

BÖLÜM 16

GEBELİK VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSİS

Salim SEZER¹

GİRİŞ

Systemic lupus erythematosus (SLE) kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalık olup birçok organ tutulumuna neden olan ve predominant olarak genç kadınları etkileyen bir hastalıktır. Hastalık varsa gebelik öncesi danışmanlık verilmelidir. Üreme çağındaki kadınları etkilediği için gebelik sırasında oluşabilecek komplikasyonları iyi bilinmeli, komplikasyonların gebelik sırasında yönetimi, doğumun optimal zamanda planlanması çok önemlidir. Birçok gebelik sağlıklı olarak devam etse de SLE'li gebeler yüksek riskli olarak kabul edilmeli, sağlıklı bir şekilde gebelik sürecini tamamlamak için, maternal fetal tıp uzmanları ve romatologların iş birliği ile takip edilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınları etkilediği için planlı veya plansız birçok gebe SLE hastalığının komplikasyonlarına maruz kalmaktadır.

Bu bölümde SLE hastalarının gebelik öncesi danışmanlığı, gebelik takibi, gebelik sırasında ilaç kullanımı, maternal, fetal ve neonatal riskleri ve bunların yönetimi tartışılacaktır.

TANI

Birçok değişken klinik belirtisi olan SLE hafif cilt ve eklem tutulumu ile prezente olabileceği gibi, yaşamı tehdit edebilecek renal tutulum, hematolojik ve santral sinir sistemi tutulumu ile de ortaya çıkabilir. Lupusun klinik bulguları diğer otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve bazı hematolojik hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden tanı için klinik bulgular laboratuvar ile desteklenmelidir.

Antinükleer antikor (ANA) bakılması en iyi tarama yöntemidir. Sadece ANA pozitifliği SLE'ye özgü değildir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, akut viral enfeksiyonlar, bazı ilaçların kullanımı ve diğer otoimmün hastalıklarda pozitif olabileceği gibi sağlıklı bireylerde de ANA pozitifliği izlenebilir. Çift sarmallı DNA (dsDNA)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Esenyurt Üniversitesi, salimsezer@gmail.com

ve Smith (Sm) antijenlerine karşı gelişen antikorlar SLE'ye daha özgüdür. Anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), antihiston, antieritrosit ve antitrombosit antikorlar SLE'de sıklıkla görülen ve özgü olmayan antikorlardır.

GEBELİK ÖNCESİ DANIŞMANLIK

SLE'li kadınlarda gebelik öncesi değerlendirme, hastalık aktivitesinin ve majör organ tutulumunun yanı sıra hiperkoagülasyon eğilimi veya hamileliği etkileyebilecek eşzamanlı tıbbi bozuklukların bir değerlendirmesini içermelidir. Önceki gebeliğinde obstetrik öykü tam alınmalı, lupusa bağlı kötü obstetrik öykünün olup olmadığı değerlendirilmelidir. Özellikle intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, preterm doğum, ölü doğum ve düşük öyküsü varsa not edilmelidir. Hastalığın aktivitesi ve şiddeti belirlenmelidir. Gebelik öncesi son 6 ay içinde lupus alevlenmesinin olmaması iyi obstetrik sonuçlarla ilişkili iken konsepsiyon sırasında aktif lupus olması anne ve fetus için potansiyel risklerin artışına neden olmaktadır.

Maternal lupus nedeniyle, yakın zamanda inme, kardiyak tutulum, pulmoner hipertansiyon, şiddetli interstisyel akciğer hastalığı ve ileri böbrek yetmezliği hem anne hem de fetus için kötü gebelik sonuçlarına neden olabilir. Bu durumun gebelik ile ilişkili hem anne hem de fetus üzerindeki morbidite ve mortalite riskleri açık bir şekilde tartışılarak, bireysel risk profilleri konusunda bir maternal fetal tıp uzmanı tarafından dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir. Hamile kalmayı seçerlerse, yüksek riskli bir merkezde multidisipliner bir şekilde takip edilmelidirler.

Aktif lupus atağı olan, özellikle lupus nefriti olan hastalara, hastalık en az altı ay boyunca remisyonunda olana kadar gebeliği ertelemeleri önerilmelidir. Böbrek yetmezliği olanlarda bu bir lupus atağının ve alevlenmesinin bir komponenti olabilen böbrek tutulumu veya kalıcı bir böbrek yetmezliği olabilir. Kalıcı böbrek yetmezliği olup olmadığı belirlenmelidir.

Hamilelikteki riskleri belirlemek için başlangıçtaki otoantikör durumu kontrol edilmelidir. Anti-Ro ve anti-La pozitifliği neonatal kalp bloğu ve neonatal lupus riski taşır. Anti-Ro titresini ne kadar yüksekse fetal kalp bloğu riski o kadar yüksektir. Bu gebelere gebeliğin 16. haftasından itibaren fetal EKO ile takip gerektiğinden, bu antikörlerin varlığını bilmek önemlidir.

Normal, lupus hastası olmayan ve gebelik düşünen birine gebelik öncesi bazı rutin bazı tetkikler istenir. Bunlara ek olarak lupus hastalığı olan kadınlar gebelik düşünüyorsa öncesinde aşağıdaki tetkikler istenmelidir (1-3).

- Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antikörleri
- Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, sediment ile birlikte tam idrar tahlili, spot idrarda protein/kreatinin oranı)

- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Anti-çift sarmallı DNA (dsDNA) antikorları
- Kompleman (CH50, or C3 ve C4)

Serbest T4 ve TSH'ye ek olarak otoimmün tiroid testlerinin kontrol edilmesi önerilir. SLE'li kadınların yaklaşık %10'unda hipotiroidizm vardır. Ek olarak, otoimmün tiroid antikorları, artan düşük ve erken doğum riski ile ilişkilidir (4).

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Gebelikte görece olarak kullanımı güvenli olan ilaçlar hidrosiklorokin ve düşük doz aspirindir. Bazı ilaçlar ise hamilelik sırasında makul bir güvenlik profiline sahiptir, ancak kullanımlarında belirli sınırlamalar vardır. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), glukokortikoidler, azatiopürin ve bazı antihipertansif ilaçlar bu kategoriye dahildir. Bunların fetusa zarar verme ihtimali azdır, ancak hamilelik sırasında SLE'yi kontrol altında tutabilmek için gerekirse kullanımları kabul edilebilir.

Hidroksiklorokin: Gebelik sırasında lupus atakları riskini azaltmak için ilaca devam devam eden çoğu hastada daha az hastalık alevlenmesi ve daha iyi gebelik sonuçları elde edilmiştir (5-8). Geniş bir prospektif çalışmadan elde edilen bulgular, hamilelik sırasında hidrosiklorokin tedavisinin kesilmesinin, hamilelik sırasında devam eden veya hiç almayan kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir alevlenme oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (8). Ayrıca, hidrosiklorokin almaya devam edenlere kıyasla tedavinin durdurulduğu gebelerde lupus alevlenmelerinde iki kat artış tespit edilmiştir. Ek olarak, bazı veriler, hidrosiklorokin kullanan ve anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları olan annelerin risk altındaki fetüslerinde konjenital kalp bloğu gelişiminde bir azalma olduğunu göstermektedir (9).

Düşük doz aspirin: Antifosfolipid (aPL) antikorların varlığından bağımsız olarak, preeklampsi ve sekel (örn. fetal fetal gelişim geriliği) riskini azaltmak için yaklaşık 12. gebelik haftasından başlayarak SLE'li tüm kadınlarda düşük doz aspirin önerilmektedir. Bu öneri SLE'li kadınları da içeren preeklampsi geliştirme riski yüksek olan kadınlarda düşük doz aspirin kullanma önerisiyle uyumludur (10). Lupus dışında da preeklampsinin önlenmesi için gebelikte düşük doz aspirinin profilaktik kullanımı önerilmektedir.

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID): NSAID kullanımı konjenital anomalilerle ilişkili değildir. İlk trimesterde NSAID kullanan gebelerde düşük riskini artırıp artırmadığına dair çelişkili veriler vardır, bu sebeple gebe kalmakta güçlük

çeken kadınlarda ilk trimesterde bu ilaçlardan uzak durulması önerilir. NSAID'ler 20. gebelik haftasından sonra kullanıldığında oligohidramnios riskinde küçük bir artış vardır. Bu yüzden FDA, en düşük doz ile NSAID kullanım süresinin 20 ila 30. gebelik haftaları arasında kullanılmasını önermektedir. NSAID'lerin 30. gebelik haftasından sonra kullanılması, oligohidramniyos ve diğer komplikasyonların yanı sıra duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir ve üçüncü trimesterden itibaren tamamen kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler gebelikte çeşitli endikasyonlarla kullanılır. Mümkün olan en düşük prednizon dozuyla, ideal olarak 10 mg/günden fazla olamamak kaydıyla hastalığın kontrol edilmesi önerilir. İlk trimesterde glukokortikoid kullanımının yarı damak-dudak ile ilişkili olduğuna dair bazı raporlar olsa da (11), sonraki çalışmalarda bu anomali ile ilişkili veri bulunamamıştır (12).

Azatiopürin ve 6-merkaptopürin (AZA ve 6-MP): AZA, bir pürin metabolizma antagonistidir ve in vivo olarak 6-MP'ye metabolize edilir. Bu nedenle, bu iki ilaç teorik olarak hamilelik sırasında aynı etkilere sahip olmalıdır. İnsanlarda yapılan radyoaktif işaretleme çalışmaları, annelere uygulanan AZA'nın yüzde 64 ila 93'ünün fetal kanda inaktif metabolitler olarak görüldüğünü göstermiştir (13). Bunun nedeni, plasentanın AZA'yı 6-MP yerine inaktif olan tiourik aside metabolize etmesidir. Doğumdan sonra AZA, 6-MP'ye metabolize olur.

Remisyonda lupus nefriti olan hastalarda gebelik planlaması için teratojen kabul edilen mikofenalat mofetilin (MMF) AZA ile değiştirilmesi nadiren renal alevlenmelere yol açar ve kabul edilebilir olumlu gebelik sonuçları vardır (14).

Siklosporin A (CSA): Sınırlı gözlemler, inutero siklosporine maruz kalan çocukların normal böbrek fonksiyonuna ve kan basıncına sahip olduğunu göstermektedir. Prospektüsü hamilelikte kullanımın, maternal yararın fetal riskten ağır bastığı durumlarla sınırlandırılması gerektiğini önermektedir. İnsanlardaki teratojenisite verileri, primer olarak organ nakli alıcılarından elde edilmiştir. CSA ile tedavi edilen kadınların çocukları arasında teratojenisite riski düşük görünmektedir, ancak erken doğum ve gebelik yaşına göre küçük olan bebekler bildirilmiştir (15). Bu bulgular altta yatan tıbbi durumla ve/veya ilaç kullanımı ile ilgili olabilir

Takrolimus: Bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, SLE nefritinde idame tedavisi olarak kullanılmıştır. Lupus hastası olan 9 gebeden oluşan küçük bir vaka serisi, takrolimus ile lupus nefrit alevlenmelerinin başarılı bir şekilde sürdürüldüğünü veya kontrol edildiğini bildirmiştir (16). SLE'li 40 hastada yapılan 54 doğumluk bir sonraki seride, takrolimus kullanan gebelerle takrolimus almayan gebeler arasında gebelik sonuçlarının benzer olduğu bulundu (17). İnutero takrolimusa maruz kalan fetüslerin sayısı az olmasına rağmen, takrolimus kullanımı ile fetal anomali arasında nedensel bir ilişki bulunamamıştır.

Antihipertansif tedavi: Metildopa, labetalol, nifedipin ve hidralazin gebelikte en sık kullanılan antihipertansiflerdir. Lupusu olan gebelerde de benzer şekilde aynı antihipertansifler kullanılır.

GEBELİKTE KONTRENDİKE OLAN İLAÇLAR

Siklofosfamid: Siklofosfamid konjenital malformasyonlarla ilişkilidir ve fetüsün teratojenlere en duyarlı olduğu gebeliğin ilk 10 haftasında kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, yaşamı tehdit eden klinik durumlarda, bu ilaç hamileliğin son dönemlerinde kullanılmıştır. İnsanlardaki teratojenisite verileri öncelikle organ nakli alıcılarından elde edilmiştir. Siklofosfamid ile tedavi edilen kadınların çocukları arasında teratojenisite riski düşük görünmektedir, ancak erken doğum ve SGA gelişebildiği bildirilmiştir (15,18). Bu bulgular altta yatan tıbbi durum ve/veya ilaç kullanımı ile ilgili olabilir.

Mikofenolat mofetil: Hamilelik sırasında mikofenolat mofetile maruz kalan bebeklerde konjenital anomaliler bildirilmiştir. Gebelik sırasında bunun kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelikten önce kullananlarda gebelik planlanıyorsa ya da gebelik oluşmuş ise bunun yerine azatiopürin ve takrolimusa geçilmelidir.

Leflunomid: Pirimidin biyosentezinde hız sınırlayıcı adımı katalize eden enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe eden bir antimetabolit olan leflunomid kullanan kadınlarda meydana gelen gebeliklerin sonuçları hakkında sınırlı veri mevcuttur. Leflunomidin yarı ömrü 15 gün olmasına rağmen, ana metaboliti (teriflunomid) yoğun enterohepatik dolaşıma girer ve iki yıla kadar serumda saptanabilir. Bu nedenle, gebe kalmadan hemen öncel leflunomidin kesilmesi ilaç eliminasyonu için yetersizdir. Bununla birlikte, ilacın ve metabolitlerinin eliminasyonu, oral kolestiramin uygulanmasıyla hızlandırılabilir ve iki hafta arayla yapılan iki testte 0,02 mg/L'den düşük ilaç düzeylerinin ölçülmesiyle doğrulanabilir. Plazma seviyeleri 0,02 mg/L'nin üzerinde kalırsa ek kolestiramin tedavisi endikedir (15).

Metotreksat: Metotreksat teratojeniktir ve hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

SLE'NİN GEBELİĞE ETKİLERİ

Gebelikte lupusun olumsuz etkileri için bazı risk faktörleri mevcuttur. Gebelikten önceki altı ay içinde aktif hastalık varsa gebelikte lupus alevlenmesi riski artar. Ayrıca lupus nefriti öyküsü olanlarda, hidrosilorokinin tedavisini bırakanlarda ve primigravidlerde lupusun alevlenme riski artar. Gebelikte ilk kez tanı konmuş lupusun daha şiddetli olmaya eğilimi vardır (19).

Lupusun gebelik üzerine olan etkilerin araştırılan geniş serili bir çalışmada, SLE'li kadınlarda erken doğum, plansız sezaryen doğum, fetal büyüme kısıtlaması, preeklampsi ve eklampsi dahil olmak üzere iki ila dört kat arasında artmış obstetrik komplikasyon riski izlenmiştir (20). SLE'li hastalarda ayrıca önemli ölçüde daha yüksek tromboz, enfeksiyon, trombositopeni ve transfüzyon riski vardı. Bu çalışma ayrıca SLE'li kadınlarda anne ölümünün 20 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir; bununla birlikte, benzer yaştaki gebe olmayan SLE hastaları arasında mortalite daha da yüksekti. Başka bir çalışma, gebelik sırasında hipertansiyon, erken doğum, plansız sezaryen doğum, doğum sonu kanama ve maternal venöz tromboembolizm oranlarının, SLE'li kadınlarda, SLE'si olmayan kadınların gebeliklerine kıyasla daha sık olduğunu bulmuştur (21). Toplum kökenli geniş bir çalışma, SLE'de ölüm oranları dahil gebelik komplikasyonlarının azaldığını, ancak SLE'siz olanlara göre daha yüksek olduğunu öne sürdüler (22).

Preeklampsi: Preeklampsi, genel obstetrik popülasyondaki gebelerin yüzde 4,6'sında görülürken, SLE'li kadınların yüzde 16 ila 30'unda meydana gelen ve SLE'de en sık görülen komplikasyonlarından biridir. SLE'li kadınlarda preeklampsi için risk faktörleri sağlıklı kadınlarla aynıdır. SLE hastalarına özgü preeklampsi için ek risk faktörleri arasında aktif veya önceden lupus nefriti öyküsü, azalan kompleman seviyeleri ve trombositopeni bulunur. aPL'lerin preeklampsiye yatkın olup olmadığına ilişkin veriler belirsizdir, ancak bazı çalışmalar bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (23).

Preterm doğum: SLE'li kadınlarda erken doğum en sık görülen obstetrik komplikasyondur. Lupus nefriti veya yüksek hastalık aktivitesi olan kadınlarda artan insidans ile erken doğum oranları yüzde 15 ila 50 arasında bildirilmektedir. SLE'li kadınlarda, preterm doğumların çoğu, preeklampsi veya maternal SLE aktivitesi nedeniyle tıbbi endikasyonla indüklenen erken doğumlardır (24). Lupus nefriti ve aktif hastalık varlığı erken doğum için en güçlü prediktif faktörlerdir.

Gebelik kaybı: SLE'li kadınlarda hem erken hem de geç gebelik kaybı oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. SLE'nin embriyonik dönemdeki fetal kayıplarda hafif bir artışa neden olduğu tartışmalıdır. Fakat 10. gebelik haftasından sonra özellikle aktif SLE, lupus nefriti ve antifosfolipid sendromu (APS) varlığında fetal ölüm riski artmaktadır. Genel olarak, SLE hastaları arasındaki fetal kayıp oranları, artan canlı doğum oranlarıyla birlikte son on yılda azalmıştır. İnaktif lupuslu veya hafif ila orta derecede hastalık aktivitesi olan hastalardan oluşan geniş bir gözlemsel kohort çalışmada, gebeliklerin yüzde 5'inin fetal veya neonatal ölümle sonuçlandığını bulunmuştur (25).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR): SLE'li kadınlarda gebeliklerin yaklaşık yüzde 10 ila 30'u, genel obstetrik popülasyondaki gebeliklerin yaklaşık yüzde 10'u ile

karşılaştırıldığında, IUGR ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerle komplikedir. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi aktif hastalık, hipertansiyon ve lupus nefriti varlığında risk daha yüksektir. Bütün gebelik haftalarında daha düşük doğum ağırlığı da SLE'li kadınlarda daha yaygındır (21).

Neonatal lupus (NL): Neonatal lupus, anti-Ro/SSA veya anti-La/SSB antikolları olan ve SLE veya Sjögren tanısını olsa da olmasa da bu annelerden doğan bazı bebeklerde ortaya çıkan, pasif olarak aktarılan bir otoimmün hastalıktır. NL'nin başlıca belirtileri kutanöz veya kardiyak olmakla birlikte, hepatik ve hematolojik bazı anormallikleri görülür. Yenidoğanda en ciddi komplikasyon, anti-Ro/SSA antikolları olan primigravid kadınlardan doğan çocukların yaklaşık yüzde 2'sinde meydana gelen konjenital tam kalp bloğudur (26). Doğuştan tam kalp bloğu ile doğan çocuk öyküsü olan kadınlarda, sonraki gebeliklerde fetüste tam kalp bloğu riski yaklaşık yüzde 16 ila 18'e veya önceki bir bebekte kutanöz neonatal lupus varsa yenidoğanda kalp bloğu riski yüzde 10 ila 15'e arasında izlenir.

GEBELİĞİN YÖNETİMİ

Gebeliğin bazı fizyolojik değişiklikleri aktif SLE'nin özellikleriyle benzerlik gösterir. Örneğin normal bir hamilelik sırasında gözlemlenebilecek laboratuvar bulguları arasında hafif anemi, hafif trombositopeni, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve proteinüri sayılabilir. Normal gebelik sürecinde protein atılımı artar, ancak 300 mg/24 saatin altında kalmalıdır. 24 saatlik idrarı değerlendirme, lupus alevlenmesini preeklampsiden ve hamileliğin sonraki dönemlerindeki normal değişikliklerden ayırt etmede yardımcı olabilir. Ayrıca normal hamilelik sırasında kompleman seviyeleri yüzde 10 ila 50 oranında yükselebilir ve aktif SLE'ye rağmen normal kalıyor gibi görünebilir. Kompleman düzeylerindeki değişim eğilimi genellikle gerçek değerden daha bilgilendiricidir.

Bu nedenle, laboratuvar testleri klinik ile birlikte yorumlanmalı ve artan serolojik aktivite kanıtı gösteren ancak asemptomatik kalan kadınlar daha yakından izlenmelidir. Sadece serolojik bulgularla tedaviye başlanmamalıdır.

Gebelik tespit edildikten sonra ilk muayenede önerilen tetkikler (27)

- Fizik muayene ve tansiyon ölçümü
- Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, tam idrar tahlili, spot idrarda protein/kreatinin oranı)
- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikolları
- Lupus antikoagülanı (LA) and antikardiolipin antikolları (aCL)

- Anti-çift sarmal DNA (dsDNA) antikorları
- kompleman (CH50, C3 ve C4)
- Serum ürik asit

Başlangıç değerlendirmesinden sonra gebelik takibinde düzenli aralıklara fizik muayene ve tansiyon takibi ile birlikte tam kan sayımı, tam idrar tahlili ve idrarda sediment, spot idrarda veya 24 saatlik idrarda protein/kreatinin oranı bakılarak takip edilmelidir. Hastalık stabilse her trimesterde bir defa bunlara bakılmalı veya hastalığın şiddetine göre daha sık aralıklarla takip edilmelidir.

Fetal takip için doğru gebelik haftası ve doğum tarihini belirlemek için ilk trimesterde USG ile değerlendirmek gerekir. 18. gebelik haftasında fetal anatomik inceleme gereklidir. Üçüncü trimesterde plasental yetmezlik ve fetal büyüme açısından sonografik değerlendirme önerilir. Ayrıca fetal büyümeyi takip etmek için dört haftada bir inceleme yapılmalı, eğer plasental yetmezlik şüphesi ve fetal gelişme geriliği şüphesi varsa daha sık aralıklarda Doppler incelemeyi de içerecek şekilde sonografik takip önerilir. Birçok gebede son 4-6 haftada non-stress test ve biyofizik profil ile takip endikasyonu mevcuttur.

Lupuslu kadınlarda, preeklampsi riski artar. 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri veya end organ disfonksiyonunun ortaya çıkması preeklampsi gelişimi ile ilgili olduğundan, bu hastaları yakın takip etmek gerekir. Fetüste erken başlayan belirgin IUGR preeklampsi gelişimi ile ilgilidir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan preeklampsi genellikle yakın takip ile yönetilebilse de previable gebeliklerde, ağır maternal komplikasyonları önlemek için doğum endikasyonu vardır. Bu nedenle erken teşhis önemlidir. SLE'li kadınlar da dahil olmak üzere yüksek preeklampsi riski taşıyan kadınlarda, düşük doz aspirinin 12 ila 16. gebelik haftaları arasında başladığında hastalık riskini yaklaşık yüzde 2 ila 5 oranında azalttığı gösterilmiştir (28).

Preeklampsiyi lupus nefritinden veya lupus alevlenmesinden ayırt etmek zor olabilir. Hamilelik sırasında lupus nefriti alevlenmeleri, artan proteinüri, hipertansiyon, trombositopeni ve böbrek fonksiyonunda bozulma ile kendini göstererek preeklampsiyi taklit edebilir. Aktif lupus nefriti ve preeklampsi de aynı anda ortaya çıkabilir. Laboratuvar testleri de bu ayırıcı tanıyı yapmaya yetmez. Diğer organlardaki lupus aktivitesinin kanıtı bazen SLE'yi preeklampside ayırmaya yardımcı olabilir. Lupus nefriti sıklıkla proteinüri ve idrar sedimentinde kırmızı ve beyaz hücreler ve hücresel döküntüleri ile ilişkilidir, fakat preeklampside sade-

ce proteinüri görülür. Ayrıca lupus alevlenmeleri düşük veya azalan kompleman seviyeleri ve artan anti-dsDNA antikör titreleri ile ilişkili iken, preeklampside kompleman seviyeleri genellikle normal veya yüksektir. Trombositopeni, yüksek serum karaciğer enzim seviyeleri ve yüksek ürik asit seviyesi, preeklampside lupus nefritinden daha belirgindir. Ayrıca lupus nefriti ve preeklampsinin bu benzer semptomlarının 20. gebelik haftasından önce başlaması, lupus nefriti lehinedir.

Hamilelik sırasında aktif SLE tedavisi, hamile olmayan hastalardaki yaklaşıma benzer şekilde, organ tutulumunun şiddeti ve derecesine göre planlanır. Hamilelik nedeniyle tedavi durdurulmamalıdır. Ancak SLE'yi tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçlar plasentayı geçebilir ve fetusun zarar görmesine neden olabilir. Bu nedenle, hamilelik sırasında tedavinin riskleri ve yararları değerlendirilmelidir. Annede artan morbiditeden fetüsün de zarar görebileceği unutulmamalıdır ve tedavi buna göre planlanmalıdır.

SONUÇ

Lupus sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. İdeal olarak, sistemik lupus eritematozuslu kadınlarda tüm gebelikler, gebe kalmadan en az altı aylık remisyanın planlanmasıyla birlikte planlanmalıdır. Konsepsiyon anında aktif SLE, olumsuz maternal ve obstetrik sonuçların belirgin atışına neden olur. SLE'li kadınlarda gebeliğin kabul edilemez derecede yüksek maternal veya fetal risk oluşturup oluşturmayacağını belirlemek, hastalık aktivitesini optimize etmek için müdahaleleri başlatmak ve ilaçları gebelik sırasında en iyi güvenlik profiline sahip olanlara göre ayarlamak için bir gebelik öncesi değerlendirmesi gereklidir. Primigravid olan kadınlar ve lupus nefriti veya aktif nefrit öyküsü olan kadınlar en yüksek lupus alevlenmesi riski altındadır. Lupuslu gebelerde preeklampsi, erken doğum, fetal kayıp, büyüme kısıtlılığı ve neonatal lupus (NL) sendromları gibi daha yüksek komplikasyon oranları görülmektedir.

Anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB antikörleri pozitif olan hastalarda konjenital kalp bloğu riski daha fazla olduğu için yakın takip önerilir. Hamilelik sırasında aktif SLE tedavisi, hamile olmayan durumdaki hastalara benzer şekilde, organ tutulumunun şiddeti ve derecesine yapılır. Hamilelik nedeniyle tedavi durdurulmamalıdır fakat tedavide kullanılan bazı ilaçlar plasentayı geçebilir ve fetüse zarar verebilir. Bazen hastalığın stabilitesi teratojen ilaçlardan başka seçenek olmayabilir ve fetal risklerle ilgili danışmanlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Esdaile, J. M., Abrahamowicz, M., Joseph, L., et al. (1996). Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 39(3), 370-378.
2. Ho, A., Barr, S. G., Magder, L. S., et al. (2001). A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 44(10), 2350-2357.
3. Linnik, M. D., Hu, J. Z., Heilbrunn, K. R., et al. (2005). Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 52(4), 1129-1137.
4. Stagnaro-Green, A., Akhter, E., Yim, C., et al. (2011). Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*, 20(7), 690-699.
5. Levy, R. A., Vilela, V. S., Cataldo, M. J., et al. (2001). Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 10(6), 401-404.
6. Sperber, K., Hom, C., Chao, C. P., et al. (2009). Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatology*, 7(1), 1-9.
7. Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Zhu, Y., et al. (2021). Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(3), 290-e1.
8. Clowse, M. E., Magder, L., Witter, F., et al. (2006). Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(11), 3640-3647.
9. Izmirly, P., Saxena, A., & Buyon, J. P. (2017). Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Current opinion in rheumatology*, 29(5), 467.
10. Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., et al. (2021). Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, 326(12), 1186-1191.
11. Park-Wyllie, L., Mazzotta, P., Pastuszak, A., et al. (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6), 385-392.
12. Hviid, A., & Mølgaard-Nielsen, D. (2011). Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj*, 183(7), 796-804.
13. Saarikoski, S., & Seppälä, M. (1973). Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 115(8), 1100-1106.
14. Fischer-Betz, R., Specker, C., Brinks, R., et al. (2013). Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology*, 52(6), 1070-1076.
15. Østensen, M., Khamashta, M., Lockshin, M., et al. (2006). Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy*, 8(3), 1-19.
16. Webster, P., Wardle, A., Bramham, K., et al. (2014). Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*, 23(11), 1192-1196.
17. Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, et al. (2018). The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27:1312.
18. Cockburn I, Krupp P, Monka C., (1989) Present experience of Sandimmun in pregnancy. *Transplant Proc* 21:3730.
19. Zhao, C., Zhao, J., Huang, Y., et al. (2013). New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clinical rheumatology*, 32(6), 815-822.
20. Clowse ME, Jamison M, Myers E., et al. (2008). A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 199:127.e1.
21. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al.(2001) Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*, 10:91.

22. Borella E, Lojaco A, Gatto M, et al. (2014) Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 60:170.
23. Chakravarty, E. F, Colón, I., Langen, E. S., et al. (2005). Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(6), 1897-1904.
24. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, et al. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27:351.
25. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163:153.
26. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1832.
27. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36:33.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Practice Advisory: Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. December 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality> (Accessed on December 21, 2021).