

Covid 19 and Pregnancy - A Brief Report

Abstract

Introduction: Due to the prevalence of Covid 19 virus and prolongation of the epidemic and the increase in the number of infected women and in order to reduce the methods of transmission of the virus in pregnancy, we decided to review the incidence of this virus in pregnancy and its symptoms in pregnant women in the form of a short report.

Method: In a review study and in the period from 2019 to the first 6 months of 2020, important databases such as Google Scholar, PubMed and Up to date in terms of keywords Covid 19, pregnancy, complications, preterm delivery and... was examined.

Results: The most common clinical manifestations of patients with Covid 19, including pregnant women, are fever, cough and muscle pain. In laboratory tests in these patients, lymphocytes reduce and CRP increase. Complications of pregnancy and childbirth in affected women include increased preterm labor and increased cesarean section.

Conclusion: Remdesivir and chloroquine are used as other drugs of choice for pregnant women.

Keywords: Covid 19, Pregnancy, Complications, Preterm labor, Cesarean section, Remdesivir, Chloroquine.

Article Info

Authors:

Darvishi M ¹

Shah Ali H ²

Aminianfar M ³

Hajilou F ^{4*}

Received: 2020/7/7

Accepted: 2020/8/4

E-Published: 2020/9/8

Affiliations

1- Associate professor, Infectious diseases and tropical medicine research center (IDTMRC), Department of Aerospace and Subaquatic medicine, AJA university of medicinal sciences, Tehran, Iran.

2- Assistant professor, Department of Aerospace and Subaquatic medicine, AJA university of medicinal sciences, Tehran, Iran.

3- Associate professor, Infectious diseases and tropical medicine research center (IDTMRC), Department of Aerospace and Subaquatic medicine, AJA university of medicinal sciences, Tehran, Iran.

4- Researcher, Islamic Azad university, Tehran medical branch, Tehran, Iran.

Corresponding Author: dr.fatemeh.hajilou@gmail.com

Citation Subjects:

Coronavirus Disease, Gestation, Prenatal Care, Premature Labor, C/S, Abdominal Delivery, C-Section, SARS-Co -2



کووید ۱۹ و بارداری یک گزارش کوتاه

اطلاعات مقاله

نویسندگان:
محمد درویشی^۱
حمزه شاه‌علی^۲
محمد امینیان‌فر^۳
فاطمه حاجیلو^{۴*}

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۱۴

تاریخ انتشار: ۱۳۹۹/۶/۱۸

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع ویروس کووید ۱۹ و طولانی شدن همه‌گیری آن و نیز افزایش تعداد زنان باردار مبتلا و به منظور کاهش روش‌های انتقال این ویروس در بارداری، بر آن شدیم تا با بررسی مقالات گوناگون، میزان رخداد این ویروس در بارداری و نیز علایم آن در زنان باردار را در قالب یک گزارش کوتاه بررسی کنیم و بدین وسیله بتوانیم از ابتلای بیشتر زنان باردار پیشگیری کنیم.

روش کار: طی یک مطالعه مروری و در بازه زمانی سال ۲۰۱۹ میلادی تا ۶ ماهه نخست ۲۰۲۰ میلادی، پایگاه‌های مهم اطلاعاتی همچون Google Scholar، Pubmed و Up to date از نظر کلیدواژگان کووید ۱۹، بارداری، عوارض، زایمان زودرس و... مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: شایع‌ترین تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و از جمله زنان باردار، تب، سرفه و درد عضلانی است. در تست‌های آزمایشگاهی این بیماران لنفوسیت‌ها و CRP افزایش می‌یابد. از جمله عوارض بارداری و زایمان در زنان مبتلا، افزایش میزان زایمان زودرس و نیز افزایش میزان سزارین است.

نتیجه‌گیری: رم‌دسیویر و کلروکین از بین سایر داروها برای زنان باردار به عنوان داروهای انتخابی استفاده می‌شوند.

واژگان کلیدی: کووید ۱۹، بارداری، عوارض، زایمان زودرس، سزارین، رم‌دسیویر، کلروکین.

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات عفونی و طب گرمسیری، دانشکده هوافضا و طب زیرسطحی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران.

۲- استادیار، دانشکده هوافضا و طب زیر سطحی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران.

۳- استادیار، مرکز تحقیقات عفونی و طب گرمسیری، دانشکده هوافضا و طب زیر سطحی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران.

۴- پژوهشگر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

(نویسنده مسئول) dr.fatemeh.hajilou@gmail.com

عناوین ارجاعی:

کروناویروس، آبستن، زایمان پره ترم

مقدمه

کووید ۱۹ ویروسی از خانواده کرونا ویروس‌ها است که بیماری کووید ۱۹ را ایجاد می‌کند. این ویروس نخستین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین شناسایی شد و به سرعت نیز در سراسر دنیا گسترش یافت (۱ و ۲). کرونا ویروس‌ها دسته‌ای از ویروس‌ها هستند که طیف وسیعی از بیماری‌ها را از سرماخوردگی ساده تا نشانگان حاد تنفسی ایجاد می‌کنند و نیز ممکن است حتی به دلیل پنومونی و مشکلات تنفسی ایجاد شده در بیماران منجر به مرگ آن‌ها نیز شوند (۳ و ۲). روش انتقال این ویروس از فرد به فرد است و می‌تواند از طریق قطرات تنفسی افراد و نیز مدفوع افراد منتقل شود. گفته شده انتقال این ویروس بیشتر از طریق تماس نزدیک با افراد یا سطوح آلوده رخ می‌دهد (۴). هر چند به نظر می‌رسد زنان باردار کمتر در خطر ابتلا به این عفونت باشند، با توجه به شیوع ویروس کووید ۱۹ و طولانی شدن همه‌گیری آن و افزایش تعداد زنان باردار مبتلا و به منظور کاهش روش‌های انتقال این ویروس در بارداری، بر آن شدیم تا با بررسی مقالات گوناگون، میزان رخداد این ویروس در بارداری و نیز علائم آن در زنان باردار را در قالب یک گزارش کوتاه بررسی کنیم و بدین‌وسیله بتوانیم از ابتلای بیشتر زنان باردار پیشگیری کنیم.

روش کار

در بازه زمانی سال ۲۰۱۹ میلادی تا ۶ ماهه نخست ۲۰۲۰ میلادی، پایگاه‌های مهم اطلاعاتی همچون Google Scholar، PubMed و Up to date از نظر کلید واژگان کووید ۱۹، بارداری، عوارض، زایمان زودرس، سزارین، رمدسیویر و کلرکین به زبان فارسی و انگلیسی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در قالب این مطالعه مروری کوتاه می‌باشد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از این جستجو در بخش‌های علائم بالینی، اثرات روی بارداری، انتقال عمودی، تاثیر بر جنین و مدیریت درمان به شرح ذیل ارائه شده است:

۱- علائم کووید ۱۹ در زنان باردار: بارداری نوعی وضعیت پاتولوژیک برای زنان محسوب می‌شود و باعث تضعیف سیستم ایمنی و نیز تغییرات فیزیولوژیک سیستم تنفسی آنان به علت کاهش ارتفاع دیافراگم، افزایش مصرف اکسیژن و ادم مخاطی دستگاه تنفسی می‌شود. به همین دلیل میزان تحمل به هیپوکسی در بارداری تا حدی کاهش می‌یابد (۲ و ۵). اکثر زنان باردار مبتلا به این ویروس فقط علائم خفیف تا متوسط شبیه آنفلوآنزا و سرماخوردگی را پیدا می‌کنند. در بررسی صورت گرفته روی ۱۱۰۰۰ زن باردار مشکوک و مثبت از نظر کووید ۱۹، مهم‌ترین علائم به قرار زیر بودند: ۴۰٪ تب و ۳۹٪ سرفه.

علائم کمتر شایع (۱۰٪) شامل دیس پنه، میالژی، از دست دادن حس چشایی و اسهال می‌باشد. زنان باردار مبتلا به کووید ۱۹ نسبت به زنان غیرباردار کمتر دچار تب و میالژی شدند. هم چنین درصد قابل توجهی از زنان باردار مبتلا بی‌علامت بودند (۶). علائم شدید این عفونت شامل پنومونی به همراه هایپوکسی بیشتر در افراد با سن بیشتر، افراد با نقص سیستم ایمنی و افراد با بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، سرطان و بیماری‌های ریوی مشاهده می‌شود. لذا احتمال ایجاد این علائم شدید و نیز بستری شدن زنان جوان در سنین باروری در بخش ICU ضعیف است. در یک بررسی صورت گرفته، از ۷۸۹ زن بارداری که در ICU بستری شده بودند، ۸/۹٪ آن‌ها بین ۴۹-۱۶ سال سن داشتند (۷). هم چنین احتمال ایجاد علائم شدید در اواخر دوره بارداری زنان نیز بیشتر است. در بررسی صورت گرفته در بیمارستان‌های فرانسه احتمال نیاز به بخش ICU در زنان در هفته بیستم بارداری ۵ برابر بیشتر از نیمه اول بارداری بود (۸). هم چنین در سنین مشابه، احتمال نیاز به بستری شدن در بخش ICU در زنان باردار بیشتر از زنان غیرباردار با سن مشابه بود. البته این یافته بر اساس یک تک مطالعه صورت گرفته توسط مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های آمریکا است (۷ و ۹).

۲- اثرات روی بارداری: ابتلاء به کووید ۱۹ تقریباً ۳ برابر شانس تولد نوزاد نارس را افزایش می‌دهد. طبق مطالعات صورت گرفته ۹۴٪ تولد نوزادان نارس از مادران مبتلا به کووید ۱۹ به دلیل روند بیماری و جراحی آن‌ها رخ داده است (۹). ابتلاء به کووید ۱۹ هم چنین میزان تولد به دلیل سزارین را نیز افزایش داده است. طبق مطالعات انجام گرفته، ۵۹٪ تولدهای صورت گرفته به صورت سزارین بوده‌اند. در بین زنانی که سزارین شده‌اند نیز ۲۰٪ نیازمند بیهوشی عمومی بودند که به علت علائم شدید عفونت کووید ۱۹ یا فوریت در تولد نوزادان بوده است (۹). کووید ۱۹ هم چنین باعث سقط‌های خودبخود، محدودیت رشد جنین در داخل رحم، مشکلات کلیوی و کواگولوپاتی منتشر داخل عروقی می‌شود. البته نتایج یک مطالعه نشان داد که زنان باردار آلوده با SARS-CoV-2 عوارض و مشکلات کمتری در مقایسه با زنان آلوده با SARS-CoV-1 داشتند (۱۰ و ۱۱).

۳- انتقال عمودی: به صورت تئوری، احتمال انتقال عمودی (از مادر به جنین) کووید ۱۹ وجود دارد زیرا رسپتور ACE2 در جفت به میزان زیادی بیان می‌شود. البته نتایج حاصل از مطالعه دیگر امکان انتقال عمودی را تایید نکرده است. در این مطالعه نمونه‌های حاصل از مایع آمنیوتیک، خون طناب نخاعی، شیر مادر و سوآب‌های حاصل از گلوئی نوزادان فاقد ویروس بودند (۱۲).

است و باعث القای سقط و نقایص کرانیوفاسیال و حرکتی در جنین موش شده است (۱۲ و ۱۷).
باریسیتینیب^۳ یک مهارکننده ژانوس (JAK) است که به عنوان یک داروی بالقوه برای درمان کووید ۱۹ معرفی شده است. مکانیسم آن جلوگیری از آندوسیتوز ویروس SARS-CoV-2 به سلول‌های ریوی است. البته استفاده از آن در دوران بارداری ممنوع است چون مطالعات حیوانی اثرات سمی آن را روی جنین گزارش کرده‌اند (۱۲ و ۱۸). میزان ابتلاء به کووید ۱۹ در بین زنان باردار نسبت به سایرین کمتر مشاهده شد و شدت علائم در زنان مذکور کمتر است ولی علائم آنها مشابه افراد دیگر می‌باشد از جمله: تب، سرفه و درد عضلانی. در تست‌های آزمایشگاهی نیز کاهش میزان لنفوسیت‌ها و افزایش CRP مشاهده شد. ابتلاء به کووید ۱۹ در زنان باردار باعث افزایش زایمان زودرس در آنان شده و نیز میزان رخداد سزارین در زنان افزایش یافته است. درمان کووید ۱۹ با رمدسیویر و کلرکین در بارداری با عوارض کمتری همراه بود.

بحث و نتیجه گیری

مقالات منتشر شده در پایگاه های Google Scholar، PubMed و Up to date در حوزه بارداری و ابتلا به کووید ۱۹ محدودند. با این وجود علائم بالینی غالب زنان باردار مبتلا به این ویروس فقط علائم خفیف تا متوسط شبیه آنفلوآنزا و سرماخوردگی را پیدا می‌کنند. علائم شدید این عفونت شامل پنومونی به همراه هایپوکسی بیشتر در افراد با سن بیشتر، افراد با نقص سیستم ایمنی و افراد با بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، سرطان و بیماری‌های ریوی مشاهده می‌شود. احتمال ایجاد علائم شدید در اواخر دوره بارداری زنان نیز بیشتر است. هم چنین در تست های آزمایشگاهی آنان لنفوسیت‌ها کاهش و CRP افزایش می‌یابد. عوارض بارداری و زایمان در زنان باردار مبتلا به این ویروس شامل افزایش زایمان زودرس و افزایش میزان سزارین است. کووید ۱۹ هم چنین باعث سقط‌های خودبخود، محدودیت رشد جنین در داخل رحم، مشکلات کلیوی و کواگولوپاتی منتشر داخل عروقی می‌شود. به صورت تئوری، احتمال انتقال عمودی (از مادر به جنین) کووید ۱۹ وجود دارد زیرا رسپتور ACE2 در جفت به میزان زیادی بیان می‌شود. کلروکین فسفات یک ترکیب کینولونی ضدمالاریا می‌باشد که دارای اثرات ضد ویروسی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است. این دارو با افزایش pH، در تقسیم سلولی ویروس اختلال ایجاد می‌کند و نیز جلوی گلیکوزیله شدن رسپتورهای ویروس را در کشت سلولی می‌گیرد (۱۲ و ۱۴). علی‌رغم اینکه کلروکین و متابولیت‌هایش از جفت عبور می‌کنند، از آن می‌توان در هر سه ماهه بارداری استفاده کرد.

عوامل خطر برای بستری شدن در بیمارستان در پی عفونت کووید ۱۹ طی دوران بارداری عبارتند از:
الف) داشتن نژاد آسیایی
ب) داشتن وزن زیاد (BMI بین ۲۹-۲۵) یا چاقی (BMI ۳۰ یا بیشتر)
پ) وجود بیماری‌های زمینه‌ای به صورت هم‌زمان مثل دیابت و فشار خون بالا
ت) داشتن سن بارداری ۳۵ یا بیشتر (۶ و ۹)
ث) زندگی در مناطق ضعیف از نظر اقتصادی (۱۳)

۴- اثرات ویروس کووید ۱۹ روی جنین: در یک بررسی صورت گرفته، ۱۰٪ نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به کووید ۱۹ در بخش نوزادان بستری شدند. ۲/۵٪ این نوزادان در ۱۲ ساعت ابتدایی تولد از نظر تست کووید ۱۹ مثبت بودند (۹).
۵- مدیریت درمان کووید ۱۹ در دوران بارداری: تصمیم‌گیری مبنی بر استفاده یا عدم استفاده از داروها برای درمان کووید ۱۹ در دوران بارداری باید با مشورت بین بیمار و تیم درمان و در نظر گرفتن این موضوع که داروها عوارض و اثرات جانبی روی مادر یا جنین نداشته باشند، صورت گیرد. مطالعات اخیر رمدسیویر و کلروکین را به عنوان داروهای موثر روی کووید ۱۹ تایید کرده‌اند (۱۲، ۱۴ و ۱۶). رمدسیویر یک ضد ویروس نوکلئوتیدی وسیع‌الطیف است که همانندسازی SARS-CoV-2 به صورت آزمایشگاهی مهار می‌کند (۱۵ و ۱۲). استفاده از آن در بارداری به نظر ایمن است و فاز ۳ مطالعات بالینی درباره آن در حال حاضر در آمریکا و چین در حال اجرا است (۱۲). کلروکین فسفات یک ترکیب کینولونی ضدمالاریا می‌باشد که دارای اثرات ضدویروسی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است. نشان داده شده است که این دارو با افزایش pH، در تقسیم سلولی ویروس اختلال ایجاد می‌کند و نیز جلوی گلیکوزیله شدن رسپتورهای ویروس را در کشت سلولی می‌گیرد (۱۲ و ۱۴). علی‌رغم اینکه کلروکین و متابولیت‌هایش از جفت عبور می‌کنند، از آن می‌توان در هر سه ماهه بارداری استفاده کرد و در پی مصرف آن هم عوارض پس از زایمان گزارش نشده است. لازم به ذکر است که به علت حجم توزیع بالای کلروکین و غلظت پلاسمایی کمتر آن در بارداری، باید دوز بالاتری از آن را (۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز) استفاده کرد (۱۶ و ۱۲). یکی از عوارض وابسته به کلروکین کاهش فشار خون سیستمی است که ممکن است تغییرات همودینامیک مانند اثر فشاری روی آئورت شکمی ایجاد شده به وسیله رحم خانم باردار را تشدید کند (۱۲).

ریباویرین^۲ که یک آنالوگ گوانوزین ضدویروس است و معمولاً در کوکتل‌های درمان کرونا ویروس استفاده می‌شود، تراتوژن

References

- 1- Farnoosh Gh, Alishiri Gh, Hosseini Z, Dorostkar R, Jalali Farahani A. Understanding the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease (COVID-19) Based on Available Evidence - A Narrative Review. *J. Military Medicine* 2020; 22(1): 1-11.
- 2- Nikpour M., Behmanesh F, Darzipoor M, Sadeghi Haddad Zavareh M, Pregnancy Outcomes and Clinical Manifestations of Covid-19 in Pregnant Women: A Narrative Review. *Journal Military Medicine*. 2020; 22(2): 177-183.
- 3- Mullins E, Evans D, Viner R, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review and expert consensus. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032144>.
- 4- Docherty A.B, Harrison E.M, Green C.A, Hardwick H.E, Pius R, Norman L, et.al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
- 5- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et.al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*: 2020; 7-13, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- 6- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et.al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
- 7- Chang R, Elhousseiny K. M, Yeh Y.C, Sun W.Z, Covid-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes- A systemic review and meta-analysis. *medRxiv*: 2020, DOI: 10.1101/2020.08.16.20035691.
- 8- Badr D.A, Mattern J, Carlin A, Cordier A.G, Maillart E, Hachem L, et.al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *American J. of Obstetrics and Gynecology* 2020; 223, DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.045.
- 9- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et.al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020;369:m2107. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.

ریباویرین که یک آنالوگ گوانوزین ضد ویروس است و معمولاً در کوکتل‌های درمان کرونا ویروس استفاده می‌شود، تراژون است و باعث القای سقط و نقایص کرانیوفاسیال و حرکتی در جنین موش شده است (۱۲ و ۱۷).

باریسیتینیب یک مهارکننده ژانوس (JAK) است که به عنوان یک داروی بالقوه برای درمان کووید ۱۹ معرفی شده است. مکانیسم آن جلوگیری از آندوسیتوز ویروس SARS-CoV-2 به سلول‌های ریوی است. البته استفاده از آن در دوران بارداری ممنوع است چون مطالعات حیوانی اثرات سمی آن را روی جنین گزارش کرده‌اند (۱۲ و ۱۸).

با توجه به شواهد و نتایج مقالات، پیشنهاد می‌شود از داروی کلروکین فسفات برای درمان کرونا ویروس در زنان باردار مبتلا استفاده شود. استفاده از ریباویرین و باریسیتینیب به دلایل ایجاد اثرات تراژون روی جنین پیشنهاد نمی‌شود.

- 10- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et.al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*: 2020; 29, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- 11- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et.al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *national English J. Medicine*.2020; 382:1199-1207.DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- 12- Dashraath P, Wong J.L.J, Lim M.X.K, Lim L.M, Li, S, Biswas A, et.al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American J.Obstetrics and Gynecology*. 2020; 06.22, 222(6):521-531.
- 13- Williamson E.J, Walker A.J, Bhaskaran K, Bacon K, Bates C, Morton C.E, et.al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430-36.
- 14- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Xu M, Shi Z, et.al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *cellular Researches*. 2020;30:269–71.
- 15- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et.al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Process nationalAcademic Science USA*. 2020; 117, doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- 16- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends* 2020;14:72–3.DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- 17- Kochhar D.M, Penner J.D, Knudsen T.B,Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicologyapplication pharmaceutical* 1980;52: 99–112.doi: 10.1016/0041-008x(80)90252-5.
- 18- Winthrop K.L. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nationalreview Rheumatology*. 2017;13:234–43.DOI: 10.1038/nrrheum.2017.23.