentayı geçer ve insanda fetal malformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte bazı vakalarda yeni doğan hemolitik hastalığı ve Hepatit C geçişi bildirilmiştir (41). Emziren annelerde süte geçip geçmediği bilinmiyor. Hamilelikte bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiştir.

### 6. Siklosporin A (SkA):

Kemirgenlerde plasentayı çok az veya hiç geçmediği tespit edilmiştir. Hamile farelerde yapılan çalışmalarda, SkA'nın organogenezis üzerinde etkisinin olmadığı fakat proksimal tübüller hücrelerinde hasar yaptığı bulunmuştur (42). Hamilelikte SkA kullanan 2001 vakalık 15 çalışmanın meta analizinde, Çocukların %4,1'inde major malformasyonlar tespit edilmiştir ki bu da genel popülasyonla benzer bir sonuçtur (43). SkA anne sütüne geçer dolayısıyla emziren kadınlarda tavsiye edilmez. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiştir. Gebelikte kullanımı zorunlu ise en düşük dozda kullanılmalı ve annenin tansiyonu ile böbrek fonksiyonları sıkı takip edilmelidir.

### 7. Tacrolimus:

Yüz hamile kadın arasında 84'ü hamilelikte tacrolimus tedavisi almış, bunların 68'i canlı doğum yapmış fakat bu doğumların %60'ı erken doğumla sonuçlanmıştır (44). Dört bebek malformasyonlu doğmuştur. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiş ve emziren kadınlarda kullanımı önerilmez.

### C- FETAL ZARAR AÇISINDA ORTA-YÜKSEK RİSKLİ OLAN İLAÇLAR

**1. Siklofosfamid:** İltihabi azaltan ve bağışıklık sistemini baskılayan immünsüpresif bir ilaçtır. DNA sentezini değiştirerek hücrelerin çoğalmasını engelleme yoluyla etki eder. Hayvan çalışmalarında ekzozftalmus, yarı damak-dudak, iskelet anomalileri ve büyüme geriliği yaptığı tespit edilmiş olup insanlarda da teratojenik etkisinin yüksek olduğu bulunmuştur (45). Özellikle hamileliğin ilk üç ayında kullanıldığında teratojenik etkisinin çok daha yüksek olduğu (28), ikinci ve 3. hamilelik aylarında kullanıldığında ise daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (46). Anne sütüne geçtiği için emzirenlerde kullanımı tavsiye edilmez. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori D olarak önerilmiştir. Hayatı tehdit eden bir durum ve mecburiyet olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

**2. Klorambusil:** Klorambusil alkali bir ajan olup yan etki spektrumu açısından siklofosfamide çok benzer. Klinik uygulamada siklofosfamiden daha az kullanılır. Hayvan çalışmalarında fetüste kemik formasyon defekti ve renal hipoplazi yaptığı görülmüştür (47). İnsanda fazla çalışma yoktur. Anne sütüne geçişi bilinmediğinden emziren kadınlarda tavsiye edilmez. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori D olarak önerilmiştir. Fetal malformasyon riskinden dolayı gebelikte kullanılmamalıdır.

**3. Metotrexat (MTX):** Bir folik asit antogonisti olan metotreksat timidin sentezini ve sonuçta DNA sentezini bozar. Hayvan çalışmalarında MTX'in gebeliğin geç döneminde yarı damak ve iskelet anomalileri yaptığı, gebeliğin erken dönemlerinde ise embriyotoksik olduğu görülmüştür (48). İnsanlarda MTX'in düşüklere neden olduğu ve teratojenik olduğu (örneğin: yarı damak, hidrosefali, anensefali, meningomyelopati, konjenital kemik hastalıkları vb) görülmüştür (49). Bir çalışmada (28), hamilelikte MTX kullanan kadınların %25'inin düşük yaptığı, %9'unun konjenital anomalili ve %66'sının ise normal bebek doğurduğu görülmüştür. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori X olarak önerilmiştir. MTX kullanan hasta hamilelik düşünüyorsa hamilelikten 3 ay önceden MTX'i bırakmalıdır. Bu durum erkekler için de aynıdır. Emziren kadınlarda kontrendikedir.

**4. Leflunomid:** Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin (üridin ve sitidin) de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir.

Yan etkileri en sık diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselmedir. Genelde MTX ile kombine kullanılabilir. Bir çalışmada (50) gebelikte leflunomide bir süre maruz kalan 64 ve hiç kullanmayan 108 RA'lı kadın ile 78 sağlıklı gebe karşılaştırılmıştır. Her üç grup arasında major yapısal defekt açısından bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte yeterli çalışma olmadığı için hamilelikte kontrendikedir. Anne sütüne geçer ve emziren annelerde kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori X olarak önerilmiştir.

### D- RİSKİ BİLİNMEYEN İLAÇLAR

**1. Anakinra:** İnsan rekombinant interlökin 1 reseptör antagonistidir. Hayvanlarda yüksek dozda kullanılmasına rağmen fetüste herhangi bir zarar görülmemesine rağmen insanlarda yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori B olarak önerilmiştir. Yeterli çalışma yapılmaya kadar emziren annelerde kullanılmamalıdır.

**2. Rituximab:** B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Umblikal kordda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Çok az sayıda vaka sunumları mevcuttur (51). Gebelikte kullanımı FDA tarafından kategori C olarak önerilmiştir.

**3. Abatacept**

**4. Tocilizumab**

Hayatı tehdit eden bir zaruret olmadıkça gebelik ve emzirme döneminde bu ilaçların kullanılması önerilmez.

### ÖZET VE ÖNERİ

Tüm immünsüpresif ajanların yan etkisi mevcut olup hamilelikte emniyet ve güvenilirlikleri değişkendir. Otoimmün hastalığı olan hamile kadınlar için aşağıdaki öneriler tavsiye edilir.

**Hafif hastalıkta:** Mümkünse immünsüpresif tedavilerden uzak durulmalıdır. Eğer tedavi gerekli ise düşük doz GK (örn. günlük 5–15 mg Prednizon) ilk seçenektir. NSAİİ gebeliğin 3. trimester başlarına kadar kullanılabilir. Hidroksiklorokin ve sulfasalazin kullanımı gebelikte devam edilebilir.

**Orta ve şiddetli hastalıkta:** Hidroksiklorokin, Glukokortikoidler, azatiopirin, siklosporin A ve intravenöz immunoglobulin kullanılabilir.

**Hayatı tehdit eden hastalıkta:** Yüksek doz Glukokortikoidler, Siklosporin, Azatiopirin 6-merkaptopürin kullanılabilir. Siklofosfamid, tedavi amacı ile elde başka alternatif yoksa düşünülmelidir. Leflunomid, Metotrexat ve klorambusil eldeki yetersiz veri ve yan etkilerinden dolayı kullanılmamalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1502-7.
2. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(2):69-72.
3. 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(6):973-9.
4. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(1):195-212.
5. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):839-44.
6. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(1):1-27.
7. Liang MH, Karlson EW. Female hormone therapy and the risk of developing or exacerbating systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996;108(1):25-8.
8. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):405-8.
9. Klipple GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(2):213-39.
10. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(2):152-5.
11. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12(3):227-9.
12. Kaplan D, Diamond H. Rheumatoid Arthritis and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1965;17:286-303.
13. Spector TD, Silman AJ. Is poor pregnancy outcome a risk factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1990;49(1):12-4.
14. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, 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.
15. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1010-5.
16. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3458-67.
17. Deighton CM, Sykes H, Walker DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(5):322-6.
18. Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):228-30.
19. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23(10):1715-8.
20. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640-7.
21. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):486-8.
22. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3207-11.
23. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2919-21.
24. Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16(5):693-7.
25. Mogadam M, Dobbins WO, 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology.* 1981;80(1):72-6.
26. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut.* 1981;22(6):445-51.
27. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(2):316-7.

28. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
29. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1623-30.
30. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):824-9.
31. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-8.
32. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.* 1998;19(5):389-410.
33. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972;81(5):936-45.
34. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999;86(3):242-4.
35. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med.* 1996;24(3):243-51.
36. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1994;57(4):502-6.
37. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1406-13.
38. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):695-8.
39. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, Cush JJ, Keystone EC. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol.* 2010;37(1):9-17.
40. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1665-73.
41. Reznikoff-Etievant MF, de Lachaux Y, Marpeau L, Courouze A. Intravenous immunoglobulins and hepatitis C transmission in healthy pregnant women. *Lancet.* 1992;340(8825):986.
42. Backman L, Brandt I, Appelkvist EL, Dallner G. Tissue and subcellular localizations of 3H-cyclosporine A in mice. *Pharmacol Toxicol.* 1988;62(2):110-7.
43. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71(8):1051-5.
44. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70(12):1718-21.
45. Venkataramanan R, Koneru B, Wang CC, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation.* 1988;46(3):468-9.
46. Di Paolo S, Monno R, Stallone G, et al. Placental imbalance of vasoactive factors does not affect pregnancy outcome in patients treated with Cyclosporine A after transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(4):776-83.
47. Kart Koseoglu H, Yucel AE, Kunefeci G, Ozdemir FN, Duran H. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus.* 2001;10(11):818-20.
48. Skalko RG, Gold MP. Teratogenicity of methotrexate in mice. *Teratology.* 1974;9(2):159-63.
49. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):971-3.
50. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1494-503.
51. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol.* 2004;72(4):292-5.