

Ishod trudnoća u žena sa sistemskim eritemskim lupusom

Ćorić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:520812>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Luka Ćorić

**Ishod trudnoća u žena sa sistemskim eritemskim
lupusom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Gordana Zlopaše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

ACOG - engl. American College of Obstetricians and Gynecologists

ANA - antinuklearna antitijela

Anti dsDNA - antitijela protiv dvostruke zavojnice DNA (od engl. anti double-stranded DNA)

aPL - antifosfolipidna antitijela

APS - antifosfolipidni sindrom

CTG - kardiokotografija

DMARD's - antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest (od engl. Disease-modifying antirheumatic drugs)

EULAR - engl. European Alliance of Associations for Rheumatology

HAPO - Hiperglikemija i neželjeni ishodi trudnoće (od engl. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)

HCQ - hidroksiklorokin

HELLP - hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niske vrijednosti trombocita (od engl. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)

IUGR - intrauterino zaostajanje u rastu (od engl. Intrauterine growth restriction)

LAC - lupusni antikoagulansi

MCV - prosječni volumen eritrocita (od engl. mean corpuscular volume)

MCHC - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (od engl. mean corpuscular hemoglobin concentration)

NSAID's - nesteroidni protuupalni lijekovi (od engl. Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

pRVP - prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka

RA - reumatoidni artritis

RBC - eritrociti (od engl. red blood cells)

RCOG - engl. Royal College of Obstetricians and Gynecologists

SGA - maleno za gestacijsku dob (od engl. Small for gestational age)

SLE - sistemski eritemski lupus (od engl. Systemic Lupus Erythematosus)

SS - Sjögrenov sindrom

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

WBC - leukociti (od engl. white blood cells)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Dijagnostički kriteriji	3
2. PLANIRANJE OBITELJI I SAVJETOVANJE	4
2.1 Fiziološke promjene i adaptacije tijekom trudnoće	5
2.2 Kontraindikacije za trudnoću	6
2.3 Prekonceptijska obrada, savjetovanje i procjena rizika	6
2.4 Kontracepcija	7
3. UTJECAJ TRUDNOĆE NA AKTIVNOST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA (MATERNALNI RIZICI)	8
3.1 Egzacerbacije bolesti	8
3.1.1. Zbrinjavanje egzacerbacije u trudnica sa sistemskim eritemskim lupusom	11
3.2 Gestacijski dijabetes	11
3.3 Hipertenzivne komplikacije (preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom)	12
4. UTJECAJ SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA NA TIJEK TRUDNOĆE I PLOD (FETALNI RIZICI)	14
4.1 Gubitak trudnoće	14
4.2 Prijevremeni porod	15
4.3 Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) i novorođenče maleno za gestacijsku dob (SGA)	16
4.4 Neonatalni lupus	17
5. ZBRINJAVANJE TRUDNOĆE U ŽENA OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA	18
5.1 Liječenje sistemskog eritemskog lupusa u trudnoći	18
5.1.1. Lijekovi za kontrolu bolesti tijekom trudnoće	18
5.1.2. Primjena lijekova prilikom egzacerbacija SLE-a u trudnoći	20
5.1.3. Uvijek kontraindicirani lijekovi u trudnoći	21
5.1.4. Primjena lijekova tijekom laktacije	22
5.2 Dodatne preporuke	22
6. ZAHVALE	23
7. LITERATURA	24
8. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

ISHOD TRUDNOĆA U ŽENA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Luka Ćorić

Sistemska eritemski lupus autoimuna je bolest od koje prvenstveno boluju žene reproduktivne dobi. Napretkom znanosti i mogućnosti liječenja omogućeno je iznošenje trudnoće za većinu pacijentica s ovom dijagnozom. Ipak, i danas se ove trudnoće smatraju rizičnima, kako za majku, tako i za plod. Otprilike polovina pacijentica u trudnoći doživi egzacerbaciju bolesti, a gubitak trudnoće, hipertenzivne komplikacije, intrauterino zaostajanje u rastu, prijevremeni porod i neonatalni lupus moguće su komplikacije koje se češće susreću u ovih trudnica u usporedbi sa zdravim trudnicama. Prekonceptijsko savjetovanje i pažljivo planiranje i vođenje trudnoće nužno je za smanjenje rizika i uspješan ishod trudnoće. Primjena mnogih lijekova koji se inače koriste u liječenju pacijentica oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa kontraindicirana je ili znatno ograničena u trudnoći. Fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu učiniti simptome bolesti slabije prepoznatljivima, a poremećaje trudnoće poput pre eklampsije ponekad se teško razlikuju od egzacerbacije bolesti. Iz navedenog je jasno kako trudnoće pacijentica oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa uvijek zahtijevaju pažljiv nadzor i suradnju subspecijalista perinatologa i imunologa u svrhu donošenja pravovremenih i ispravnih odluka te kako bi se smanjili potencijalni rizici za majku i dijete i povećala uspješnost iznošenja trudnoće.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus; ishod trudnoće; neonatalni lupus;

SUMMARY

THE OUTCOME OF PREGNANCIES IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Luka Ćorić

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that primarily affects women of reproductive age. Although advances in science and in the therapeutic approach have made it possible to carry out pregnancy for most patients with the underlying diagnosis, pregnancies are still considered high-risk, both for the mother and for the fetus. Approximately half of the patients experience an exacerbation of the disease during pregnancy, and pregnancy loss, hypertensive complications, intrauterine growth retardation, premature birth and neonatal lupus are possible complications that are more common in these pregnant women compared to healthy pregnant women. Preconception counseling and careful pregnancy planning and management are necessary to reduce the risk and have a successful pregnancy outcome. The use of many drugs that are normally used in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus is contraindicated or significantly restricted during pregnancy. Physiological changes during pregnancy can make the symptoms of the disease less recognizable, and pregnancy disorders such as preeclampsia are sometimes difficult to distinguish from an exacerbation of the disease. It is clear that pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus always require careful supervision and cooperation of subspecialists perinatologists and immunologists in order to make timely and correct decisions which can reduce potential risks for mother and child and increase the success of pregnancy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; pregnancy outcome; neonatal lupus

1. UVOD

Sistemska eritemski lupus kronična je, multisistemna, autoimunosna bolest čija je aktivnost obilježena relapsima (egzacerbacijama) i remisijama (1,2), a koja značajno narušava kvalitetu života oboljelog (3). Prevalencija sistemskog eritemskog lupusa iznosi 28-150 na 100 000 stanovnika (4), a u većini se slučajeva javlja u mladih žena, odnosno onih koje se nalaze u reproduktivnoj dobi (1,5).

Patogenetski, tijekom sistemskog eritemskog lupusa odvija se kroz 3 stadija: 1) genetska predispozicija i izloženost okolišnim čimbenicima (npr. UV-zračenje, infekcija Epstein-Barr virusom), 2) gubitak tolerancije na vlastite antigene i stvaranje autoantitijela, 3) hiperaktivacija T i B limfocita te urođene imunosti s ishodom stvaranja upale i potencijalnog oštećenja tkiva (1,6). Autoantitijela i imunokompleksi odlažu se u različitim tkivima te posljedično dolazi do aktivacije komplementa, otpuštanja citokina, kemokina i proteolitičkih enzima što za ishod ima upalu, smrt stanice i oštećenje tkiva (6).

Sukladno patogenezi, razumljivo je da se SLE može prezentirati čitavim spektrom kliničkih manifestacija (7). Samo neki od najčešćih simptoma su: umor (80-100%), vrućica (80-100%), artritis (80-95%), mijalgije (70%), gubitak tjelesne težine (60%), fotosenzitivnost (60%), malarni osip (50%), nefritis (50%), limfadenopatija (50%), neuropsihijatrijski simptomi (20-30%) (8).

Pojava autoantitijela u prosjeku prethodi 2-3 godine pojavi prvih simptoma (1,6), a budući da ona leže u pozadini patogeneze SLE-a, vrijedno ih je istaknuti pojedinačno, zajedno s njihovim prevalencijama, specifičnošću i osjetljivošću te kliničkim značajem i njihovim pojavljivanjem u sklopu drugih bolesti (Tablica 1):

Tablica 1 - Protutijela u sistemskom eritemskom lupusu (1)

Autoantitijela	Specifičnost	Osjetljivost	Prevalencija u SLE oboljelih (%)	Klinički značaj	U drugim bolestima
ANA	Visoka	Niska	>95	U sklopu dijagnostičkih kriterija	RA, SS, sklerodermija, polimiozitis, malignomi

dsDNA	Visoka	Osrednja	70-98	U sklopu dijagnostičkih kriterija	Rijetko u drugim reumatskim bolestima
Anti-nukleosomska	Visoka	Visoka	85	Uz lupusni nefritis	SS, sklerodermija
Anti-SSA/Ro	Umjerena	Umjerena	25	Sicca simptomi; subakutni kutani SLE; pneumonitis; trombocitopenija; limfopenija; neonatalni lupus...	SS, RA, polimiozitis, sklerodermija
Anti-SSB/La	Umjerena	Umjerena	10-15	Neonatalni lupus	SS
Anti-Smith	Visoka	Niska	30	U sklopu dijagnostičkih kriterija za SLE; Neuropsihijatrijski; lupusni nefritis; malarni i diskoidni osip; plućna hipertenzija; periferna neuropatija	Rijetko u drugim autoimunim bolestima
Antifosfolipidna	Niska	Niska	30-40	Trombocitopenija; tromboembolije; gubitak trudnoće	Malignomi; infekcije; lijekovima inducirano
Anti-C1q	Niska	Niska	33	Lupusni nefritis	RA; SS; reumatoidni vaskulitis
Anti-histonska	Niska	Niska	70-80	Lijekovima inducirani lupus	Sklerodermija; RA; SS; vaskulitisi; malignomi; jetrene bolesti
Anti-ribosomska P	Umjerena	Umjerena	10-40	Neuropsihijatrijski lupus	

1.1 Dijagnostički kriteriji

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) u suradnji s American College of Rheumatology (ACR) donosi kriterije na temelju kojih se postavlja dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa sa osjetljivošću i specifičnošću od 96% i 93% redom. Posljednja revizija kriterija učinjena je 2019. godine (9).

Da bi se uopće razmatrala dijagnoza SLE-a, EULAR-ove smjernice određuju titar antinuklearnih antitijela (ANA) $\geq 1:80$ na HEp-2 stanicama kao ulazni kriterij. Daljnji klinički i laboratorijski parametri i njihovo bodovanje prikazani su u tablici broj 2. Za konačno postavljanje dijagnoze potreban je barem jedan pozitivan klinički parametar te ukupni zbroj u iznosu ≥ 10 (9).

Tablica 2 - Kriteriji postavljanja dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa (9)

Klinički parametri	Bodovi	Laboratorijski parametri	Bodovi
Konstitucijski		Antifosfolipidna protutijela	
Povišena tjelesna temperatura	2	Anti-kardiolipinska ili anti-beta2GP1 ili lupusni antikoagulans	2
Hematološki		Razine komplementa	
Lukopenija	3	Nizak C3 ILI nizak C4	3
Trombocitopenija	4	Nizak C3 I nizak C4	4
Autoimunosna hemoliza	4	SLE-specifična protutijela	
Neuropsihijatrijski		Anti-dsDNA ili anti-Smith	6
Delirij	2		
Psihoza	3		
Konvulzije	5		
Mukokutani			
Alopecija bez ožiljaka	2		
Oralne ulceracije	2		
Subakutni kutani ILI diskoidni lupus	4		
Akutni kutani lupus	6		
Serozni			

Pleuralni ili perikardijalni izljev	5	
Akutni perikarditis	6	
Muskuloskeletni		
Zahvaćenost zglobova	6	
Bubrežni		
Proteinurija >0,5g/24h	4	
Lupusni nefritis na biopsiji klase II ili V	8	
Lupusni nefritis na biopsiji klase III ili IV	10	

2. PLANIRANJE OBITELJI I SAVJETOVANJE

Žene oboljele od sistemskog eritemskog lupusa uglavnom nemaju problema sa začecem te je udio njihove neplodnosti podjednak populaciji bez bolesti (11-16%) (10,11). Nažalost, žene oboljele od sistemskog eritemskog lupusa ipak u prosjeku rađaju manji broj djece nego žene bez bolesti. Autori kohortne studije Blomjous i suradnici ističu nekoliko razloga nerađanju djece koje se javlja u 31% slučajeva, a koji se podudaraju i s drugim studijama: svjesna odluka (21%), što se može pripisati zabrinutosti oko ishoda trudnoće, zatim preporuka medicinskog stručnjaka (6%), neplodnost uzrokovana lijekovima (4%) (10,12). Naime, određeni lijekovi koji se koriste u liječenju SLE-a, npr. alkilirajući agensi poput ciklofosfamida, dovode do izravnog oštećenja oocita, ovarijalne disfunkcije i menstrualnih nepravilnosti (13–15). Zbog tog dobro poznatog štetnog učinka ciklofosfamida danas se savjetuje konkomitantna primjena GnRH agonista u svrhu ublažavanja učinka (16). Štoviše, zbog brojnih fizioloških promjena tijekom trudnoće, trudnoća predstavlja dodatno opterećenje oboljelim pacijenticama (17–19) te se u SLE oboljelih pacijentica smatra visokorizičnom (20–22).

2.1 Fiziološke promjene i adaptacije tijekom trudnoće

Trudnoća, osim što se kolokvijalno naziva „blaženim stanjem“, za trudnicu ujedno predstavlja i opterećujuće stanje zbog hiperdinamičkih, hipermetaboličkih, hipervolemičkih, hiperkoagulabilnih i dijabetogenih promjena (23).

Tijekom trudnoće događaju se adaptacije na razini kardiovaskularnog, hematološkog, imunskog, respiratornog, muskuloskeletnog i drugih sustava, a simptomi s kojima se žene susreću mogu biti: umor, periferni edemi, anemija, trombocitopenija itd. Zbog toga je često teško rano prepoznati te razlikovati simptome egzacerbacije SLE-a od fizioloških promjena u trudnoći (18,24,25).

Adaptacije se odvijaju u prvom redu zbog adekvatne krvne opskrbe ploda. Tako fiziološka anemija, koja se prvi puta može uočiti nakon 16.-20. tjedna gestacije, predstavlja hipoviskozno stanje u svrhu optimalne utero-placentarne cirkulacije (26). Do nje dolazi zbog većeg porasta volumena plazme nego broja eritrocita. Naime, volumen plazme povećava se od prvog tromjesečja pa sve do 32.-34. tjedna gestacije za 40-50% u usporedbi s vrijednostima prije trudnoće (26–28). S druge strane, vrijednosti broja eritrocita rastu za 18-35% (26,28). Vrijednosti MCV-a i MCHC-a ostaju nepromijenjene (29). Dodatne promjene hematološkog sustava događaju se u smislu pada broja trombocita, no uglavnom ostaju u intervalu od 100-150 $\times 10^9/L$ (29). Fiziološki, trudnoća predstavlja hiperkoagulabilno stanje (30). Razine kogulacijskih faktora, kao što su faktor VIII, IX i X, rastu tijekom trudnoće, dok se razine endogenih antikoagulansa (antitrombin, protein S) smanjuju (29). Povećani rizik venske tromboze prisutan je od prvog tromjesečja pa sve do 12 tjedana postpartalno (30).

Trudnoća predstavlja dodatno opterećenje za srčani mišić jer do 30. tjedna trudnoće dolazi do postepenog povećanja broja srčanih otkucaja u mirovanju kada normalne vrijednosti iznose 80-90 otkucaja u minuti (26). Posljedično povećanju broja otkucaja srca i većem volumenu krvi dolazi i do povećanja srčanog minutnog volumena od prosječne vrijednosti u iznosu od 4L/min za žene fertile dobi pa do 6L/min u trećem tromjesečju (31,32). Za očekivati bi bilo da zbog navedenih adaptacija dolazi i do porasta krvnog tlaka, no do njega ne dolazi jer se vrijednosti sustavnog vaskularnog otpora (SVR) smanjuju od 6. tjedna gestacije (26,27,29).

Posljedično sustavnom padu vaskularnog otpora do značajnijih promjena dolazi i na razini bubrega. Vrijednosti glomerularne filtracije (GFR) rastu za 50-85%, a vrijednosti ureje i kreatinina padaju (29).

Trudnoća je obilježena i fiziološkom hiperventilacijom koja često rezultira blagom kroničnom respiratornom alkalozom te kompenzatornim mehanizmom bubrežne ekskrecije bikarbonata (33). Postoje neslaganja među autorima oko mehanizma njenog nastanka, no najvjerojatnija je teorija o progesteronskom učinku (26,33,34).

2.2 Kontraindikacije za trudnoću

Dugo se vremena već sama dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa smatrala kontraindikacijom za trudnoću (35), a kasnije ukoliko su bolešću zahvaćeni bubrezi (22). Novim spoznajama i terapijskim opcijama dolazi do promjene mišljenja o kontraindikacijama, no trudnoća u žena sa sistemskim eritemskim lupusom i dalje se smatra visokorizičnom (22). Danas se kontraindikacijama za začeće smatraju: teška plućna hipertenzija, teška restriktivna plućna bolest, uznapredovalo srčano zatajenje, uznapredovala bubrežna insuficijencija te preeklampsija ili HELLP sindrom u prijašnjoj trudnoći jer predstavljaju veliki morbiditetni te mortalitetni rizik za majku (17,22). Preporuke i smjernice o zdravlju žena i planiranju obitelji daje EULAR, a prikazane su u tablici broj 3 (36). Aktivnost bolesti prilikom začeća povezuje se s 50 puta većim rizikom od egzacerbacije tijekom trudnoće u usporedbi s trudnicama koje su u remisiji 6 ili više mjeseci prije začeća (37).

Tablica 3 - EULAR-ove smjernice o kontraindikacijama i odgodi začeća u žena oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa (37)

Kontraindikacije za začeće	Čimbenici koji zahtijevaju odgodu začeća
<ul style="list-style-type: none"> • Teško bubrežno zatajenje • Teško srčano zatajenje • Teška restriktivna plućna bolest • Teška plućna hipertenzija 	<ul style="list-style-type: none"> • Visoke doze prednizona u terapiji • Aktivni lupus nefritis • Nekontrolirana arterijska hipertenzija • Visoka aktivnost bolesti u posljednjih 6 mjeseci

2.3 Prekonceptijska obrada, savjetovanje i procjena rizika

Kao što je ranije navedeno, iako dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa ne predstavlja kontraindikaciju za začeće, trudnoće u oboljelih žena ipak se smatraju visokorizičnima te stoga zahtijevaju opsežnu prekonceptijsku obradu i savjetovanje te posebnu skrb tijekom trudnoće

(17,22). Autori PROMISSE studije opisuju učestalost neželjenih ishoda trudnoće od 7,8% u trudnica oboljelih od SLE-a, što je znatno češće u usporedbi s 3% u zdravih trudnica (38). Naglasak u smjernicama stavlja se na tri posebno izdvojene podskupine oboljelih pacijentica (18,36): 1. trenutno aktivni ili lupus nefritis u povijesti bolesti, 2. prisutnost aPL protutijela sa ili bez antifosfolipidnog sindroma, 3. pacijentice s pozitivnim anti-Ro/SSA i/ili anti-La/SSB antitijelima.

U planiranju trudnoće bitna je interdisciplinarna suradnja liječnika obiteljske medicine, reumatologa te subspecijalista perinatologa (2). Prije ostvarivanja trudnoće važno je odrediti klinički i laboratorijski profil pacijentice, zatim podatke o posljednjoj egzacerbaciji te popis lijekova korištenih u terapiji pacijentice kako bi se mogla provesti stratifikacija rizika (2). Klinički profil obuhvaća opće rizične čimbenike (poodmakla dob, pretilost, hipertenzija, dijabetes, konzumacija alkohola i cigareta...) te rizične čimbenike vezane uz bolest (aktivnost bolesti u posljednjih 6-12 mjeseci, aktivnost lupus nefritisa, oštećenja ciljnih organa i pripadajući komorbiditeti, prijašnji neželjeni ishodi trudnoća, tromboembolijski incidenti u povijesti bolesti). Laboratorijski profil pacijentice odnosi se na bilježenje podataka krvne slike, serumskih vrijednosti kreatinina, urina, serumskih vrijednosti C3/C4, te status protutijela (anti-dsDNA, aPL protutijela, anti-SSA/Ro itd.) (2,36,39).

Nekoliko kohortnih studija provedeno je u svrhu ispitivanja svakog od ovih navedenih parametara zasebno kao rizika za veću učestalost neželjenih ishoda u trudnoći te će biti raspravljani pojedinačno uz svaki od ishoda (38,40).

Učestalost potrebnih specijalističkih pregleda u prvom redu ovisit će o stupnju aktivnosti bolesti u kojem se pacijentica nalazi. U pacijentica u punoj remisiji te s minimalnim oštećenjem ciljnih organa dovoljne su kontrole jednom po tromjesečju. U pacijentica s većim oštećenjima organa i komplikacijama u prijašnjim trudnoćama potrebne su jednomjesečne ili češće kontrole (2).

2.4 Kontracepcija

U vrijeme visoke aktivnosti bolesti i provođenja terapije teratogenim lijekovima, pacijentice se savjetuju o korištenju kontracepcije zbog potencijalnih fatalnih ishoda trudnoće i za majku i za plod (38,39,41). Dva najčešće korištena oblika kontracepcije od strane žene u ovoj situaciji su intrauterini uređaj (IUD) te oralna hormonska kontracepcija (36). Kod preporuke kontracepcije koja sadrži estrogensku komponentu liječnik mora biti oprezan te je potrebno sagledati sve

rizike koje pacijentica sa sobom nosi. Rizici pacijentice mogu biti opći ili vezani uz osnovnu bolest (36). Opći rizici su oni na koje se najčešće može i djelovati: pretilost, pušenje, hipertenzija, s iznimkom obiteljske anamneze hormon-ovisnih karcinoma. S druge strane, poznato je da dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa predstavlja povećani rizik za tromboembolijske incidente, a rizik je dodatno veći ukoliko pacijentica ima pozitivna antifosfolipidna protutijela (neovisno o antifosfolipidnom sindromu) (17,42,43). Prema smjernicama Američkog društva porodničara i ginekologa (ACOG), sigurnija metoda kontracepcije za pacijentice s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima, aktivnim lususnim nefritisom te vaskularnom bolešću je hormonska kontracepcija samo s progestinskom komponentom (44).

3. UTJECAJ TRUDNOĆE NA AKTIVNOST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA (MATERNALNI RIZICI)

Najčešće maternalne komplikacije koje se nalaze u pacijentica oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa su: egzacerbacija bolesti, arterijska hipertenzija, pogotovo u pacijentica čija bolest u osnovi zahvaća bubrege, spontani pobačaji, preeklampsija, eklampsija, prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka i tromboembolija (17).

3.1 Egzacerbacije bolesti

Egzacerbacijom sistemskog eritemskog lupusa smatra se promjena aktivnosti bolesti iz inaktivne u aktivnu i/ili pogoršanje aktivnosti bolesti koje zahtijeva promjenu terapijskog pristupa (45).

Po pitanju utjecanja trudnoće na razvoj egzacerbacija bolesti brojna su neslaganja među autorima i u dosad objavljenim studijama. Uzrok tome vjerojatno leži u izuzetno heterogenoj prezentaciji bolesti, čestom podudaranju simptoma bolesti i trudnoće te nedovoljno dobrom definiranju egzacerbacija koje se, stoga, razlikuje među studijama (2,43).

Da bi se provela klinička i laboratorijska evaluacija potencijalne egzacerbacije SLE-a u trudnoći, potrebno je provesti fizikalni pregled te odrediti laboratorijske vrijednosti kompletne krvne slike, titra anti-dsDNA protutijela te razine komplementa (8).

SELENA-SLEDAI, SLAM te LAI ocjenske ljestvice za praćenje aktivnosti bolesti osmišljene su da obuhvaćaju širu populaciju, i žene i muškarce, a nisu bile prikladne za trudnice. Zbog toga se 1999. godine stvara potreba za revizijom istih te se modificiraju na poseban način u SLEPDAI (SLE Pregnancy Disease Activity Index) ocjensku ljestvicu, LAI-P (Lupus Activity Index in Pregnancy) te mSLAM (modified Systemic Lupus Activity Measure) ocjensku ljestvicu s ciljem zanemarivanja fizioloških promjena u trudnoći koje bi mogle pružiti lažno pozitivan rezultat (35,38). Naime, slabost i umor, bolovi i otekline lokomotornog sustava, kožne promjene poput melazme ili palmarnog eritema samo su neke od promjena koje mogu podsjećati na kliničke manifestacije egzacerbacije SLE-a (35). Tako su, primjerice, u slučaju LAI-P ocjenske ljestvice, Khamashta, Ruiz-Iratorza i suradnici umor zamijenili specifičnijim stavkama za egzacerbacije, poput povišene tjelesne temperature, miozitisa ili vaskulitisa, a izbačen je pregled liječnika kako bi se maksimalno zanemarila subjektivnost u evaluaciji (Tablica 4). Tako je nastao test sa 93%-tnom osjetljivošću te 98%-tnom specifičnošću (46). Također, teže kliničke manifestacije, poput zahvaćenosti CNS-a, dobile su mogućnost bodovanja jedino maksimalnim brojem bodova, za razliku od razina anti-dsDNA i razina komplementa kojima je maksimalan rezultat 2, kako bi se isključile tzv. biokemijske egzacerbacije (47). LAI-P ocjenska ljestvica raspoređena je u 4 skupine, od kojih prve dvije obuhvaćaju blaže i teže kliničke manifestacije, treća medikaciju, a četvrta laboratorijske vrijednosti. Krajnji rezultat je aritmetička sredina sljedećih vrijednosti: a) prosječne vrijednosti za grupe 1, 3 i 4 te b) maksimalna vrijednost bilo koje od 6 navedenih stavki grupe 2. Ukupni rezultat nosi vrijednosti od 0 do 2,6, a svaka promjena veća od 0,25 smatra se egzacerbacijom SLE-a (35,46–48).

Tablica 4 - LAI-P ocjenska ljestvica aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa u trudnoći (47)

Grupa	Parametar	Pojedinačne vrijednosti				Vrijednosti za izračunavanje LAI-P zbroja
1	Povišena tjelesna temperatura	0	1			Prosječna vrijednost
	Osip	0		2		
	Artritis	0		2	3	
	Serozitis	0	1	2	3	
2	Neurološki simptomi	0			3	Najveća vrijednost
	Bubrežni simptomi	0		2	3	
	Plućni simptomi	0			3	

	Hematološki simptomi	0	1	2	3	
	Vaskulitis	0			3	
	Miozitis	0		2		
3	Prednizon, NSAID'S, HCQ	0	1	2	3	Prosječna vrijednost
	Imunosupresiv	0			3	
4	Proteinurija	0	1	2	3	Prosječna vrijednost
	Anti-dsDNA	0	1	2		
	C3, C4	0	1	2		

Patofiziološki, kroz povijest su se egzacerbacije lupusa tijekom trudnoće objašnjavale estrogenskom teorijom, tj. smatralo se da progresivno povećavanje serumske koncentracije estrogena dovodi do povećanja imunološke reaktivnosti. Danas se, međutim, razvijaju nove teorije poput one o intrinzičkoj disfunkcionalnosti T-regulacijskih stanica (38).

Svakako, egzacerbacije SLE-a tijekom trudnoće nisu rijetka pojava. Naprotiv, egzacerbacije se događaju s učestalošću od 13,5 do čak 65% (38,43,49,50). Borella i suradnici u svojoj studiji egzacerbacije tijekom trudnoće podijelili su na blage, umjereno teške i teške s obzirom na vrstu liječenja, tj. ukoliko terapiju nije bilo potrebno mijenjati, ukoliko je bilo potrebno povećati dozu kortikosteroida ili ukoliko je bila potrebna i hospitalizacija trudnice (43). S druge strane, Ruiz-Irastraža i suradnici. također dijele egzacerbacije na blage, umjerene i teške, pri čemu su teške definirane kao one koje zahvaćaju ili obuhvaćaju: CNS, bubrege, pluća, vaskulitis, miozitis, hemolitičku anemiju s vrijednošću hemoglobina $<80\text{g/L}$, trombocitopeniju $<20\ 000\text{mm}^3$, potrebu za povećanjem doze prednizona više od $0,5\text{mg/kg/dan}$ ili potrebu za uvođenjem imunosupresiva. Sve ostale egzacerbacije smatraju se blagima do umjereno teškima (46–48). Većina autora slaže se da su one uglavnom, u 70-85% slučajeva, blagog do umjereno teškog tijeka (49,51) te na sreću neće imati većeg utjecaja na ishode trudnoće (6).

Organski sustavi zahvaćeni u egzacerbaciji uglavnom odgovaraju organskim sustavima koji su bili zahvaćeni i prije trudnoće. Tako će osobe koje su prije trudnoće u egzacerbacijama imale npr. kožne manifestacije, najvjerojatnije slične simptome doživjeti i tijekom egzacerbacije u trudnoći (43). Također, pitanje o tome hoće li do egzacerbacije bilo kojeg stupnja težine uopće doći tijekom trudnoće prvenstveno ovisi o tome koliko su egzacerbacije bile česte i prije trudnoće. S druge strane, najvažniji prediktivni čimbenik za teže manifestacije tijekom

egzacerbacija je aktivni lupus nefritis prilikom začeća ili lupus nefritis u povijesti bolesti (43). Teže egzacerbacije najčešće obuhvaćaju nefritis, pleuritis, artritis te trombocitopeniju, a nerijetko zahvaćaju više organa (38).

3.1.1. Zbrinjavanje egzacerbacije u trudnica sa sistemskim eritemskim lupusom

Pristup svakoj pacijentici individualan je s obzirom na težinu kliničke slike te organski sustav koji je zahvaćen pri egzacerbaciji, a medikacija je raspravljena dalje u tekstu (35). Hospitalizacija se smatra obaveznom u slučaju teških egzacerbacija (8).

3.2 Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes generalno se smatra najčešćom endokrinološkom komplikacijom u trudnoći (19). Budući da glukoza, ali ne i inzulin, prelazi placentalnu barijeru, maternalna hiperglikemija može prouzročiti značajne posljedice na razvoj ploda zbog pojačanog fetalnog lučenja inzulina. Samo neke od njih su makrosomija, policitemija, žutica te otežano sazrijevanje fetalnih pluća (52).

U Republici Hrvatskoj, kao i u većini Europskih zemalja, za postavljanje dijagnoze GDM-a koriste se kriteriji Međunarodnog udruženja istraživačkih skupina za dijabetes i trudnoću (IADPSG) donesenih na temelju HAPO (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) studije (53,54). Screening za gestacijski dijabetes provodi se između 24. i 28. tjedna trudnoće testom oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Trudnici se mjeri razina glukoze u krvi natašte, nakon čega se per os primijeni 75 mg glukoze, a potom ponovno mjeri GUK nakon jednog te nakon dva sata od primjene. Dijagnoza je postavljena ukoliko je bilo koja od sljedeće tri vrijednosti izmjerena: glukoza u plazmi natašte ≥ 5.1 mmol/L, glukoza u plazmi jedan sat nakon opterećenja glukozom ≥ 10.0 mmol/L, glukoza u plazmi dva sata nakon opterećenja glukozom ≥ 8.5 mmol/L (53,54).

Utjecaj sistemskog eritemskog lupusa na učestaliji razvoj GDM-a ostavlja prijepore među znanstvenicima. Dio studija prepoznaje povećani rizik (55,56), dio pak studija vidi SLE kao protektivni čimbenik na razvoj GDM-a (57), dok ostali smatraju da nema značajne razlike u učestalosti između oboljelih žena i žena bez SLE-a (58–61).

No jedno je sigurno - gestacijski dijabetes melitus ipak se češće nalazi u žena koje su na terapiji visokim dozama glukokortikoida, što nije rijetkost u sistemskom eritemskom lupusu. Uporabom hidroksiklorokina, omogućeno je sigurno smanjenje doza glukokortikoida tijekom trudnoće, a samim time i smanjenje rizika od razvoja gestacijskog dijabetesa (41,62).

3.3 Hipertenzivne komplikacije (preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom)

Preeklampsija je multisistemski progresivni poremećaj karakteriziran novom pojavom hipertenzije i proteinurije (>300 mg/24h) ili hipertenzije i druge značajne disfunkcije organa sa ili bez proteinurije u drugoj polovici trudnoće (nakon 20. tjedna), a odgovorna je za veliki udio u ukupnom maternalnom i fetalnom mortalitetu (2,63). U razvijenim zemljama 15% maternalnog mortaliteta izravno je uzrokovano preeklampsijom, a smrtnost djece pet je puta veća u majki s preeklampsijom u usporedbi s djecom zdravih majki (63,64).

Ukoliko se uz preeklampsiju u kliničkoj slici pojave i toničko-klonički grčevi, a koji se ne mogu pripisati drugom uzroku, tada stanje nazivamo eklampsijom (65). HELLP sindrom smatra se najtežim oblikom preeklampsije kada se u sklopu sindroma pronalaze hemoliza, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza te snižene vrijednosti trombocita (63).

Preeklampsija se češće događa u trudnica sa sistemskim eritemskim lupusom (16-30%) u usporedbi sa zdravim trudnicama (3-7%) (25,63). Učestalost preeklampsije u pacijentica oboljelih od SLE-a znatno je veća u onih koje imaju podliježeću bubrežnu bolest, čak 44%, dijabetes melitus ili prisutna antifosfolipidna protutijela (66,67). Brojne su studije pokazale kako su glavni rizični čimbenici za nastanak preeklampsije u pacijentica oboljelih od SLE-a aktivni lupusni nefritis ili lupusni nefritis u povijesti bolesti, zatim prisutnost lupus antikoagulansa (LAC) i/ili antifosfolipidnog sindroma (APS), snižene razine trombocita i komplementa te mutacije u komplement regulatornim proteinima, kao što su membranski kofaktor protein te faktor komplementa I (43,49,68). Također, navode se i neovisni rizični čimbenici, nepovezani s bolešću, a to su: dob majke > 40 godina, pozitivna osobna ili obiteljska anamneza, dijabetes melitus te pretilost ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$).

Patogenetski radi se o složenim mehanizmima koji uključuju placentarnu disfunkciju, disfunkciju imunološkog sustava, promijenjenu ekspresiju placentarnih gena, poremećenu metaboličku i kardiovaskularnu funkciju u majke i poremećenu sekreciju različitih faktora od strane posteljice (sFLT/PGF, pro-inflamatorni citokini, proteini angiogeneze i dr) (2,64).

Ove promjene se klinički mogu manifestirati glavoboljama i smetnjama vida, bolovima u epigastriju, mučninama i povraćanjem te laboratorijski trombocitopenijom i povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza (2,64). Klinička slika još je sličnija u onih koje imaju pozitivna antifosfolipidna protutijela kada nerijetko (14-23% slučajeva) dolazi i do hemolize i anemije kao u HELLP sindromu (69). Shvatljivo je da za kliničara diferencijalno dijagnostički može biti zahtjevno razaznati radi li se o preeklampsiji ili pak o egzacerbaciji lupusnog nefritisa, što otežava odluku o daljnjem postupanju s pacijenticom i plodom. U svrhu dijagnosticiranja preeklampsije provode se laboratorijske pretrage kao što su omjer proteini/kreatinin u urinu ili analiza 24-satnog urina te funkcijski jetreni testovi (8).

ACOG je predložio dijagnostičke kriterije kada je preeklampsija stanje superponirano lupusnom nefritisu te je zbog toga njeno prepoznavanje otežano jer pacijentica već prije 20. tjedna trudnoće ima povišene vrijednosti krvnog tlaka i/ili proteinuriju:

- novonastala proteinurija u žena s hipertenzijom prije 20. tjedna trudnoće
- iznenadan porast vrijednosti proteina u urinu, u onih sa zabilježenom proteinurijom rano u trudnoći
- iznenadni porast vrijednosti krvnoga tlaka
- razvoj HELLP sindroma (70)

Iako je ispravno dijagnosticiranje između dva raspravljena stanja često teško, postoje parametri koji mogu olakšati diferencijaciju. Razine komplementa u slučaju egzacerbacije SLE-a snižavaju se i više od 25% od normalnih vrijednosti, dok u preeklampsiji ostaju visoke karakteristično trudnoći (35). Također, aktivni sediment urina (≥ 5 WBC ili ≥ 10 RBC/vidno polje) karakterističan je za aktivni lupusni nefritis, a ne za preeklampsiju (2,35,71,72). Aktivnom lupusnom nefritisu svojstven je i porast titra anti-dsDNA protutijela (35). Poznavanje pacijentice otprije te prikupljanje podataka o dosadašnjim prezentacijama bolesti i njenim egzacerbacijama ključni su u ovoj situaciji (2,69).

Zbog težine dijagnosticiranja ponekad je potrebno provesti postupak renalne biopsije, no u obzir treba uzeti povećan rizik krvarenja nakon takvog postupka (35,73).

Iako porod predstavlja jedinu mogućnost za konačno izlječenje pacijentice, postupak s trudnicom s dijagnosticiranom preeklampsijom svodi se na dvije opcije:

- I. Porod - pacijentice koje su u terminu za porod; pacijentice izvan termina, ali s oštećenjem ciljnih organa; pacijentice u kojih preeklampsija brzo napreduje; pacijentice u kojih je došlo do preranog prijevremenog prsnuća vodenjaka (pRVP); prisutnost hepatičkog supkapsularnog hematoma; te bilo koji pokazatelj ugroženosti fetusa
- II. Pristup iščekivanja - moguć je uz hospitalizaciju te stalni nadzor fetusa i majke u slučaju blažeg tijeka preeklampsije, a u svrhu administracije kortikosteroida i poticanja sazrijevanja fetalnih pluća (64).

4. UTJECAJ SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA NA TIJEK TRUDNOĆE I PLOD (FETALNI RIZICI)

4.1 Gubitak trudnoće

Pod pojmom gubitka trudnoće obuhvaćeni su spontani pobačaji, pobačaji učinjeni zbog životnougrožavajućeg stanja po majku te mrtvorodenost (35). Uz prijevremeni porod, gubitak trudnoće smatra se najčešćim neželjenim ishodom trudnoće u žena oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa (74).

Granica između spontanog pobačaja i poroda (mrtvorodenosti) je u gestacijskom tjednu određenom od strane SZO, pri kojem dijete ima mogućnost preživljenja, a što s današnjim znanstvenim i tehnološkim dostignućima iznosi 22 tjedna gestacije ili 500g tjelesne mase (52). Pobačaji učinjeni zbog životnougrožavajućeg stanja po majku obuhvaćaju stanja poput životno ugrožavajuće egzacerbacije SLE-a, izuzetno teške trombocitopenije, HELLP sindroma i sl. (75).

Brojne studije identificirale su različite rizične čimbenike za gubitak trudnoće, a oni su sljedeći:

- lupusni nefritis (76,77)
- kronična hipertenzija (35,43,78)
- aktivna bolest unazad 6 mjeseci od začeća (79)
- hipokomplementemija (80)
- antifosfolipidni sindrom
- prisutnost anti-SSA/Ro protutijela
- trombocitopenija (81)

Ipak, dobiveni rezultati razlikovali su se među pojedinim studijama te su stoga Wu i suradnici proveli retrospektivnu studiju s ciljem razvoja modela za bodovanje i klasifikaciju kliničkih i laboratorijskih parametara (75), a kao 3 ključna prediktora smatraju planske, odnosno neplanske trudnoće, razine komplementa u krvi te proteinuriju (Tablica 5).

Tablica 5 - Prediktivni čimbenici gubitka trudnoće u žena oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa (76)

Parametar	Bodovi
Neplanirana trudnoća	Ne - 0; Da - 1
Hipokomplementemija (C3)	Ne - 0; Da - 2
Proteinurija (g/24h)	<0.3 - 0; 0,3-1 - 1; ≥1 - 2
Zbroj: 0-3 - trudnoća niskog rizika za gubitak ploda; >3 - trudnoća visokog rizika	

Učestali gubitak trudnoće, bez obzira na napretke u perinatalnom zbrinjavanju trudnoća u majki oboljelih od SLE-a (77), i dalje je relativno česta pojava (82,83). Studije nisu suglasne po pitanju učestalosti te je stoga i njezin raspon širok, 3-43% (78,79,81,83–86). Razlog tome je prvenstveno u šarolikoj kliničkoj slici SLE-a, a samim time i različitim opterećenjima za trudnoću te u različitim terapijskim pristupima (74). Na primjer, gubitak trudnoće u oboljelih od lupusnog nefritisa, prijavljuje se u 8 do 36% slučajeva (45,87,88). Također, one pacijentice koje u terapiji nisu imale hidroksiklorokin znatno češće su gubile trudnoću (74).

4.2 Prijevremeni porod

Trudnoće u žena oboljelih od SLE-a koje rađaju živo dijete u prosjeku traju znatno kraće, 37,2 tjedana, nego u žena bez SLE-a, 39,5 tjedana (89).

Prijevremeni porod definira se kao porod prije 37. tjedna gestacijske dobi te se događa češće u žena oboljelih od SLE-a u usporedbi s općom populacijom s učestalošću za prvu trudnoću 22% naprema 6%, a svaku sljedeću trudnoću 15% naprema 4% (52,90). Također, rizik ovoga ishoda nekoliko je puta veći u žena s aktivnom bolešću nego u onih u remisiji (91–93). S jedne strane možemo govoriti o spontanom prijevremenom porodu, dok s druge strane, znatno češće, on može biti medicinski indiciran, najčešće zbog pojačane aktivnosti bolesti ili preeklampsije (90,94). Nekoliko je kliničkih i laboratorijskih parametara koji predstavljaju rizik za

prijevremeni porod. U žena koje u kliničkoj prezentaciji bolesti imaju lupusni nefritis, bilo u povijesti bolesti ili aktivno, prijevremeni porod očekivaniji je ishod nego u onih s negativnom anamnezom (91). Borella i suradnici ističu prisutnost antifosfolipidnog sindroma te visokog titra anti-dsDNA protutijela kao glavne rizične čimbenike za prijevremeni porod (s relativnim rizicima, redom 8,04 i 2,77) (40). U žena s blagom do umjerenom aktivnošću bolesti tijekom trudnoće čimbenici mjereni od 20. do 28. tjedna gestacijske dobi, a koji bi mogli ukazivati na to da će trudnoća završiti prijevremenim porodom, su niske razine estradiola te povišene razine mokraćne kiseline i feritina u serumu, no ti zaključci zahtijevaju daljnja istraživanja (94).

4.3 Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) i novorođenče maleno za gestacijsku dob (SGA)

Intrauterino zaostajanje u rastu klinička je dijagnoza koja se postavlja nakon ultrazvučnog pregleda kada je pretpostavljena masa djeteta manja od 10. percentile za gestacijsku dob, a može biti ranog i kasnog nastupa, odnosno prije ili nakon 32. tjedna gestacije (52,95). Novorođenče maleno za gestacijsku dob ono je čija porođajna masa iznosi manje od 10. percentile za gestacijsku dob (43). Rizični čimbenici za razvoj IUGR-a dijele se u 3 skupine: fetalne, maternalne i placentalne, a dvije potonje obuhvaćaju nekoliko čimbenika koje pronalazimo u sklopu sistemskog eritemskog lupusa, kao što su: mikrovaskularna, bubrežna ili srčana bolest, antifosfolipidni sindrom te hipertenzivne komplikacije u trudnoći (52). Patofiziološki se mehanizam nastanka objašnjava poremećenom placentacijom, uteroplacentalnom vaskularnom insuficijencijom te placentalnom infarkcijom (2). Djeca majki oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa rađaju se znatno češće malena za gestacijsku dob (11,9-25%) u usporedbi s djecom majki bez SLE-a (2,4-10%) (89,96–98). Hipertenzija te aktivni lupus nefritis prilikom začeća i/ili tijekom prvog tromjesečja ističu se kao glavni prediktivni čimbenici malenog novorođenčeta za gestacijsku dob kao ishoda trudnoće u majki oboljelih od SLE-a, no do zaostajanja u rastu dolazi i kod ploda majki s vrlo blagom bolešću, što jasno pokazuje da SLE utječe na razvoj ploda čak i neovisno o težini bolesti (38,43,99).

Budući da su pacijentice visokorizične za placentalnu insuficijenciju, nacionalne smjernice više država slažu se kako je potrebno preventivno primjenjivati niske doze aspirina (75-160mg/dan), a s čime je poželjno započeti prije 16 tjedana gestacije (95). U slučaju kasnog nastupa IUGR-a, prema smjernicama RCOG-a, pacijenticu i plod potrebno je nadzirati CTG-om te Doppler pretragama umbilikalne arterije i arterije cerebri medije minimalno jednom u 2 tjedna, a u

slučaju abnormalnosti na nalazu Dopplera umbilikalne arterije, minimalno jednom tjedno. Ukoliko dulje od 3 tjedna razvoj stagnira, potrebno je nakon 34 tjedana gestacije poroditi dijete (100). U slučaju ranog nastupa IUGR-a preporuča se primjena kortikosteroida do početka 34., a prema RCOG smjernicama i sve do kraja 35. tjedna gestacije. Također, uobičajena je primjena magnezijeva sulfata zbog svojeg neuroprotektivnog učinka (95,100). Porod je indiciran u slučaju patoloških nalaza CTG-a i/ili patoloških protoka kroz ductus venosus mjerenih doplerom. Većina nacionalnih smjernica slažu se da je u slučaju nalaza odsutnog ili obrnutog end-dijastoličkog volumena na dopleru umbilikalne arterije porod potrebno provesti carskim rezom (95).

4.4 Neonatalni lupus

Neonatalni lupus rijedak je, ali težak ishod trudnoća u žena sa sistemskim eritemskim lupusom u čijim se laboratorijskim nalazima nalaze pozitivna anti-SSA/Ro i anti-SSB/La protutijela, kada se pojavljuje s učestalošću od 2% u slučaju prve trudnoće, a i do 20% u slučaju prijašnje trudnoće koja je rezultirala neonatalnim lupusom (101). Prezentira se uglavnom kožnim lezijama, anemijom, hepatitisom te trombocitopenijom koje po iščezavanju protutijela iz tijela djeteta unutar 3-6 mjeseci nestaju (102). Najteža je i, ujedno i ireverzibilna manifestacija, kongenitalni srčani blok, do kojeg dolazi u 50% slučajeva neonatalnog lupusa (103), a koji se razvija od drugog tromjesečja pa nadalje zbog infiltracije provodnog srčanog mišićja mononuklearima te posljedične upale, fibroze, ožiljkavanja i kalcifikacije (101,104). Kongenitalni srčani blok očituje se fetalnom bradikardijom, a može dovesti do fetalnog hidropsa i mrtvorodenosti (101). Trenutno ne postoje službene smjernice o probiru i liječenju kongenitalnog srčanog bloka tijekom trudnoće, no vodeći stručnjaci u ovom području preporučuju tjedne serijske fetalne ehokardiografije u anti-SSA/Ro pozitivnih trudnica od 16. do 26. tjedna gestacije (104). Većina kliničara slažu se da je potrebno prilikom uočavanja srčanog bloka drugog stupnja prilikom fetalne ehokardiografije započeti s liječenjem primjenom 4-8 mg deksametazona, budući da on prolazi placentalnu barijeru, no oko vremena prestanka s terapijom postoje prijepori (104). Nažalost, čak 5-20% djece koja su rođena s potpunim srčanim blokom kao posljedicom neonatalnog lupusa, umire unutar prve tri godine života, a od preživjelih ih približno 60% zahtijeva ugradnju pacemakera unutar prvih nekoliko godina života (105–108).

5. ZBRINJAVANJE TRUDNOĆE U ŽENA OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

Nadzor trudnoće vrši se ultrazvučno. Rutinski nadzor provodi se kao i u trudnoćama zdravih trudnica dva puta u prva dva tromjesečja, odnosno između 11. i 14. tjedna gestacije, zatim u drugom tromjesečju Doppler ultrazvučnom pretragom između 20. i 24. tjedna, a u trećem tromjesečju jednom mjesečno (36,109). Ultrazvučni nadzor uključuje Doppler sonografiju umbilikalne arterije, uterinih arterija, ductus venosusa te arterije cerebri medije (40,109,110).

Budući da se sumnja na fetalne disritmije ili miokarditis najčešće postavlja u anti-SSA/Ro ili anti-SSB/La pozitivnih majki, a pogotovo u onih čije su prijašnje trudnoće praćene razvojem kongenitalnog srčanog bloka, indicirano je napraviti i fetalnu ehokardiografiju i to serijski, svakoga tjedna u vremenskom periodu od 16. do 26. tjedna gestacije (36,111).

5.1 Liječenje sistemskog eritemskog lupusa u trudnoći

Općenito, cilj liječenja pacijentica sa SLE-om, kao i kod većine drugih kroničnih bolesti, optimizacija je kvalitete života, produljenje životnog vijeka te prevencija oštećenja organa (7). U liječenju SLE-a uglavnom se koriste antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest (DMARD's), uz njih često korišteni lijekovi su i protuupalni, poput nesteroidnih antireumatika i glukokortikoida, zatim antiagregacijski i antikoagulacijski lijekovi u aPL-pozitivnih pacijentica te antihipertenzivi, statini i bisfosfonati, ovisno o potrebama i kliničkoj slici pacijentice. Brojni od njih predstavljaju štetnost i ugrozu za plod te je njihova primjena kontraindicirana u prekonceptijskom, gestacijskom te razdoblju laktacije (1).

5.1.1. Lijekovi za kontrolu bolesti tijekom trudnoće

1. Hidroksiklorokin

Iako se hidroksiklorokin prvotno upotrebljavao u liječenju malarije te je glavni predstavnik skupine antimalarika, njegova primjena pokazala je dobar imunosupresivni učinak te se koristi u liječenju autoimunskih bolesti kao što je sistemski eritemski lupus. Svoje djelovanje ostvaruje preko unutarstanične inhibicije obrade i prezentacije antigena, a samim time i supresije aktivacije limfocita T (112).

Primjena hidroksiklorokina kompatibilna je s trudnoćom (72,113) te se smatra se najučinkovitijim lijekom u kontroli bolesti i sprječavanju nastanka egzacerbacija tijekom trudnoće (114,115).

Žene koje su prekonceptijski liječene hidroksiklorokinom, njegovu upotrebu trebaju nastaviti, dok se u ostalih preporuča započinjanje s ovom terapijom (36,72,114–116).

2021. godine pojavila se studija koja ukazuje na povećani rizik razvoja fetalnih anomalija u novorođenčadi izloženih hidroksiklorokinu in utero, no u njoj nije pronađen obrazac pojavljivanja anomalija, a uz to nisu uzeti u obzir čimbenici zabune poput konzumacije alkohola i cigareta tijekom trudnoće (117). Svakako, kao što i Huybrechts K i sur. napominju - nedostatak dokaza nije dokaz njihovu nepostojanju, a što bi moglo značajno promijeniti preporuke liječenja sistemskog eritemskog lupusa tijekom trudnoće u budućnosti (118).

Poznato je da hidroksiklorokin, kada se primjenjuje u dozama većim od 6,4 mg/kg na dan, dovodi do neželjenih nuspojava poput retinopatije te su stoga za pacijenticu nužni oftalmološki pregledi svakih 6-12 mjeseci (112).

2. Oralni glukokortikoidi

Glukokortikoidi se uglavnom koriste kada bolest ne može biti kontrolirana isključivo primjenom hidroksiklorokina (8,119). Glukokortikoidi nakon oralne primjene dijele se na glukokortikoide kratkog (prednizon, prednizolon, metilprednizolon), srednjedugog (parametazon, fluprednizolon) te dugog djelovanja (betametazon, deksametazon) (112). U slučaju trudnoće savjetuje se primjena kortikosteroida koji nisu fluorinirani, poput hidrokortizona, prednizona ili prednizolona jer tijekom svojeg metabolizma značajno podliježu placentalnoj inaktivaciji (119).

Prijašnje spoznaje dovodile su u vezu nastanak kongenitalnog rascjepa nepca s izloženošću glukokortikoidima in utero (120), no ta teza kasnijim je studijama pobijena (121). S druge pak strane, s primjenom oralnih glukokortikoida tijekom trudnoće svakako treba biti oprezan te njihovo doziranje odžavati na što je nižim razinama moguće, odnosno prilikom postizanja stabilne bolesti doze se moraju postepeno snižavati do najniže efektivne doze jer je poznato da njihova primjena potencijalno dovodi do štetnih posljedica kao što su već ranije spomenuto učestalije pojavljivanje gestacijskog dijabetesa i gestacijske hipertenzije, intrauterino zaostajanje u razvoju (IUGR) te prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka (pRVP) (72).

3. Azatioprin

Azatioprin je predstavnik citotoksičnih antimetabolita. Imunosupresivni učinak ostvaruje preko svog metabolita, merkaptopurina, koji interferira s metabolizmom purina potrebnih za proliferaciju limfoidnih stanica nakon stimulacije antigenima. Njegova najznačajnija primjena u sklopu sistemskog eritemskog lupusa je u onih pacijentica koje imaju bubrežne manifestacije bolesti. Svoju korist azatioprin ostvaruje i konkomitantnom upotrebom s kortikosteroidima, kako bi se njihova potrebna doza održala što nižom (119,122). Najznačajnija nuspojava njegove primjene je supresija koštane srži, očitovana najčešće leukopenijom, a ponekad i anemijom i trombocitopenijom. U nekim slučajevima uočava se i hepatotoksični učinak (112).

4. Inhibitori kalcineurina (*takrolimus, ciklosporin A*)

Takrolimus i ciklosporin A nisu kemijski, već mehanizmom djelovanja slični lijekovi - priječe diferencijaciju i aktivaciju antigenom potaknutih limfocita T inhibicijom kalcineurina, nužnog za aktivaciju transkripcijskog čimbenika NF-AT (112). Primjenjuju se sami ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima, a najčešće za zbrinjavanje renalnih komplikacija lupusa (112,123,124). Inhibitori kalcineurina pokazali su brojne toksične učinke, kao što su neurotoksičnost, hipertenzija, hiperkalemija i hiperglikemija te gastrointestinalni poremećaji (112).

5.1.2. Primjena lijekova prilikom egzacerbacija SLE-a u trudnoći

Kao što je prije spomenuto, većina egzacerbacija u trudnoći su blagog tijeka, a 15-30% smatra se teškima (49,51,125). Dao i suradnici u slučaju ne-bubrežnih egzacerbacija preporučuju liječenje pacijentice najnižim mogućim dozama prednizona potrebnih za zbrinjavanje manifestacija, dok pak u bubrežnih egzacerbacija savjetuju kombiniranu terapiju azatioprinom i takrolimusom (72).

Prema EULAR-ovim smjernicama, u slučaju umjerenih do teških egzacerbacija mogu se razmotriti dodatni oblici liječenja (36) kao što su visoke doze glukokortikoida, moguće i pulsnom intravenskom terapijom metilprednizolonom (77,126), zatim primjena intravenskih imunoglobulina (49,127) te plazmafereza (128,129).

Zbog velikog rizika gubitka ploda i fetalnih malformacija u prvom tromjesečju (127,130), ciklofosamid je moguće koristiti samo u drugom i trećem i to isključivo u slučajevima izuzetno

teških, životnougrožavajućih, refraktornih egzacerbacija kada je jasno da bez liječenja život ploda nije ostvariv (36,126). U drugom i trećem tromjesečju njegova primjena predstavlja rizik za intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) te supresiju fetalne hematopoeze (131).

Poznato je da se primjena nesteroidnih antireumatika (NSAID's) tijekom trudnoće dovodi u svezu s preranim zatvaranjem ductus arteriosusa, reverzibilnim oligohidramnijem, povećanim rizikom nekrotizirajuće enterokolitisa, plućne hipertenzije te produljenog poroda (122) te se stoga njihova primjena izbjegava nakon 20. tjedna gestacije (35).

5.1.3. Uvijek kontraindicirani lijekovi u trudnoći

Zbog dokazanog teratogenog učinka, lijekove poput metotreksata, mikofenolat mofetil/mikofenolične kiseline te leflunomida potrebno je uvijek izbjegavati u periodu prije planirane trudnoće, a pogotovo tijekom trudnoće (112,132).

Zbog dugog poluvijeka leflunomida i njegovih aktivnih metabolita (112) potrebno je da pacijentica prije planirane trudnoće prođe kroz „wash-out“ period do razina lijeka u krvi $<0,03$ $\mu\text{g/mL}$ kada se trudnoća smatra sigurnom (133). Klirens leflunomida povećava se za 50% upotrebom kolestiramina, što se uobičajeno koristi prije ostvarivanja trudnoće (112).

Mikofenolat mofetil najčešće je primjenjivani lijek u liječenju lopusnog nefritisa, a mora biti zamijenjen za sigurnije modalitete liječenja, poput već spomenutog azatioprina, u razdoblju od minimalno 6 tjedana prije začeća (72).

S primjenom metotreksata i ciklofosfamida potrebno je prestati tri mjeseca prije planiranog začeća (72).

U liječenju sistemskog eritemskog lupusa, posebno u slučaju refraktornog SLE-a, često se koristi i biološka terapija (belimumab, rituksimab) (1). Iako u dosadašnjim istraživanjima nije uočen obrazac pojavljivanja fetalnih oštećenja, zbog ograničene količine podataka, za sada se smatraju kontraindiciranim u trudnoći te za vrijeme laktacije (134,135).

5.1.4. Primjena lijekova tijekom laktacije

Većina lijekova koji se smatraju kontraindiciranim u trudnoći, kontraindicirani su i u vrijeme laktacije, dok se hidroklorokin, glukokortikoidi, azatioprin, kao i NSAID's smatraju sigurnima (1,136,137).

5.2 Dodatne preporuke

Zbog povećano štetnog učinka na oboljele od SLE-a, pacijentice moraju izbjegavati pretjerano izlaganje suncu zatim ne konzumirati cigarete, kontrolirati tjelesnu težinu, krvni tlak, razine glukoze i lipida u krvi te prakticirati umjerenu tjelovježbu (7).

6. ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada prvenstveno se zahvaljujem dragom Bogu na uspješnom završetku studija na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Gordanu Zlopaši koji je uvijek bio na raspolaganju za savjete i pomoć tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, majci Vesni, ocu Anti, sestri Mariji i bratu Marku te djevojci Luciji koji su mi sve ove godine pružali ljubav i strpljenje.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su uvijek tu - u dobru veselje, a u zlu podrška.

7. LITERATURA

1. Gordon C, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. Oxford: Oxford University Press; 2016.
2. Tsokos G, Buyon JP, Koike T. Systemic lupus erythematosus. 5. izd. Amsterdam: Elsevier; 2011.
3. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct 1;12(10):605–20.
4. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* . 2010 Mar;9(5).
5. Mccarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, Laporte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* . 1995;38(9):1260–70.
6. Wallace DJ, Hannahs Hahn B. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 9. izd. Amsterdam: Elsevier; 2019.
7. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* . 2021 Jan 1;80(1):14–25.
8. Silver R, Craigo S, Porter F, Osmundson SS, Kuller JA, Norton ME. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Mar 1;228(3):B41–60.
9. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep 1;78(9):1151–9.
10. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):668–74.
11. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol*. 2009 Jan 8;38(5):375–80.
12. Blomjous BS, Johanna I P de V, Zijlstra , Eveline, Cramer , Kyra, Voskuyl , Alexandre E, Bultink and IEM. Desire to have children and preferences regarding to pre-pregnancy counselling in women with SLE. *Rheumatology*. 2021 Jun 18;60(6):2706–13.
13. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* . 1993;119(5):366–9.
14. Ioannidis JPA, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Oct;29(10):2129–35.

15. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod.* 2019 Jul 19;25(8):433–44.
16. Kado R, McCune WJ. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Apr 1;64:97–106.
17. Arnaud L, Van Vollenhoven R. *Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosus.* Cham: Springer Nature; 2018.
18. Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018;93:16–23.
19. Dong Y, Dai Z, Wang Z, Wang H, Yuan F, Zhu Y, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 May 22;19(1).
20. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):899–907.
21. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):127.e1-127.e6.
22. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* 2016;32:7–12.
23. Col KL. A Systematic Approach to the Physiologic Adaptations of Pregnancy. Vol. 29, *Crit Care Nurs Q.* 2006 Jan-Mar;29(1):2-19.
24. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun.* 2017 Nov 1;84:46–54.
25. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 May;43(2):215-226..
26. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1992 Oct-Dec;28(3-4):120-2.
27. Chang J, Streitman D. Physiologic Adaptations to Pregnancy. *Neurol Clin.* 2012 Aug;30(3):781-9.
28. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma Volume Expansion in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):669-72.
29. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar 1;27(2):89–94.
30. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion.* 2012 Sep;28(3):144.
31. Bader RA, Bader ME, Rose DJ, Braunwald E. Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization. *J Clin Invest.* 1955 Oct;34(10):1524-36.

32. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 PART 1):1439–42.
33. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR, Harp RJ. Original articles Normal pregnancy: A model of sustained respiratory alkalosis Curriculum vitae. *J Perinat Med.* 1979;202
34. Jensen D, Duffin J, Lam YM, Webb KA, Simpson JA, Davies GAL, et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Mar 20;161(1):76–86.
35. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: Prevention, diagnosis and management. Vol. 8, *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 Jul;8(5):439-53.
36. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 1;76(3):476–85.
37. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun 1;47 Suppl 3:iii9–12.
38. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015 Aug 4;163(3):153–63.
39. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun 1;31(3):397–414.
40. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014 Dec 9;60(2–3):170–6.
41. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017 May 1;79:17–27.
42. Lindqvist P, et al. Thrombotic Risk During Pregnancy: A Population Study. *Obstet Gynecol.* 1999 Oct;94(4):595-9.
43. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014 Dec 9;60(2–3):170–6.
44. ACOG Practice Bulletin No. 73: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Jun;107(6):1453.
45. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(6):643–50.
46. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring Systemic Lupus Erythematosus Activity during Pregnancy: Validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy Scale. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2004 Feb 15;51(1):78–82.

47. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999;8(8):677-84.
48. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR V, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996 Feb;35(2):133-8.
49. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1897-904.
50. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus*. 2005 Feb 2;14(2):145–51.
51. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1538–45.
52. Oats J, Abraham S. Llewellyn-Jones Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology. 10. izd. Amsterdam: Elsevier; 2017.
53. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):654.e1-654.e6.
54. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002 Jul;78(1):69–77.
55. Gernaat SAM, Simard JF, Wikström AK, Svenungsson E, Arkema E V. Gestational Diabetes Mellitus Risk in Pregnant Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2022 May 1;49(5):465–9.
56. Abdwani R, Al Shaqsi L, Al-Zakwani I. Neonatal and Obstetrical Outcomes of Pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus. *Oman Med J*. 2018 Jan 15;33(1):15–21.
57. Wu J, Ma J, Bao C, Di W, Zhang WH. Pregnancy outcomes among Chinese women with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018 Apr 1;8(4).
58. Galappatthy P, Jayasinghe JDD, Paththinige SC, Sheriff RMH, Wijayarathne LS. Pregnancy outcomes and contraceptive use in patients with systemic lupus Erythematosus, rheumatoid arthritis and women without a chronic illness: a comparative study. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jun;20(6):746–54.
59. Yuen SY, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J*. 2008 Jan 5;2(1):89–98.
60. Phansenee S, Sekararithi R, Jatavan P, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand. *Lupus*. 2018 Jan 14;27(1):158–64.
61. Chang Y, Di W, Wu J. Systemic Lupus Erythematosus Increases the Risk of Gestational Diabetes: Truth or Illusion? *J Rheumatol*. 2022 May;49(5):441-442.

62. Bitencourt N, Bermas BL. Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. *Paediatr Drugs*. 2018 Dec 3;20(6):511–21.
63. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;25(4):391-403.
64. Lain KY, Roberts JM. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3183-6.
65. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1–22.
66. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008 May;17(5):416–20.
67. Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol*. 1990 Jun;17(6):771–6.
68. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: A genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med*. 2011 Mar;8(3).
69. Sibai BM. Imitators of Severe Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):196-205.
70. ACOG Committee on Obstetric Practice. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jan;99(1):159–67.
71. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Feb;73(2):258–72.
72. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199.
73. Chen TK, Gelber AC, Witter FR, Petri M, Fine DM. Renal biopsy in the management of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus*. 2015 Feb 23;24(2):147–54.
74. Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2017 Apr 1;12(4).
75. Wu J, Zhang WH, Ma J, Bao C, Liu J, Di W. Prediction of fetal loss in Chinese pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019 Feb 1;9(2).
76. Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(4):342–7.
77. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct 1;40(4):713–20.
78. Ku M, Guo S, Shang W, Li Q, Zeng R, Han M, et al. Pregnancy Outcomes in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Retrospective Study of 109 Pregnancies. *PLoS One*. 2016 Jul 1;11(7).

79. Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2017 Apr 1;12(4).
80. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1012–6.
81. Tian X, Li M, Ye Z, Zhang X, Liu S, Wu L, et al. Related factors of fetal loss in Chinese women with systemic lupus erythematosus: data from Chinese SLE Treatment and Research Group registry IV. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 1;18(6):654–60.
82. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1-127.e6.
83. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010. *Scand J Rheumatol*. 2015 Sep 3;44(5):377–84.
84. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*. 2010 Dec;19(14):1665–73.
85. Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, Bian X, Yang J, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Mar;25(3):261–6.
86. Molokhia M, Maconochie N, Patrick AL, Doyle P. Cross-sectional analysis of adverse outcomes in 1,029 pregnancies of Afro-Caribbean women in Trinidad with and without systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007 Nov 27;9(6).
87. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):599–604.
88. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Grønhaugen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(4):258–63.
89. Arkema E V., Palmsten K, Sjöwall C, Svenungsson E, Salmon JE, Simard JF. What to Expect When Expecting With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Population-Based Study of Maternal and Fetal Outcomes in SLE and Pre-SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul 1;68(7):988–94.
90. Simard JF, Chaichian Y, Rossides M, Wikstrom AK, Shaw GM, Druzin ML. Preterm Delivery Phenotypes in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies. *Am J Perinatol*. 2019;36(9):964–8.
91. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus*. 2017 May;26(6):563-571.
92. Song Y jun, Liu D zhou, Liu J tao, Zhao Y. [Predictors of maternal and fetal outcome in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 94 cases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008 Dec;47(12):1008–11.
93. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Park YG, Park IY, et al. Pregnancy Outcomes and Appropriate Timing of Pregnancy in 183 pregnancies in Korean Patients with SLE. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):577–83.

94. Clowse MEB, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep;72(9):1536–9.
95. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S855-S868.
96. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: An incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010. *Scand J Rheumatol*. 2015 Sep 3;44(5):377–84.
97. Nili F, McLeod L, O'Connell C, Sutton E, McMillan D. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(4):323–8.
98. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:345727.
99. Hayslett JP. The Effect of Systemic Lupus Erythematosus on Pregnancy and Pregnancy Outcome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1992 Oct 12;28(3–4):199–204.
100. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland Clinical practice guideline fetal growth restriction. 2017 Mar. Dostupno na: <https://www.rcpi.ie/Faculties-Institutes/Institute-of-Obstetricians-and-Gynaecologists/National-Clinical-Guidelines-in-Obstetrics-and-Gynaecology>
101. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec 1;53(3):469–76.
102. Lun Hon K, Leung AKC. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;2012(1).
103. Yang X. Clinical Features, Autoantibodies, and Outcome of Neonatal Lupus Erythematosus. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022;41(3):436–42.
104. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(suppl_5):V9–17.
105. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5(3):139–48.
106. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1927–35.
107. Ho A, Gordon P, Rosenthal E, Simpson J, Miller O, Sharland G. Isolated Complete Heart Block in the Fetus. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):142–7.
108. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, Orquevaux P, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec 1;14(12):1154–60.

109. Lv J, Wang W, Li Y. Clinical outcomes and predictors of fetal and maternal consequences of pregnancy in lupus nephritis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015 Aug 31;47(8):1379–85.
110. Moore LE. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008 Sep;35(3):459–71.
111. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May 6;11(5):301–12.
112. Katzung BG, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
113. Davidov D, Sheiner E, Wainstock T, Miodownik S, Pariente G. Maternal Systemic Lupus Erythematosus (SLE) High Risk for Preterm Delivery and Not for Long-Term Neurological Morbidity of the Offspring. *J Clin Med*. 2021 Jul 1;10(13).
114. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Feb 24;24(2):210–7.
115. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3640–7.
116. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, Tse SM, Langman LJ, Jannetto PJ. Hydroxychloroquine Serum Concentrations and Flares of Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Cohort Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep 1;68(9):1295–302.
117. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* . 2021 Mar 1;224(3):290.e1-290.e22.
118. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernandez-Diaz S. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects: absence of evidence is not the same as evidence of absence. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May;224(5):549–50.
119. Clowse MEB. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May;33(2):237–52.
120. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000 Dec;62(6):385–92.
121. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011 Apr 19;183(7):796–804.
122. Øtensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006 Jun;8(3).
123. Szeto CC, Kwan BCH, Lai FMM, Tam LS, Li EKM, Chow KM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1678–81.
124. Alsuwaida A. Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. *Mod Rheumatol*. 2011 Feb;21(1):73–5.

125. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(6):855–60.
126. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May 1;75(5):795–810.
127. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):514–21.
128. Takeshita Y, Turumi Y, Touma S, Takagi N. Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus treated with double filtration plasmapheresis. *Ther Apher*. 2001;5(1):22–4.
129. Abou-Nassar K, Karsh J, Giulivi A, Allan D. Successful prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) relapse using monthly prophylactic plasma exchanges throughout pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus and a prior history of refractory TTP and recurrent fetal loss. *Transfus Apher Sci*. 2010 Aug;43(1):29–31.
130. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2008 Jan;27(1):41–6.
131. Clowse MEB, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus*. 2005;14(8):593–7.
132. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):470–5.
133. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1494–503.
134. Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinecz M, et al. Belimumab use during pregnancy: a summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct 5;82(2):217–25.
135. Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, Gemzoe K, Landy H, Moody MA, et al. Belimumab use during pregnancy: Interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth Defects Res*. 2023 Jan 15;115(2):188–204.
136. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics*. 2001 Sep 1;108(3):776–89.
137. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr 26;72(4):461–88.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 31. svibnja 1997. u Zagrebu. Odrastao sam u Rovišću gdje sam završio Osnovnu školu Rovišće. Srednjoškolsko obrazovanje stekao sam u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji Bjelovar te u Glazbenoj školi Vatroslava Lisinskog Bjelovar, smjer klavir. 2016. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na kolegijima Anatomija i Fiziologija. Tri sam godine sudjelovao i u znanstvenoj aktivnosti na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta pod mentorstvom prof.dr.sc. Predraga Sikirića, a u godini 2022./2023. uključio sam se u pisanje nekoliko znanstvenih radova iz područja ginekologije i opstetricije. Svakodnevno se koristim engleskim jezikom, a služim se i njemačkim jezikom na B2 razini.