

Türkiye Romatoloji Derneği romatizmal hastalıklarda gebelik yönetimi ve gebelikte anti-romatizmal ilaç kullanım önerileri

The recommendations of Turkish Society for Rheumatology for pregnancy management in rheumatic diseases and the use of antirheumatic drugs during pregnancy

Şule Apraş Bilgen¹, Levent Kılıç¹, Abdulsamet Erden¹, Zeynep Aşlar², Cemal Bes³, Gonca Karabulut⁴, Seval Pehlevan⁵, Ayten Yazıcı⁶, Yelda Bilginer⁷, Özgür Deren⁸, Seza Özen⁷, İhsan Ertenli¹, Sedat Kirazı¹; Türkiye Romatoloji Derneği Romatizmal Hastalıklarda Gebelik Yönetimi Çalışma Grubu

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara; ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara; ³İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul; ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir; ⁵Medikal Park Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Kliniği, İstanbul; ⁶Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli; ⁷Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara; ⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Otoimmün romatizmal hastalıklar sıklıkla üreme çağındaki bireyleri etkiler. Planşiz gebelik durumunda kullanılan ilaçlar ve/veya aktif romatizmal hastalık obstetrik komplikasyon riskini artırabilmektedir. Gebelik seyrinde ilaç kullanımı ile ilgili bilgilerimiz çoğu ilaç için oldukça sınırlı ve genellikle planşiz gebelikler sırasında oluşan ilaç maruziyetleri sonucu yıllar içinde biriken bilgilerdir. Gebelik sürecinde ilaç tedavilerinin doğru yönetimi için European League Against Rheumatology (EULAR) ve British Society of Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) gibi derneklerin, gebelikte romatizmal ilaç kullanım önerileri güncellenerek yayınlamaktadır. Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) olarak, romatizmal hastalıklarda gebelik ve laktasyon dönemlerinde anti-romatizmal ilaçların yönetimine yönelik ulusal tedavi önerileri oluşturulması kararlaştırılmıştır. Burada amaç, romatizmal hastalıklarda; gebelik planı, konsepsiyon, gebelik ve laktasyon, dönemlerinde anti-romatizmal ilaçların kullanımı ve aşılama gibi önemli konularda yol gösterici "öneriler" oluşturmak şeklinde belirlenmiştir. Bu öneriler; romatoloji, pediatri ile kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinden oluşan multidisipliner bir çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur. Öneriler oluşturulurken, EULAR, BSR ve BHPR gibi romatoloji derneklerinin gebelikte romatizmal ilaç kullanımına dair güncel önerileri ve referansları temel alınmıştır. Çalışma grubu tarafından, mevcut uluslararası önerilerin ve referansların güncellenmesine yönelik literatür taraması yapılmıştır. Oluşturulan öneriler taslağı romatoloji derneğinin değerlendirmesine sunulmuş ve gözden geçirilmiştir. Oluşturulan önerilerin son hali tekrar TRD dernek üyelerine sunularak oylanmıştır [puanlama 0-10 (0: Hiç katılmıyorum, 10: Kesinlikle katılıyorum)]. 7 Nisan 2017 tarihinde ön değerlendirme ve planlama, 6 Mayıs 2017 tarihinde "öneriler taslağı" üzerinde uzlaşa ve yazım planlaması olarak; çalışma grubu üyelerinin katılımıyla 2 defa toplantı yapılmıştır. Hazırlanan taslak öneriler Eylül 2018'de dernek üyelerine sunularak gözden geçirilmiştir. Nisan 2019'da oluşturulan önerilerin son hali dernek üyelerince oylanmıştır.

Anahtar sözcükler: Romatizmal hastalıklar, gebelik, antiromatizmal ilaçlar

Summary

Autoimmune rheumatic diseases are often seen in individuals at reproductive age. Medications used in case of unplanned pregnancy and / or active rheumatic disease may increase the risk of obstetric complications. Knowledge about the medications used during pregnancy is limited and it is usually accumulated over the years as a result of medications exposure during unplanned pregnancies. Recently, European League Against Rheumatology (EULAR) and the British Society of Rheumatology (BSR) and the British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) updated and published the guidelines for the management of rheumatic diseases during pregnancy. As Turkish Society for Rheumatology (TRD), we have decided to develop national treatment recommendations for the proper management of anti-rheumatic drugs during pregnancy and lactation in rheumatic diseases. The aim here is to establish guiding "recommendations" on significant matters such as pregnancy plan and the use of antirheumatic drugs during conception, gestation and lactation periods and vaccination. This guideline was created by a multidisciplinary working group consist of rheumatology, obstetrics and pediatricians physicians. These recommendations are based on the current recommendations of rheumatic drug use during pregnancy by the EULAR, BSR and BHPR. A literature review was conducted by the working group to update existing international recommendations and its references. The draft of recommendations was submitted to TRD members for their preliminary evaluation. After the revised recommendations were created, the final version was submitted to TRD members and voted [scoring 0-10 (0: Strongly disagree, 10: Strongly agree)]. Two meetings were held with the participation of the working group, one on April 7, 2017 for the preliminary evaluation and the planning, and the other on May 6, 2017 for consensus and writing planning on "the draft of recommendations". The draft recommendations prepared were reviewed by TRD members on September 2018. The final version of the recommendations were voted by the members on April 2019.

Keywords: Rheumatic diseases, pregnancy, anti-rheumatic drugs

İletişim / Correspondence:

Dr. Levent Kılıç. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara.
e-posta: drleventkili@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Temmuz / July 18, 2019, Kabul tarihi / Accepted: Temmuz / July 19, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.61061
Karekod / QR code:



Otoimmün romatizmal hastalıklar sıklıkla üreme çağındaki bireyleri etkiler. Plansız gebelik durumunda kullanılan ilaçlar ve/veya aktif romatizmal hastalık obstetrik komplikasyon riskini artırabilmektedir. Hasta ve hastalığı yöneten hekim için gebelik isteğinin henüz tedavi başlamadan önce değerlendirilmesi ve gebelik isteği olan bireylerin bilgilendirilmesi oldukça kritiktir.

Romatizmal hastalıkların gebelikle etkileşimleri değişkenlik gösterir. Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastaların önemli bir kısmında alevlenme yaşanabilirken, romatoid artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar artritlerin önemli bir kısmında gebelikte hastalık aktivitesinde yatışma gözlemlenebilir. Klinik deneyimlerimizde ve son yıllardaki prospektif çalışmalarda, kronik inflamatuvar artritlerdeki remisyon oranlarının sanıldığı kadar yüksek olmadığı ve önemli sayıda hastada gebelikte tedavi ihtiyacının devam ettiği görülmektedir.^[1-3] Zaman zaman aktif hastalık yönetiminde gebelikte kullanımı “düşük-riskli” olarak kabul edilen ilaçların ötesinde daha agresif tedavi ihtiyaçları oluşabilir. Relaps ve aktif hastalık tedavisinde kullanılan etkili medikasyonların önemli bir kısmının gebelik ve fetüs üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.

Gebelik seyrinde ilaç kullanımı ile ilgili bilgilerimiz, çoğu ilaç için oldukça sınırlı ve genellikle plansız gebelikler sırasında oluşan ilaç maruziyetleri sonucu yıllar içinde biriken bilgilerdir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresinin (FDA) gebelikte ilaç kullanımı için oluşturduğu risk kategorileri hala sıklıkla kullanılan bir başvuru kaynağı olsa da, bu sistem sadece genel bir bakış açısı oluşturur. Sıklıkla, yüksek dozlarla yapılmış hayvan çalışmalarının sonuçlarını içermesi, kontrollü çalışmaların yokluğu, kategorilerin değişkenliği ve güncel bilgilerle çelişebilmesi nedeni ile bu sürecin yönetimi için tek başına yeterli olmaktan uzaktır (**Tablo 1**). Mevcut yetersizlikler nedeni ile FDA 30 Haziran 2015 tarihinden itibaren gebelik risk kategorilerini kaldırıp daha kapsamlı bir etiketleme sistemine geçiş yapmıştır.

Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (kDMARD’lar) ve son yıllarda çeşitliliği giderek artan biyolojik DMARD’lar (bDMARD’lar) romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebelik sürecinde ilaç tedavilerinin doğru yönetimi için European League Against Rheumatology (EULAR), British Society of Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) ve Australian Rheumatology Association gibi romatoloji dernekleri, gebelikte romatizmal ilaç kullanım önerilerini güncellenerek yayınlamaktadır.^[4-8]

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) olarak, güncel bilgilere dayanarak ülkemiz hekimleri için; romatizmal hastalıklarda gebelik ve laktasyon dönemlerinde anti-romatiz-

mal ilaçların yönetimine yönelik “ulusal tedavi önerileri” hazırlığı sürecine girdik. İyi gebelik sonuçları elde etmede multidisipliner yaklaşımın önemi büyüktür. Bu nedenle bu önerilerin; başta romatoloji olmak üzere, “kadın hastalıkları ve doğum” ve “pediatri” bölümlerinin de katkısı ile gebelikte ilaç kullanımının yanı sıra gebelik planı, konsepsiyon, laktasyon, post-partum dönemleri, yenidoğan aşılması ve paternal ilaç maruziyetini de içerecek şekilde kapsayıcı ve yol gösterici olmasını hedefledik.

Metodoloji

Öneriler oluşturulurken EULAR, BSR ve BHPR gibi romatizma derneklerinin gebelikte romatizmal ilaç kullanım önerileri ve referansları temel alınmıştır.^[4,6,7] Çalışma grubu tarafından, mevcut uluslararası önerilerin güncellenmesine yönelik literatür taraması yapıldıktan sonra ülkemiz şartları da göz önüne alınarak “TRD Romatizmal Hastalıklarda Gebelik Yönetimi ve Gebelikte Anti-Romatizmal İlaçlar Kullanım Önerileri” oluşturulmuştur. Oluşturulan öneriler taslağı romatoloji derneği üyelerinin değerlendirilmesine sunulurken gözden geçirilmiştir. Öneriler oluşturulduktan sonra son hali TRD üyelerine sunulurken oylanmıştır [puanlama 0–10 (0: Hiç katılmıyorum, 10: Kesinlikle katılıyorum)].

Gebelik Öncesi Danışmanlık ve Planlama

Genel popülasyonda gebeliklerin çoğu plansız olarak gelişir. Günümüzde romatizmal hastalıklarda gebelik sonuçları daha iyi olsa da plansız gebelik istemediğimiz bir durumdur, hem hastalığa hem de kullanılan ilaçlara bağlı olarak kötü gebelik sonuçları ile birlikte olabilmektedir. İdeal olan tüm hastaların konsepsiyon öncesi dönemde; anne ve fetüs için komplikasyonlara neden olabilecek faktörler açısından ayrıntılı değerlendirilmesi ve gebeliğin bir plan dahilinde, iyi zamanlama yapılarak gerçekleşmesidir.^[2,9] Planlı gebeliklerde alevlenme oranlarında azalma ve daha iyi obstetrik sonuçlar elde edildiği bilinmektedir.^[2,10,11] Bu durum hasta ve yakınları ile paylaşılmalı, daha iyi gebelik sonuçları için planlı gebeliğin önemi anlatılmalıdır. Gebelik planı; hasta ve ailesi ile romatoloji, kadın hastalıkları ve doğum (tercihen perinatoloji uzmanı) hekimlerinin iş birliğini içermelidir.

Romatolojik hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir kısım ilaçlar doğurganlığı etkileyebilir ve/veya düşük/konjenital anomali riskini artırabilir. Üreme çağındaki tüm kadın ve erkek hastalar tedavi başlamadan önce mutlaka ilaçlar konusunda bilgilendirilmelidir. Gebelik planlamayan ve/veya teratojenik ilaç kullanması gereken hastalar uygun korunma yöntemlerine yönlendirilmelidir.

Tablo 1. Romatizmal ilaçların FDA kategorisi, maternal ve fetal etkileri.

İlaç	FDA kategorisi	Maternal	Fetal
NSAİİ / Aspirin	B	Fertilitede azalma	30. haftadan sonraki kullanımda duktus arteriozusun erken kapanması
COX-2 inhibitörleri	C		Malformasyon riskini artırabilir. Fetal hemoraji riski; duktus arteriozusun erken kapanması
Kortikosteroidler	B	Erken membran rüptürü, hipertansiyon, gestasyonel diyabet	Gelişme geriliği, böbrek üstü bezlerinin gelişim yetersizliği (adrenal hipoplazi), yarı damak ve dudak oluşması riskinde artış
Hidroksiklorokin	C	Yok	Yok
Azatioprin	D	Yok	Prematürite, intrauterin gelişim geriliği
Sulfasalazin	B	Yok	Yok
Metotreksat	X	Yok	Abortus, yüze ve kafatasına ait anomaliler, mental retardasyon
Leflunomid	X	Yok	Yüze ve kafatasına ait anomaliler
Siklofosamid	X		Büyüme geriliği ile olan embriyopati; gelişimsel gecikme; kraniyosinostozis, kraniyofasial defektler; distal ekstremite kusurları
Mikofenalat mofetil	X	Artmış düşük riski	Çoklu konjenital malformasyon (mikrotia-kulak kepçesinin gelişim bozukluğu, kulak yolu atrezisi, yarı damak-dudak, mikrognatia, hipertelorizm, oküler kolobom, kısa parmak, hipoplastik tırnak)
Siklosporin A/ Takrolimus	C	Yok	Intrauterin gelişme geriliği, prematürite, yeni doğan bebeklerde geçici hiperkalemi
TNF inhibitörleri	B	Yok	Yok
Anakinra	B	Yok	Yetersiz veri
Kanakinumab	C		Yetersiz veri
Ritüksimab	C	Yok	Hematolojik anomaliler, enfeksiyon
Abatasept	C	Yok	Yetersiz veri
Tosilizumab	C	Yok	Yetersiz veri
Sekukinumab	B		Yetersiz veri
Ustekinumab	B	Yok	Yetersiz veri
Belimumab	C	Yok	Yetersiz veri
Tofasitinib	C	Yok	Yetersiz veri
İViG	C	Yok	Yok
İnterferon	C	Yok	Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği
Kolşisin	B	Yok	Yok
Heparin	C		
Varfarin	X	Kanama	
Bifosfanatlar	X	Hipokalsemi	Hipokalsemi

A: Hayvan çalışmaları ve kadınlardaki kontrollü çalışmalarda ilk trimesterde risk yok, fetal hasar uzak ihtimal.

B: Deneysel hayvanlarında fetal risk yok, ancak gebelerde kontrollü çalışması yok veya hayvan çalışmalarında gösterilen yan etki kadınlarda ilk trimesterde yapılmış kontrollü çalışmalarda konfirme edilmemiş.

C: İnsanlarda kontrollü çalışma yapılmamış. Hayvan çalışmalarında advers olay var, potansiyel faydası olası riskinden fazla ise kullanılır.

D: İnsanlarda geçerli fetal risk kanıtı var. Hayatı tehdit eden ya da çok ciddi hastalıklarda.

X: Hayvan veya insan çalışmalarında fetal anomaliler gösterilmiş. İlaç kontrendike.

İViG: İntravenöz İmmunoglobulin; NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar; TNF: Tümör nekrozis faktör.

Gebelikte Hastalık Yönetimi

Yüksek Riskli Durumlar ve Romatizmal Hastalık Aktivitesi

Romatizmal hastalıkların gebelikte etkileşimleri genel anlamda ve hasta özelinde farklılıklar gösterir. İdeal olan konsepsiyon öncesi dönemde, romatizmal hastalık yöneti-

mi ve gebelik planı yapılmasıdır. Her hasta mevcut hastalık zemininde obstetrik komplikasyon riskini artırabilecek faktörler (yaş, ilaçlar, hastalık aktivitesi, komorbid durumlar, organ tutulumları, önceki gebeliklerinin komplikasyonları ve sonuçları vb.) ile son hastalık alevlenmesinin şiddeti/zamanı ve otoantikör profilleri açısından (özellikle SLE'de) değerlendirilmelidir.

Gebelik öncesi değerlendirmede aktif hastalık mutlaka tedavi edilmeli, klinik remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi sağlanmalıdır. Hafif-orta şiddette hastalık aktivitesi durumunda genellikle gebelikte kullanımı düşük-riskli ilaçlar ile hastalığı kontrol altına almak mümkün olmaktadır. Tedavi sonrası hastalığı kontrol altına alınan ve (özellikle SLE'li hastalar) en az 6 ay süre ile remisyonunda olan hastalar için gebelik planı yapılabilir. Özellikle böbrek, akciğer, santral sinir sistemi ve kalp gibi hayati organlarda tutulum, aktif hastalık, kalıcı hasar varlığı kötü gebelik sonuçları açısından yüksek risk oluşturduğundan gebeliğe izin verilmemelidir (Tablo 2).

İlaçlar

Özellikle plansız gebeliklerde teratojenik ilaç maruziyeti son derece önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Teratojenik ilaçlar, fetüste yapısal anomalilere neden olan ilaçlardır. Planlı gebelik çerçevesinde teratojenik ilaçlar (*metotreksat, mikofenolat mofetil, siklofosfamid ve leflunomid gibi*) konsepsiyondan en az 3 ay önce (ilaç yarılanma ömrü göz önüne alınarak) kesilmeli ve gebelik açısından *düşük-riskli ilaçlar* ile değiştirilmelidir. Teratojenik ilaç kullanımı sırasında oluşabilecek plansız gebeliklerde ise ilaç hemen kesilmeli ve sürecin yönetiminde hasta ve ailesi, romatoloji hekimi, kadın doğum hekiminin ortak iş birliği sağlanmalı, genetik danışma verilmelidir.

Maternal hastalığının tedavisinin gerekli olduğu ve tedaviyle beklenen faydanın fetüs için olan potansiyel risklerden fazla olduğu durumlarda, gebelikte kullanımı düşük-riskli ilaçlar mümkün olan minimum dozlarda kullanılabilir. Gebelik isteği nedeniyle, konsepsiyon öncesinde kullanılmakta olan ilaçların tümüyle kesilmesinin de sakıncalı olabileceği, hastalık alevlenmesi ve takiben kötü obstetrik sonuçlara yol açabileceği (özellikle SLE'li hastalarda) akıld tutulmalıdır.

Anti-inflamatuvar ilaçlar

Klasik non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar: Klasik NSAİ ilaçlar [non-selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörleri] ovülasyon ve implantasyonu engelleyebilir. Bu nedenle, gebelik planı olan hastalarda, konsepsiyon döneminde ve 1. trimesterde kullanımları sınırlandırılmalıdır.^[7,10] Bu ilaçlara gebeliğin 32. haftasına kadar klinik gereklilik halinde devam edilebilir. Ancak, 32. haftadan sonra fetal ve maternal kanama, fetal renal disfonksiyonu, oligohidroamnioz ve duktus arteriozusun erken kapanması gibi riskler nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir. Düşük doz aspirin gereklilik halinde tüm gebelik boyunca ve laktasyonda kullanılabilir.^[4,7,9,12] Klasik NSAİ ilaçlar anne sütüne az miktarda geçer, ancak zararlı olduklarına dair kanıt yoktur. Amerikan Pediatri Derneği

Tablo 2. Gebelik kontrendikasyonu olan ya da ertelenmesi gereken durumlar.

Gebelik kontrendikasyonu olan durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Ciddi pulmoner hipertansiyon (sistolik pulmoner arter basıncı >50 mmHg) • Ciddi restriktif akciğer hastalığı (zorlu vital kapasite <1 litre) • İleri düzey böbrek yetmezliği • İleri kalp yetmezliği • Tedaviye rağmen şiddetli preeklampsi ya da HELLP sendromu öyküsü
Gebeliğin ertelenmesi gereken durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Son 6 ayda ciddi hastalık alevlenmesi • Aktif majör organ (böbrekler, akciğerler veya kalp) tutulumu • Son 6 ay içinde majör kardiyovasküler ya da serebrovasküler olay öyküsü

ibuprofen, indometazin ve naproksen gibi NSAİ ilaçları laktasyon döneminde güvenli ilaçlar olarak kabul etmektedir.^[9] Klasik NSAİ ilaçların paternal kullanımı konsepsiyonla uyumlu kabul edilmektedir.^[7]

Cox-II selektif NSAİ ilaçlar: Ovülasyon ve implantasyonu engelleyebileceği için klasik NSAİ ilaçlara benzer şekilde konsepsiyon ve erken gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir. Gebelik ve laktasyon ile ilgili literatür verileri sınırlıdır ve kullanımlarından kaçınılmalıdır. Paternal kullanımları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.^[4,7]

Glukokortikoidler: Gebelikte glukokortikoidlerin kullanımı ile ilişkili olarak; avasküler kemik nekrozu, kilo alma, osteopeni, immünoşüpresyon, hiperglisemi, hipertansiyon ve katarakt gibi yan etkiler gebe olmayan kadınlarda ortaya çıkabilecek sorunlarla aynıdır. Gebelerde yüksek doz ve/veya uzun süreli glukokortikoid kullanımı gestasyonel diyabet, arteriyel hipertansiyon, erken membran rüptürü (EMR) ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabilir.^[9] Bu nedenle en düşük, etkin doz (ideal olarak 15–20 mg/gün'den [prednizon eşdeğeri] fazla olmamalıdır) ve en kısa süre hedeflenmelidir.^[13] Aktif hastalık tedavisi için kısa etkili ve florinize olmayan ajanlar (prednizon veya prednizolon) kullanılmalıdır. Florinlenmiş glukokortikoidler (betametazon ve deksametazon gibi), objektif fetal tedavinin bir parçası olmaları (fetal akciğer matürasyonu, neonatal lupus sendromunda doğumsal kalp blokunun progresyonun önlenmesi gibi) haricinde gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelikte glukokortikoid tedavisi alan hastalara kalsiyum takviyesi (1200 mg) ve D vitamini (400 ila 4000 U/gün) önerilir.^[10] Uzun süre glukokortikoid alan anneye de doğum stresi sırasında sürrenal yetmezlik bulguları göstermemesi için stres dozunda glukokortikoid uygulanmalıdır.^[14]

Literatürde, glukokortikoidlere bağlı dudak-damak yarıklarında risk artışı konusunda çelişkili veriler vardır. Bu nedenle özellikle ilk trimesterde minimal dozlarda kullanım tercih edilmelidir. İnsanlarda bunun dışında bildirilmiş glukokortikoidlere bağlı konjenital anomali yoktur.^[15] Glukokortikoidler laktasyonla uyumludur.^[4,6] Laktasyon döneminde 50 mg ve üzeri (prednizolon eşdeğeri) kullanan kadınlar, glukokortikoid dozunu aldıktan 4 saat sonra emzirmelidir.^[16] Glukokortikoidlerin paternal kullanımı konsepsiyonla uyumlu kabul edilmektedir.^[6]

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar

Hidroksiklorokin: Konjenital malformasyon riskinde artışa dair kanıt yoktur. Gebelik boyunca ve emzirme döneminde gerektiğinde güvenle kullanılabilir düşük-riskli ilaçlardır.^[4] Özellikle SLE hastalarında, remisyon idamesi ve/veya alevlenmelerin önlenmesi açısından gebelik öncesi dönemde ve tüm gebelik boyunca kullanılması önerilmektedir. Paternal kullanımı konsepsiyonla uyumlu kabul edilmektedir.^[4,6]

Azatioprin: Aktif formu olan 6-merkaptopürine dönüşerek etki gösterir. Bu dönüşümü yapan enzim plasentada yoktur; bu nedenle azatioprin plasentadan geçemez. Azatioprin gebelikte düşük-riskli ilaçlardır, 2 mg/gün dozunu geçmeyecek şekilde, gereklilik halinde gebelikte kullanılabilir.^[4,6] Azatioprinin anne sütüne geçişi çok azdır, laktasyon döneminde kullanılabilir. Paternal maruziyeti konsepsiyon açısından sakıncalı değildir.^[4,6,9]

Sulfasalazin: Konjenital malformasyon riskinde artışa dair kanıt yoktur. Konsepsiyon öncesi ve gebelik boyunca folat desteği ile birlikte 2 g/gün dozuna kadar kullanılabilir.^[4] Sulfasalazin 3 g/gün dozlarında fetal nötropeyi bildirildiği için, günlük doz 2 g/gün'ü geçmemelidir. Sulfasalazin anne sütüne geçmektedir. Yenidoğan sarılığına yol açtığı hakkında teorik bilgiler mevcuttur. Prematüre bebeklerde, glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği ve hiperbilirübinemisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.^[4,6,9] Baba adaylarında ise sulfasalazin ile tedavinin; 2 ay ilaç kesilmesi ile düzelebilen oligospermi, azalmış sperm motilitesi, seminal anormalliklere yol açabileceği akıld tutulmalıdır.^[17]

Metotreksat: Metotreksat folat antagonistidir. Aktif metabolitleri tedavi kesilmesinden aylar sonra bile hücre ve dokularda saptanabilir.^[18] İntrauterin metotreksat maruziyetine en duyarlı sistem santral sinir sistemidir. Nöral tüp defektleri, kraniyal ossifikasyon ve büyüme geriliği ortaya çıkabilir.^[19-21] Eldeki veriler değerlendirildiğinde metotreksat kullanımı gebelikte kontrendikedir. Konsepsiyondan 3 ay önce kesilmesi önerilmektedir.^[6,10] Metotreksat kesilen hastalarda konsepsiyon öncesi ve gebeliğin birinci trimesteri boyunca folik asit replasmanı yapılmalıdır.

Teorik olarak oluşabilecek risklerden ve yetersiz veriden dolayı laktasyonda metotreksat kullanımından kaçınılmalıdır.^[4,6] Son yıllarda sınırlı sayıda veri; prekonsepsiyonel 3 aylık periyotta düşük doz metotreksat paternal maruziyetinde fetüs için risk artışı olmadığını göstermektedir.^[4]

Leflunomid: Sınırlı kanıt dayanarak, leflunomidin insanlarda teratojenik etkisinin olmadığı, ancak hayvan çalışmalarında santral sinir sistemi ve iskelet malformasyonlarına yol açtığı saptanmıştır.^[22] Gebelik planlayan kadınlarda leflunomid kesilmeli (plazma A771 726 [leflunomid aktif metaboliti] düzeyi ölçülerek gebeliğe karar verilmeli) ve kolestimamin (3×8 g, 11 gün süreyle) ile temizleme protokolü uygulanmalıdır. Eğer leflunomid alırken gebelik gerçekleşmişse ilaç derhal kesilmeli ve plazmada düzeyi saptanmayıncaya kadar kolestimamin ile temizleme yapılmalıdır. Leflunomidin anne sütüne geçişi ile ilgili veri yoktur. Bu nedenle laktasyonda önerilmemektedir. Paternal maruziyet ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.^[4,6]

Siklofosfamid: Siklofosfamid teratojenik, gonadotoksik bir ilaçtır ve gebelikte kontrendikedir. Anne ve baba adaylarında konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmelidir.^[4,6,23] Ciddi organ tutulumlarında ve hayatı tehdit edici durumlarda başka hiçbir tedavi seçeneği yoksa siklofosfamidin ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılması düşünülebilir.^[4,6] Yüksek fetal kayıp riski açısından aile bilgilendirilmelidir. Siklofosfamid anne sütüne geçebilir.^[24] Laktasyon döneminde kullanılması önerilmez.^[4,6]

Siklosporin A ve takrolimus: Her iki ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili tecrübeler transplantasyon hastalarının verilerine dayanmaktadır. Prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığında artış bildirilmiş olmasına karşın konjenital malformasyon bildirilmemiştir. Diğer immunosüpresif ilaçlara dirençli otoimmün hastalıklarda gebelik boyunca en düşük efektif dozlarda kullanılabilirler.^[1,4,7,13] Siklosporin ve takrolimus anne sütüne çok düşük oranlarda geçer ve laktasyon ile uyumludur.^[9] Emzirme konusunda annenin cesareti kırılmamalıdır.^[1,4,6,13] Gebelik ve laktasyon döneminde siklosporin A'nın önerilen dozu en fazla günlük 2.5 mg/kg'dır.^[13] Sınırlı verilere göre baba adaylarında kullanılabileceği bildirilmiştir.^[7]

Mikofenolat mofetil: Mikofenolat mofetil pürin sentezini inhibe eden bir ajandır, konjenital malformasyonları artırdığına dair kanıtlar mevcuttur.^[1,4,9] Birinci trimesterde maruziyet ile çoklu konjenital malformasyon riskinde artış bildirilmiştir. Malformasyon oranı %26 olarak bildirilmekte olup mikrotia (kulak kepçesinin gelişim bozukluğu, kulak yolu atrezisi), yarı damak-dudak, mikrognatia, hipertelorizm, oküler kolobom, kısa parmak ve hipoplastik turnak şeklinde spesifik bir fenotip bildirilmiştir.^[1,4,9] Bu nedenle planlanan gebelikten en az 6 hafta ön-

ce, hatta bazı yayınlarda ise konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmesi önerilmektedir.^[7,13] Anne sütüne geçişi ile ilgili veri yoktur, bu nedenle laktasyon döneminde kullanılması önerilmemektedir. Sınırlı verilere göre paternal kullanımı uygundur.^[4,6]

Biyolojik DMARD'lar (bDMARD)

Son 2 dekatta kullanıma giren biyolojik ilaçlar, tedavisi zor hastalar için dönüm noktası olmuştur. Romatizmal hastalıkların tedavisinde önemli seçenekler haline gelmelerinin yanı sıra, prognozları üzerine de önemli katkıları olmuştur. Biyolojik ilaçlara bağlı yaşam kalitesinin ve remisyon oranlarının artması, gebe kalmak isteyen kadın hasta sayısında artışa yol açmıştır. Sonuç olarak gebelik sırasında biyolojik kullanan kadınların oranı yıllar içinde artmıştır. Bu durum gebelikte kullanımları ile ilgili güvenilirlik endişelerini de beraberinde getirmiştir. Tümör nekrozis faktör inhibitörü (TNF-i) dışındaki biyolojik ajanların gebelikte kullanımları ilgili güvenlik verileri henüz oldukça sınırlıdır.^[10] Bununla birlikte TNF-i'ler romatizmal hastalıkların tedavisi için ticarileştirilen ilk biyolojik ajanlar olduğundan, gebelikte güvenilirlikleri ile ilgili çok sayıda pazar-sonrası vaka, vaka serisi ve biyolojik kayıt kütüklerinden oluşan klinik veri ve prospektif kontrollü çalışma sonuçları birikmiştir. Sonuç olarak TNF-i maruziyeti olan gebeliklerde konjenital malformasyon artışı olmadığı ve gebelikte kullanımlarının güvenli olduğu belirtilmektedir. Güncel rehberlerde gebelikte ihtiyaç halinde kullanılacakları önerilmektedir.^[4,6]

Biyolojik ajanların yapısı

Tüm lisanslı biyolojikler, immüno globulin G (IgG) molekülünün tamamı ya da bir kısmıdır.^[25] Buna göre; IgG1 yapısında olanlar (mAb), Fc + füzyon protein yapısındaki moleküller, Fc-free moleküller olarak sınıflandırılırlar. Yarılanma ömürleri ve plasental geçişleri bakımından farklılıklar gösterirler. Yarılanma ömrü, mAb'larda 9–23 gün arasında, Fc-füzyon proteinlerinde 4–13 gün arasında ve Fc-free moleküllerde 10–14 gün arasında değişmektedir. IgG1'in Fc kısmını içeren biyolojiklerin aktif taşınması fetal trofoblastlar üzerinde eksprese edilen Fc reseptörleri aracılığıyla olur. Fc reseptörlerinin ekspresyonu implantasyon ve organogenez sırasında oldukça düşüktür, ancak 13. haftadan sonra gebelik boyunca hızlı bir şekilde artar. Annenin 30. gestasyonel haftadan sonra fetal Fc reseptörüne yüksek afinite sergileyen IgG antikorları ile tedavisi, fetal/kordon serum seviyelerinin maternal seviyelere eşit veya daha yüksek olmasına yol açabilir. IgG'nin yarılanma ömrü yenidoğanda 48–73 güne kadar uzar; genellikle hayatın ilk 6 ayında bebeğin serumundan kaybolur.^[26–30]

TNF inhibitörleri

- İnfliksimab, adalimumab, golimumab IgG1 monoklonal antikorlarıdır. Konsepsiyon ve organogenez dönemi yani 1. trimesterde fetal maruziyet çok sınırlıdır. Ancak sinsityotrofoblastlardaki Fc reseptörlerinin sayısının 2–3. trimesterde hızla artmasına paralel olarak bu dönemlerde fetal maruziyet giderek artar. Özellikle doğuma yakın maruziyette, kord kanında yüksek düzeylere ulaşılır.^[25,27,30]
- Fc + füzyon protein yapısında moleküller [etanersept IgG1 Fc kısmından oluşan dimerik bir füzyon proteindir], düşük bağlanma afinitesi nedeni ile gebelik boyunca devam eden tedavide bile kord kanında monoklonal antikorlardan daha az saptanmaktadır.^[31]
- Fc-free moleküller [sertolizumab IgG1'in Fab parçasıdır] için Fab fragmanının organogenez döneminde ve tüm gebelik boyunca *minimal* düzeylerde pasif plasental geçiş gösterdiği düşünülmektedir.^[32] Fc bölümü olmadığı için termd kord kanında hemen hemen hiç saptanmamaktadır.^[33–35]

İnflamatuvar barsak hastalığı, RA veya psoriasis tanıları olan 4000'den fazla gebe hastanın çoğunun birinci trimesterde olmak üzere TNF-i'lere maruz kaldığı bilinmektedir. Tüm çalışmalara bakıldığında; TNF-i'lere maruz kalan hastalarda, maruz kalmayan hastalara göre malformasyon riskinde veya herhangi bir kalıcı doğum defektinde anlamlı artış saptanmamıştır. Maruziyet olan gebeliklerde gelişen doğum defektlerinde, belirli bir patern bulunmadığı ve doğum defekti olan gebeliklerin bir kısmında eş zamanlı metotreksat maruziyeti olduğu ileri sürülmüştür.^[31,36–40] Buna karşılık kronik inflamatuvar hastalıklarda TNF-i kullanan ve kullanmayan gebelerde normal popülasyona göre preterm doğum, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı gibi obstetrik komplikasyon riskinin arttığı yönünde yayınlar bulunmaktadır.^[40]

Gebelik doğal immunosüpresif bir durum olsa da TNF-i'nin gebelikte kullanılmasının annede ciddi ve fırsatçı enfeksiyon riskini artırdığına dair veri yoktur. Ayrıca antenatal maruz kalan bebeklerde ilk yaşta enfeksiyon riskinde artış gösterilememiştir.^[31] Ancak, TNF-i'ye maruz kalan bebeklerin hala uzun dönem takipleri yoktur. Zaman içinde daha fazla prospektif kontrollü çalışma TNF-i'lerin gebelikte kullanımları ile ilgili cevaplanmamış soru ve sorunları netleştirecektir.^[4,26,39]

Genel olarak mevcut veriler gebelik öncesi veya gebelik sırasında TNF-i'yi kesmenin, obstetrik komplikasyon riskini artırabileceğini işaret etmektedir.^[9,25,26] TNF-i'lerin gerektiğinde molekül yapıları, yarılanma ömürleri ve plasental geçiş özellikleri göz önüne alınarak gebelikte

kullanımı önerilmektedir. İnfliksımab ve adalimumabın yenidoğanda yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşması ve enfeksiyon riskini artırabilmesi nedeniyle 20–22. gebelik haftalarından itibaren, en geç 30. gebelik haftasında kesilmesi önerilmektedir. Bu ajanların son trimesterde kullanılması durumunda aşılama önerileri mutlaka dikkate alınmalıdır. Etanersept ve sertolizumab pegol, termde kord kanında terapötik düzeylere ulaşmadığından geç gebelik dönemi de dahil gereklilik halinde tüm gebelik boyunca kullanılabilir.^[4,39]

TNF inhibitörlerinin laktasyon döneminde kullanımı

Laktasyon döneminde TNF-i güvenliği ile ilgili sınırlı veri olmasına rağmen, birçok özet ve vaka raporunda, maternal TNF-i tedavisi sırasında anne sütü ile beslenen bebeklerin birçoğunun normal büyüme ve gelişim gösterdiği belirtilmektedir.^[41] Anne sütündeki temel immünooglobulinin IgA olması, yüksek molekül ağırlıklı IgG yapısındaki TNF-i'nin anne sütüne az miktarda salgılanması ve bebeğin gastrointestinal sistemindeki sindirim enzimleri tarafından parçalanıp etkisiz hale getiriliyor olması teorik olarak laktasyon döneminde TNF-i tedavisinin güvenilir olduğunu düşündürmektedir.^[42–44] Diğer TNF-i ile süt örneklerinin çalışıldığı birkaç vaka raporu yayınlanmışken sertolizumab ve adalimumab ile daha güçlü kanıtlar bulunmaktadır.^[39,45]

TNF inhibitörlerinin erkek hastalarda kullanımı ve gebelik sonuçları

Literatürde konsepsiyon döneminde erkek hastaların kullandığı TNF-i ilaçların etkileri, kesilip kesilmemesi konularında veriler sınırlıdır. TNF-i kullanan spondiloartrit hastalarında, düşük ve malformasyon riskinin artmadığı, sperm kalitesinin kontrollerle karşılaştırılabilir olduğu hatta sperm parametrelerinin ve seks hormonu düzeylerinin iyileştiği bildirilmiştir.^[9,46,47] Sınırlı kanıtlara bağlı olarak TNF-i'nin paternal maruziyeti konsepsiyon açısından sakıncalı olmasa da uzun dönem verilere ihtiyaç vardır.

Diğer Biyolojik İlaçlar

Anakinra

Rekombinant, nonglikolize insan interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistidir ve yarı ömrü 4–6 saattir. Gebelikte kullanımına dair yeterli veya iyi kontrollü çalışma yoktur.^[26] Hayvan çalışmalarında fertilite ya da fetüs üzerine olumsuz bir etki gösterilememiştir. Vaka raporları ve yakın zamanda yayınlanan retrospektif çok merkezli bir çalışmada (toplam yaklaşık 40 vaka) malformasyon veya düşük riskinde artış gözlenmemiştir.^[4,48–51] Anne sütüne geçişi ve etkileri tam olarak bilinmediği için laktasyonda kul-

lanımından kaçınılmalıdır. Son yıllarda yayınlanan 7 hastalık vaka serisinde, anakinranın anne sütüne geçtiği ancak zararlı etkileri olmadığı bildirilmiştir.^[51] Erkek fertilitesi ile ilgili yeterli veri yoktur, ancak IL-1 reseptörünün anakinra tarafından seçici olarak bloke edilmesinin olumsuz etkisi de yok gibi görünmektedir.^[7,26] Kısa yarı ömrü nedeni ile gebelik öncesi kesilmesi gerekmesede, veri eksikliğinden dolayı, anakinra gebelik süresince yalnızca gebelikle uyumlu herhangi bir ilacın maternal hastalığı etkili bir şekilde kontrol edemediği durumlarda kullanılmalıdır.^[4,6]

Kanakinumab

İnsan IL-1 β mAb (IgG1), IL-1 β blokeridir. Yarı ömrü 28 gündür. Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda fetal kemik gelişiminde gecikmeler gösterilse de fetal malformasyonlar veya embriyonik toksisite hakkında herhangi bir kanıt bulunamamıştır.^[52] İnsan gebeliğinde kullanımına dair yeterli veri veya kontrollü çalışma yoktur. İdeal olan konsepsiyondan önce, daha fizyolojik ve kısa yarı ömürlü olan anakinraya geçilmesidir.^[4,6,51]

Ritüksımab

B hücre depleksiyonu yapan (anti CD20), IgG1 subtip mAb yapısındadır. Yarı ömrü 18–23 gündür. Aktif plasental pasaj ile geçebilir, özellikle 2–3. trimesterden sonra kord kan düzeyleri termde anne ile aynı veya fazladır.^[26] Ritüksımabın konsepsiyon öncesi ve birinci trimesterde kullanımı, fetüste olumsuz sonuçlara yol açmamasıyla birlikte, yenidoğanda bazen geçici lenfopeni veya nötropeni gözlemlenmiştir.^[53] Ayrıca, 2–3. trimester maruziyetinde, postpartum 6. aya kadar uzayabilen B hücre depleksiyonuna neden olur.^[54] Laktasyonda kullanımı ve paternal maruziyet ile ilgili veriler kısıtlıdır. Konsepsiyon öncesi, gebelikle uyumlu diğer ilaçlarla değiştirilmelidir. Gebelik sırasında yalnızca gebelikle uyumlu herhangi bir ilacın maternal hastalığı etkili bir şekilde kontrol edemediği durumlarda kullanılabilir.^[4,6]

Abatasept

CTLA-4 ve insan Ig füzyon proteini; selektif kostimülasyon modülasyonu/inhibisyonu ile T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Fc fragmanı içerir ve plasentadan geçer. Maternal serumda fetal serumdan 1.7–2.4 kat fazla bulunur. Hayvan çalışmalarında teratojen bulunmamıştır.^[26] 1995–2014 yılları arasında abatasept ve konkomitan metotreksat tedavisi altındaki gebelik sonuçları bilinen 161 hastada; konjenital malformasyon ve spontan abortus oranları genel popülasyondan yüksek olarak raporlanmış olsa da gebelikte güvenli kullanımları hakkın-

da henüz veriler sınırlı olup, konsepsiyon öncesi diğer ilaçlarla değiştirilmelidir.^[6,55] Gebelik sırasında yalnızca gebelikle uyumlu herhangi bir ilacın maternal hastalığı etkili bir şekilde kontrol edemediği durumlarda kullanılabilir. Laktasyonda kullanımı ve paternal maruziyet ile ilgili yeterli verisi yoktur.^[4,6]

Tosilizumab

İnsan IgG1 mAb, solubl ve membran reseptörlerine bağlanarak IL-6 aktivitesini inhibe eder. Yarı ömrü 7–14 gündür. Hayvan çalışmalarında gebelik veya embriyo-fetal gelişim üzerine yan etki gözlenmemiştir ancak yüksek dozlarda (50 mg/kg/gün, normal dozun >100×) spontan abortus ve fetal ölüm oranı artmıştır.^[26,56] Üretici firma güvenlik datalarında; ilk trimester veya konsepsiyon öncesi tosilizumab alan gebe hastalar değerlendirilmiş; olguların 180'inde prospektif olarak: 39 (%21.7) spontan düşük, 31 (%17.2) elektif terminasyon, 1 ölü doğum ve malformasyon oranı %4.5 olarak bildirilmiştir. Komplike saptanan olguların %21.1'inde konkomitan metotreksat kullanımı da vardır. Retrospektif 107 gebelikte; 31(%29.0) spontan düşük, 21 (%19.6) elektif terminasyon ve iki doğumsal anomalileri olan fetüs/bebek bildirilmiştir. Yine bu güvenlik verilerinde prematürite oranı (%31.1) artmış bulunmuştur.^[57] Gebelikte güvenli kullanımları hakkında veriler sınırlıdır. Gebelik sırasında yalnızca gebelikle uyumlu herhangi bir ilacın maternal hastalığı etkili bir şekilde kontrol edemediği durumlarda kullanılabilir. Laktasyon ve paternal maruziyet ile ilgili yeterli veri yoktur.^[4,6]

Sekukinumab

IL-17A'ya karşı monoklonal insan antikorudur. Hayvan çalışmalarında embriyotoksik etkisi saptanmamıştır. Ancak, yeni bir biyolojik ajan olup, gebelik ve laktasyonda, paternal kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.^[4,58]

Ustekinumab

IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak bloke eden, rekombinant, insan mAb'sidir. Yarı ömrü 15–46 gündür.^[59] Hayvan çalışmalarında maternal veya fetal açıdan herhangi bir toksisite oluşturmadığı, ancak postnatal 120. günde hala fetal serumda ve az da olsa anne sütünde de varlığı gösterilmiştir.^[60] Klinik çalışmalarda 42 maternal ustekinumab maruziyeti vakasının (gebelik tespit edildiği anda her vakada ilaç kesilmiş) incelendiği bir derlemede; 10 canlı sağlıklı doğum, 6 spontan düşük, 8 elektif sonlandırma, 16 bilinmeyen sonuç ve 2 olumsuz (ama belgelenmemiş) sonuçları olan canlı doğum olarak bildirilmiştir.^[61]

Pazar-sonrası deneyimlere dayanarak güvenilir izlenimi vermesine ve malformasyon artışına neden olmamasına rağmen; sınırlı deneyim ve zayıf kanıt nedeni ile konsepsiyondan en az 5–6 ay önce kesilmesi ve gebelik planlanırsa, diğer medikasyonların değerlendirilmesi önerilmektedir.^[4,61]

Belimumab

B lenfosit stimülatörü, insan mAb olup solubl BlyS'ye (*B cell-activating factor*, BAFF) bağlanarak periferik B hücrelerinde azalmaya neden olur.^[62] Hayvan çalışmalarında transplental geçiş gösterilmekle birlikte, doğum öncesi konjenital anomaliler saptanmamıştır.^[63] Belimumab ile 117 gebelik bildirilmiş olup; sonuçlar %38.5 canlı doğum, %23 spontan düşük, %1.7 ölü doğum, %18.8 elektif terminasyon, %4.2 konjenital anomali ve %17.9 bilinmeyen şeklindedir.^[25] Laktasyon ve paternal maruziyetle ilgili yeterli veri yoktur. Konsepsiyon öncesi kesilmesi ve gebelik planlanırsa, diğer medikasyonların değerlendirilmesi önerilmektedir.^[4,6]

Diğer İlaçlar

Tofasitinib (tsDMARD)

Janus-kinase-3 (JAK3) inhibitörü, küçük bir moleküldür. Gebelik ve laktasyondaki verileri kısıtlıdır. Yarı ömrü 3 saat olsa da, *natural killer* hücreler üzerindeki negatif etkisi 6 haftaya kadar sürebilir. Hayvan deneylerinde fetüs üzerine olumsuz ve teratojenik etkileri gösterilmiş, fakat mevcut gebelik ve laktasyon çalışmaları yetersizdir. Tofasitinib maruziyeti olan 47 RA/PsA hastasının gebelik sonuçları incelenmiş; konjenital malformasyon %2, spontan abortus %15 olup genel popülasyonla benzer bulunmuştur.^[47] Konsepsiyondan en az 2 ay önce kesilmesi ve molekül yapısı küçük olduğu için laktasyonda kullanılmaması önerilmektedir. Paternal kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.^[4,6]

İVİG (intravenöz immünoglobulin)

Primer immün yetmezlik, kronik lenfositik lösemi, immün trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura ve konjenital kalp bloku olan gebelerde kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Romatolojik hastalıklardan ise antifosfolipid antikor sendromu (APS) ve SLE ile ilgili vaka/vaka serileri mevcuttur.^[1] APS ve SLE'de fetal kayıplara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.^[64] Gebelik süresince refrakter hastalarda kullanılabilir. Anne sütünün içeriğini değiştirmedeğinden emzirme için uygundur.^[4,7,13]

İnterferon α

Eldeki veriler esansiyel trombositopenide kullanımı ile ilgili olup hem interferon α hem de pegile interferon

α kullanımı ile majör konjenital malformasyon veya ölü doğum bildirilmemiştir. Az oranda düşük bildirilmiş olup 26 gebeliğin %22'sinde intrauterin gelişme geriliği, %15'inde ise prematüre doğum rapor edilmiştir.^[65,66] Konsepsiyon öncesi kesilmesi ve gebelik planlarsa, diğer medikasyonların değerlendirilmesi önerilmektedir. Eldeki verilerin yetersizliği nedeni ile anne sütüne geçtiği bilinen interferonun laktasyon döneminde verilmesi önerilmemektedir.^[4]

Kolşisin

Kolşisin, mikrotübül oluşumuna etki ederek, mitozu ve diğer mikrotübül bağımlı fonksiyonları etkileyen bir alkaloiddir.^[67] Kolşisinin hayvan çalışmalarında teratojenik olduğu gösterilmiştir. Kolşisin insan plasentasını geçer.^[68] İnsanlarda gebelikte güvenli kullanımı, birçok vaka ve çalışmada bildirilmiştir.^[68-70] Gebelikte kolşisin maruziyeti olan 238 hasta içeren prospektif gözlemsel bir kohortta (%97'si ilk trimesterde), majör konjenital anomali oranı kontrollerle benzerdir.^[68] Anne sütüne geçer ancak beslenen bebeklerde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.^[9] Kolşisin gebelik ve laktasyonla uyumlu ve kullanılabilir bir ilaç olarak önerilmektedir. Ancak bazı yazarlar bebek ishal olursa, emzirmeyi yeniden düşünmeyi önermektedir. Paternal kullanımı konsepsiyonla uyumlu kabul edilmektedir.^[4,7]

Antikoagülan tedaviler

Antikoagülan kullanan bir kadın hasta gebelik planladığında, gebelik süresince ve sonrasında kullandığı bu ilaçlar hakkında doktoru tarafından bilgilendirilmelidir.

Heparinler: Gebelerde en çok tercih edilen antikoagülanlardır. Plasentadan fetüse geçemedikleri için fetüste antikoagülan etkiye sebep olmazlar.

- **Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH):** Tüm gebelik boyunca, trombozu önlemek ve tedavi etmek içinde kullanılabilen, etkili ve güvenli bir antikoagülandır.^[7,71] Anfraksiyone heparine göre kullanımı ve takibi daha kolaydır.
- **Anfraksiyone heparin:** Doğuma yakın dönemde cerrahi işlem gibi gerektiren bir durumda hızlı antikoagülasyon gerektiğinde kullanılır. Ayrıca ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH'lara tercih edilirler.

Varfarin: Plasentadan kolayca geçtiği ve teratojenik olduğu için gebelikte kullanılmaz. Teratojenik etkisi gebeliğin ilk 6-12 haftasında belirgindir. Gebelikten en az 6 hafta öncesi subkütan ya da DMAH ile değiştirilmesi önerilir. Varfarin kullanılması gerekli durumlarda, her siklusun 21-23. günlerinde beta-HCG bakılmalı, gebelik saptandığı anda heparin ya da DMAH'ye geçilmesi önerilmelidir. Emzirme dönemlerinde kullanılabilir.^[7]

Diğer (yeni) oral antikoagülanlar: Oral direkt trombin inhibitörü (*dabigatran*), Faktör Xa inhibitörleri (*rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban*) son dönemde kulanıma girmiş yeni antikoagülanlardır. Bu ilaçların yeterli insan çalışmaları olmadığı için, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımları önerilmemektedir.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar küçük molekül ağırlıklı moleküller olduklarından plasentayı geçebilirler. İskelette yarı ömürleri uzun olduğu için, tedavi kesilmiş olsa bile bu ilaçlara maruz kalmış fetüste uzun yıllar tespit edilebilir. Teratojenik ilaçlardır. Annede ve yenidoğanda hipokalsemi gelişebilir.^[72,73] Ancak yine de gebelik öncesi ve gebelik boyunca ilaca maruz kalmış ve başarılı sonuçlanmış gebelikler vaka bildiriminde bildirilmiştir.^[74] Gebelik sırasında kullanımı hakkında ve gebelik öncesi ne zaman kesilmesi gerektiği hakkında yeterli bilgi olmadığından pragmatik bir öneri olarak bu ilaçlar gebelikten 3 ay önce kesilmelidir. Laktasyon döneminde kullanımı ve paternal maruziyet hakkında yeterli veri yoktur.^[7]

Post-partum izlem ve Aşılama

Gebeliğin herhangi bir dönemindeki maruziyet, organ işlevini bozma, bağışıklık yanıtını değiştirme veya çocuklarda nörobilişsel gelişim üzerinde etkili olma potansiyeline sahip olabilir. Romatizmal ilaçların gebelik sonrası uzun dönem sonuçları ile ilgili yeterli veri yoktur. 2006-2015 yılları arasında gebelik sonrası takiple ilgili yayınlanan çalışmalar ağırlıklı olarak biyolojiklerle ilgili, izlem süreleri kısa ve rapor edilen sonuçların büyük boşluklar içerdiği yayınlardır. Birçok biyolojik ve immüno-süpresif için mevcut veriler, yaşamın 1. yılında bebeklerdeki fiziksel veya bilişsel gelişim üzerinde veya immün sistem üzerinde olumsuz bir etki göstermemektedir.^[4,75]

22. gebelik haftasından önce mAb yapısındaki TNF-i maruziyetinde standart aşılama programı verilebilirken; 22. gebelik haftasından sonraki maruziyette yenidoğandaki uzamış yarı ömürleri nedeni ile ilk 6 ay canlı aşı (varisella, kızamık, kızamıkçık, rotavirus, intranasal influenza ve BCG gibi) yapılmamalıdır. İnfliksımab kullananlarda bu süre en az 7 ay olmak üzere 1 yıla kadar uzatılabilir. Bebeğin biyolojik serum seviyesinin ölçümü, canlı aşı yapılmasına dair karar vermekte kılavuzluk edebilir.^[4,9,26]

Romatizmal Hastalıklarda Gebelik Yönetimi ve Gebelikte Anti-Romatizmal İlaç Kullanım Önerileri

Çalışma grubu önerileri **Tablo 3'**de sunulmuştur.

Tablo 3. Romatizmal hastalıklarda gebelik yönetimi ve gebelikte anti-romatizmal ilaç kullanım önerileri.*†

Öneri No	Uzlaşma düzeyi (Ort.)	Öneri gücü	Gebelik öncesi değerlendirme ve genel prensipler
Öneri-A	9.92		Üreme çağında olan her hastaya planlı gebeliğin önemi anlatılmalı ve gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.
Öneri-B	9.71		Gebelik planlamayan ve/veya teratojenik ilaç kullanan hastalar uygun korunma yöntemlerine yönlendirilmelidir.
Öneri-C	9.51		Planlı gebelik çerçevesinde, en az 6 ay devam eden remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlanan hastalarda, obstetrik komplikasyon riskini artıracak faktörler değerlendirilmelidir (organ tutulumları, ilaçlar, komorbid durumlar ve antikor profilleri).
Öneri-D	9.6		Konsepsiyon öncesi, romatizmal hastalık yönetim planı yapılmalıdır.
Öneri-E	9.74		Planlı gebelikte; hastanın ailesi, romatoloji hekimi ve kadın doğum hekimi (tercihen perinatoloji uzmanı) ile <i>iş birliği</i> sağlanmalıdır.
Teratojenik ilaçlar			
Öneri-1	9.53	B	Teratojenik ilaçlar; ilaç yarılanma ömürleri göz önüne alınarak konsepsiyondan (<i>metotreksat, mikofenolat mofetil, siklofosamid</i> için en az 3 ay, <i>leflunomid</i> için en az 24 ay) önce kesilmeli ve gebelik açısından düşük-riskli ilaçlar ile değiştirilmelidir.
	9.77	B	1a) Metotreksat kesilen hastalarda konsepsiyon öncesi ve gebelik birinci trimester boyunca folik asit replasmanı yapılmalıdır.
	9.37	C	1b) Son 2 yıl içerisinde leflunomid kullananlarda plazma A771 726 (leflunomid aktif metaboliti) düzeyi ölçülerek gebeliğe karar verilmelidir. Gerektiğinde plazma A771 726 düzeyi <0.02 mg/ml olacak şekilde kolestiramin (3x8 gram, 11 gün süreyle) arındırması uygulanmalıdır.
	8.07	B	1c) Varfarin kullanan ve gebelik planı olan hastalarda prekonsepsiyonel dönemde heparin ya da DMAH'ye geçilmelidir. Varfarin kullanılması gerekli durumlarda, her siklusun 21–23. günlerinde beta-HCG bakılmalı, gebelik saptandığı anda heparin ya da DMAH'ye geçilmesi önerilmelidir.
	8.65	C	1d) Gebelik sırasında hayatı tehdit eden maternal hastalık tedavisinde başka alternatif yoksa siklofosamid ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılabilir. Ancak yüksek fetal kayıp riski açısından aile bilgilendirilmelidir.
Öneri-2	9.59	C	Teratojenik ilaç kullanımı sırasında oluşan plansız gebeliklerde; ilaç hemen kesilmeli ve sürecin yönetiminde hasta ve ailesi, romatoloji hekimi, kadın doğum hekiminin ortak <i>iş birliği</i> sağlanmalı, genetik danışma verilmelidir.
Gebelik sürecinde gereklilik halinde kullanılacak düşük-riskli ilaçlar			
Öneri-3	9.56	B	Hidroksiklorokin, klorokin, sulfasalazin, azatioprin, siklosporin, takrolimus, kolşisin, düşük doz aspirin ve heparin (veya DMAH), gerektiğinde gebelikte remisyonun sürdürülmesi ve alevlenmelerin tedavisinde kullanılabilir.
	9.26	D	3a) Sulfasalazin 3 g/gün dozlarında fetal nötropeni bildirildiği için, günlük doz 2 g/gün'ü geçmemelidir.
	9.11	C	3b) Sulfasalazin kullanan hastalarda konsepsiyon öncesi ve gebelik boyunca folat takviyesi önerilmelidir.
	8.76	D	3c) Azatioprin 2 mg/gün dozunu geçmemelidir.
Öneri-4	9.16	B-D	NSAI ilaçlar, florine olmayan kortikosteroidler (prednizolon, metilprednizolon, prednizon), pulse steroid ve IVIG aktif hastalık semptomlarını kontrol etmek için gereklilik halinde kullanılabilir.
	9.08	B	4a) NSAI ilaçlar (düşük doz aspirin hariç) ovulasyon ve implantasyonu inhibe edebilir, spontan abortus ile ilişkili olabilir. Gebelik öncesi ve birinci trimesterde kullanımları sınırlandırılmalıdır.
	9.6	D	4b) NSAI ilaçlar (düşük doz aspirin hariç) fetal ve maternal kanama riski, fetal renal disfonksiyonu, oligohidroamnioz ve duktus arteriozusun erken kapanmasına yol açabilir, bu nedenle gestasyonel 32. haftadan önce kesilmelidir.
	9.48	D	4c) Florine olmayan kortikosteroidler kullanılmaları gereken durumlarda birinci trimesterde mümkün olan en düşük dozlarda kullanılmalıdır.
	9.24	D	4d) Florine olmayan kortikosteroidler; gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon, erken membran rüptürü ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olabilir. Kullanılması zorunlu ise üçüncü trimesterde mümkün olan en düşük dozlarda kullanılmalıdır.
9.53	D	4e) Gebelik sırasında şiddetli, hayatı/majör organ tehdit edici maternal hastalıklarda pulse metilprednizolon ve IVIG kullanılabilir.	

Tablo 3. [Devam] Romatizmal hastalıklarda gebelik yönetimi ve gebelikte anti-romatizmal ilaç kullanım önerileri.*†

Gebelikte TNF-i kullanımı			
Öneri-5	9.21	D	TNF-i'ler, her ilaç için mevcut kanıtlar doğrultusunda, sadece klinik olarak gereklilik halinde kullanılabilir. TNF-i kullanımına bağlı maternal ve fetal komplikasyonlarda risk artışı olabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.
	9.48	D	5a) Sertolizumab pegol Fc fragmanı içermediğinden, plasenta geçişi en az ve görece gebelikte daha güvenilir TNF-i molekülü olup, gereklilik halinde tüm gebelik boyunca kullanılabilir.
	8.36	D	5b) Diğer TNF-i'lerin yarınlanma ömürleri ve plasental geçiş düzeylerine göre güvenli sınırlar içerisinde kullanılmaları önerilir. Infliksimab ve adalimumab 20. haftaya kadar kullanılabilir. Etanersept 30–32. haftaya kadar kullanılabilir. Golimumab verileri 1. trimesterde kullanım ile sınırlıdır.
	8.36	D	5c) Tüm TNF-i'lerinin 3. trimesterde kullanılmaları durumunda aşılama önerilerine uyulmalıdır.
Güvenlilik verisi sınırlı ilaçlar			
Öneri-6	9.13	D	Gebelik sırasında, yalnızca gebelikte düşük-riskli ilaçlarla maternal hastalığın etkili bir şekilde kontrol edilemediği durumlarda yarar/zarar dengesi gözetilerek kullanılabilirler.
	8.95	D	6a) Ritüksimab, anakinra, tosilizumab, abatasept, belimumab, ustekinumab ve interferon α için gebelikte güvenlilik verileri sınırlıdır. Konsepsiyon öncesi hasta ile tartışılarak mümkünse bu ilaçlar güvenli sınırlar içerisinde kesilmeli, gebelikte düşük-riskli ilaçlara geçiş yapılmalıdır.
	9.16	B-D	6b) Gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli veriye sahip olmayan tofasitinib, sekukinumab, kanakinumab, selektif COX II inhibitörlerinin, bifosfanatların ve yeni antikoagülanların kullanımından kaçınılmalıdır. Konsepsiyon öncesi güvenli sınırlar içerisinde kesilmeli ve gebelikte düşük-riskli ilaçlara geçiş yapılmalıdır.
Paternal ilaç kullanımı			
Öneri-7	8.68	D	7a) Siklofosamid, konsepsiyondan 3 ay önce kesilmelidir.
	8.47	D	7b) Sınırlı kanıta dayanarak düşük doz metotreksat, leflunomid, mikofenalat mofetilin paternal maruziyetinin konsepsiyon açısından sakıncalı olmadığı bildirirse de konsepsiyon öncesi her ilaç güvenli sınırlar içerisinde kesilip, düşük-riskli ilaçlara geçiş yapılabilir.
	9.12	D	7c) Non-selektif COX inhibitörleri, glukokortikoidler, kolşisin, hidroklorokin, azatioprin, siklosporin paternal maruziyeti konsepsiyon açısından sakıncalı değildir.
	8.83	D	7d) Sınırlı kanıtlara bağlı olarak ritüksimab, infliksimab, etanersept, adalimumab ve sertolizumabın paternal maruziyeti konsepsiyon açısından sakıncalı değildir.
	8.45	D	7e) Tosilizumab, anakinra, kanakinumab, abatasept, belimumab, sekukinumab, ustekinumab için yeterli veri olmadığından, konsepsiyon döneminde paternal kullanımından kaçınılmalıdır.
	8.83	D	7f) Sulfasalazin ve kolşisin kullanan hastalarda infertilite durumunda (sperm sayı/hareketlerinde azalma saptananlarda) konsepsiyondan önce kesilerek daha güvenli ilaçlara geçilebilir.
	Laktasyon		
Öneri-8	8.87	D	Hidroksiklorokin, klorokin, sulfasalazin, azatioprin, siklosporin, takrolimus, kolşisin, prednizon, IMG, non-selektif COX inhibitörleri, selekoksib, varfarine laktasyon döneminde gereklilik halinde devam edilebilir.
	9.37	D	8a) Sulfasalazin G6PDH eksikliğinde ve hiperbilirübinemisi olan prematüre bebeklerde, yenidoğan sarılığı riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
Öneri-9	9.12	D	Yetersiz verisi olan metotreksat, mikofenalat mofetil, siklofosamid, leflunomid, tofasitinib, sekukinumab, interferon α ve COX-2 inhibitörlerinin (selekoksib hariç) laktasyon döneminde kullanımından kaçınılmalıdır.
Öneri-10	9.12	D	TNF-i'ler anne sütüne düşük düzeyde geçer ve fetal GI sistemde yıkılırlar. Laktasyon döneminde düşük-riskli kabul edilmektedir. Diğer biyolojik ilaçlar için veriler sınırlıdır.
Fetüsün postpartum izlemi ve aşı planlaması			
Öneri-11	9.25	D	Gebeliğin üçüncü trimesterinde, TNF-i kullanmış hastaların yeni doğan bebeklerinde, bu ilaçların uzamış yarı ömürleri nedeni ile ilk 6 ay (infliksimab için en az 7 ay) canlı aşılar (BCG, oral polio, varisella, MMR, rotavirus gibi) yapılmamalıdır.

*Sağlık çalışanlarının, hastaların klinik değerlendirmesinde ve tedavi edici ve koruyucu medikal stratejilerin belirlenmesinde bu önerileri göz önünde bulundurması önerilir. Ancak bu öneriler literatürden gelen mevcut kanıt doğrultusunda genel prensipleri içermektedir. Bireysel hasta tedavisinde hekimin kararının önüne geçemez. İlaç ve girişimlerle ilgili mevcut kural ve uygulamaları gözetmek tedavi eden hekimin sorumluluğundadır. †Genel popülasyonda, gebelik sürecinde fetal ya da maternal komplikasyon riski %10–15, doğumda bulunan metabolik hastalıkları da içeren yapısal ve fonksiyonel anormallikler %2–3 oranında görülür. Hasta ve yakınları normal popülasyondaki risk oranları açısından bilgilendirilmelidir. **BCG:** Bacillus Calmette-Guerin (tüberküloz); **Beta-HCG:** Human korionik gonadotropin; **COX:** Siklooksijenaz; **DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin; **İVİG:** İntravenöz immünoglobulin; **MMR:** Kızamık, kabakulak ve rubella; **NSAİ:** Non-steroid anti-inflamatuvar; **TNF-i:** Tümör nekrozis faktör inhibitörü.

Kaynaklar

1. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:470-5.
2. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:376-86.
3. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al.; Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012;119:917-23.
4. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
5. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:865-8.
6. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693-7.
7. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1698-702.
8. Ngian GS, Briggs AM, Ackerman IN, Van Doornum S. Safety of anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in pregnancy and lactation. *Int J Rheum Dis* 2016;19:834-43.
9. Levy RA, de Jesus GR, de Jesus NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev* 2016;15:955-63.
10. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
11. Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997;36:772-7.
12. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71:1973-87.
13. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:206.
14. Harris EN. Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus* 2002;11:683-9.
15. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sorensen HT, Norgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014;21:73-80.
16. Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:973-9.
17. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078-84.
18. Schroder H, Fogh K. Methotrexate and its polyglutamate derivatives in erythrocytes during and after weekly low-dose oral methotrexate therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:145-9.
19. Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1979;19:71-9.
20. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF, Jr. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968;72:790-5.
21. Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM, Abramowicz JS, Verp MS. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *Obstet Gynecol* 2003;101:1104-7.
22. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
23. Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985;5:75-88.
24. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971;1(7705):912.
25. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo* 2015;66:304-17.
26. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:661-9.
27. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1955-68.
28. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007;7:715-25.
29. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9.
30. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248-55.
31. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
32. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014;43:78-84.
33. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92; quiz e24.
34. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1399-407.

35. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228–33.
36. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al.; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009;76:28–34.
37. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846–54.
38. Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174.
39. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:414–7.
40. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017;76:38–52.
41. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3:iii28–31.
42. Arsenescu R, Arsenescu V, de Villiers WJ. TNF-alpha and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2011;106:559–62.
43. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49–74.
44. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:835–47.
45. Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1890–6.
46. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6:169–84.
47. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf* 2016;39:755–62.
48. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1794–5.
49. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:1021–3.
50. Chang Z, Spong CY, Jesus AA, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3227–32.
51. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, et al. International multicentre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:2102–8.
52. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics* 2010;4:131–8.
53. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499–506.
54. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:271363.
55. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:351–6.
56. Sakurai T, Takai R, Burgin H, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on fertility, embryo-fetal development, and immunization in vivo. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95(4):304–17.
57. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:238–45.
58. Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:709–20.
59. Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Coulomb-L'hermine A, Durand-Gasselini I, Frydman R, Chaouat G. A new role for natural killer cells, interleukin (IL)-12, and IL-18 in repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:59–65.
60. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351–63.
61. Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat* 2019;30:2–18.
62. Jordan N, D'Cruz DP. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:195–204.
63. Auyeung-Kim DJ, Devalaraja MN, Migone TS, Cai W, Chellman GJ. Developmental and peri-postnatal study in cynomolgus monkeys with belimumab, a monoclonal antibody directed against B-lymphocyte stimulator. *Reprod Toxicol* 2009;28:443–55.
64. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015;14:651–8.
65. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica* 2016;101:e182–4.
66. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med* 2000;28:372–6.

67. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial Mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4: 117–24.
68. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:144.e1–6.
69. Ditkoff EC, Sauer MV. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:684–5.
70. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1513–6.
71. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
72. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011;10:280–91.
73. Suresh E, Pazianas M, Abrahamson B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:19–31.
74. Levy S, Favez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428–30.
75. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3:iii32–4.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Bu yazının atf künyesi: Apraş Bilgen Ş, Kılıç L, Erden A, Aşlar Z, Bes C, Karabulut G, Pehlevan S, Yazıcı A, Bilginer Y, Deren Ö, Özen S, Ertenli İ, Kiraz S; Türkiye Romatoloji Derneği Romatizmal Hastalıklarda Gebelik Yönetimi Çalışma Grubu. Türkiye Romatoloji Derneği romatizmal hastalıklarda gebelik yönetimi ve gebelikte anti-romatizmal ilaç kullanım önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):91–104.