

Sistemik Lupus Eritematozis ve Romatoid Artritin Gebelik İle Etkileşimi**Interaction Of Systemic Lupus Erythematosus And Rheumatoid Arthritis With Pregnancy**

Turgut KÜLTÜR

Kazan Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Romatolojik hastalıklar görülebilen çeşitli klinik ve laboratuvar bulgular gebelikte normalde de izlenebildiğinden; gebelikte romatolojik hastalıkların alevlenmesi tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Gebelikte romatizmal laboratuvar testlerinden en güvenilirli kompleman düzeyleri azalmasıdır. Beyaz küre, ESR ve CRP gebelikte normalde yükseldiğinden tanı değeri kısıtlıdır. RA gebelikte genellikle remisyona girmekle birlikte postpartum 1. yılda hastalıkta alevlenmeler görülür. RA gebelikte düşük doğum ağırlığı ve artmış sezaryen oranları ile ilişkilidir. SLE, gebelikte genellikle agreve olur. SLE gebelikleri yüksek oranda komplikasyonlar ile ilişkilidir (Gebelik kayıpları, preterm doğum, hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preeklamsi, düşük doğum ağırlığı). Gebelikte lupus nefriti; fetal kayıp, preeklamsi, son dönem böbrek yetmezliği ve maternal mortalite gibi ağır komplikasyonlarla ilişkilidir. Gebelikte APAS' u yüksek oranda gebelik kaybı ve tromboz ile ilişkilidir. SLE hastalarında anti- Ro ve anti-La konjenital kalp bloğu ile ilişkilidir. Bu nedenlerle SLE gebelikleri yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilip, 3. basamak merkezlerde yakın takip edilmelidir. Fetal monitörizasyon hayatidir. Konsepsiyonda 6 ay öncesi dönemde aktive hastalık gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu nedenlerle SLE hastalarında gebelikten önce 6 ay sessiz hastalık olması durumunda gebelik planlaması için prekonsepsiyonel danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, romatoid artrit, SLE

ABSTRACT

Since clinical and laboratory findings in rheumatological diseases are also seen in healthy pregnant, diagnosis of activity of rheumatological diseases in pregnancy is difficult. Decrease in complement levels is the most reliable laboratory test of rheumatological diseases in pregnancy. Since white blood cell count ESR and CRP levels are normally increased in pregnancy their diagnostic significance is limited. RA patients often enter in remission period in pregnancy but activity in disease is seen in 1 year following post partum period. RA is associated with low birthweight & increased caesarian section rates.

SLE generally becomes activated in pregnancy. SLE pregnancies are associated with frequent complications. Fetal loss, preterm labor, hypertension, gestational diabetes, preeclampsia, low birth weight APAS in pregnancy is associated with increased fetal loss rate and thrombosis. Anti ro and anti la levels in pregnancy is associated with congenital heart blocks. For those reasons, pregnancies of SLE patients should be treated as high risk pregnancies and should be followed at third level health centers fetal monitorisation is vital. Disease activation in the 6 month period before conception is associated with gestational complications. For all those reasons preconceptional consultation should be given to SLE patients for becoming pregnant after at least 6 months of silent period of disease.

Keywords: Pregnancy, rheumatoid arthritis, SLE

Giriş

Gebelikte intravasküler sıvı ve buna bağlı olarak kardiyak debide artış görülmektedir. Pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklik ve staza bağlı olarak hiperkoagülabilité durumu ortaya çıkmaktadır. Yine hücresele ve humoral immünitede değişiklikler oluşmaktadır. Yani gebelik romatizmal hastalığı taklit edebilmekte, var olan hastalığı agreve edebilmekte ya da hastalığın alevlenmesi değerlendirmesinde zorluklara yol açabilmektedir.

Gebelikteki fizyolojik değişiklikler

Normal gebelikte intravasküler volüm genellikle % 30- 50 oranda artmaktadır (1). Bu oranda da kardiyak debide artışlar görülmektedir. Bu volüm artışı romatik hastalıkların kardiyak ve renal tutulumunda problematik olabilmektedir. Ayrıca artan fibrinojen ve protrombin seviyeleri, azalan protein S seviyeleri ge-

belikte edinsel trombofili durumu oluşturmaktadır. Uterusun büyümesi nedeniyle alt ekstremitelerde venöz staz gerçekleşerek venöz tromboemboli riskinde yaklaşık 5 kat artış görülmektedir (2). Bu risk artışı özellikle, tromboza eğilim yapan Sistemik lupus eritematozis (SLE) ve Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) ile ilişkilidir. Romatolojik hastalıklar görülebilen yorgunluk, dispne, melazma, avuç içi ve yüzde eritem, başağrısı ve postpartum saç dökülmesi gibi bulgular gebelikte normalde de izlenebildiğinden; gebelikte romatolojik hastalıkların alevlenmesi tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Kilo artışı, vertebral aksta değişme ve hormonal değişime bağlı pelvik instabilite nedeniyle gebelerin % 50' sinde bel ve sırt ağrıları görülmektedir (3). Ayrıca gebelikte su ve tuz tulumuna bağlı ödem nedeniyle Karpal tünel sendromu geç trimesterlerde sıklıkla görülebilmektedir (4). Bu klinikler romatizmal hastalığın veya alevlenmesinin tespitinde sorunlar oluşturmaktadır. Aynı zamanda romatolojik hastalıkların alevlenmelerinde görülen bazı laboratuvar bulgular, gebelikte normalde de

görülebilmektedir. Mesela hemodilüsyona bağlı hafif anemi gebelikte fizyolojik bulgulardandır (5). Normal gebelerin yaklaşık % 7- 10'unda trombositopeni izlenmektedir (6). Yine inflamatuvar markerler olan Eritrosit sedimentasyon hızı (40 mm/sa' e kadar) (ESR) ve C-Reaktif Protein' de (CRP) (2- 5 mg/L) gebelikte yükselmeler görülmektedir (7- 9). Bu durum, hastalığın monitörizasyonunda kullanılan bu testlerin güvenliliğini azaltmaktadır. Kompleman seviyeleri de gebelikte % 10- 50 arasında artmaktadır (10-12). Kompleman seviyeleri, romatizmal hastalıklarda azaldığından dolayı gebelikte hastalıkların aktivitesinin monitörizasyonunda faydalıdır. Preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu; SLE ya da vaskülit ataklarını taklit edebilir. Preeklampsi genel popülasyonda % 5- 8 oranda iken SLE gebeliklerinde % 13- 35 görülmektedir (13-15). Normalde 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkarken, SLE gebeliklerinde preeklampsi daha erken dönemde de görülebilmektedir. Ayrıca preeklampsinin lupus nefriti ve ağır lupus ataklarından ayırımı güç bir durumdur. Hem preeklampsi hem de SLE atağında proteinüri, hipertansiyon, alt ekstremitte ödemi, trombositopeni ve renal fonksiyonlarda kötüleşme görülebilir. Bu durumda yukarıda da değinildiği üzere kompleman düzeylerinde azalma ve anti dsDNA düzeylerinde artma faydalı olabilir. HELLP Sendromu gebeliklerin % 0.5-0.9 arasında görülür nadir bir komplikasyondur. Hastalığın sıklığı ve şiddeti AFAS'da artmıştır (16,17). Trombotik trombositopenik purpura (TTP) yine SLE gebeliklerinde görülebilmektedir. Enaz 3 organı etkileyen ve nadir bir trombotik mikroanjyopatik sendrom olan Katastrofik antifosfolipid sendrom aynı şekilde SLE gebeliklerinde rapor edilmektedir (18). Klinik ve laboratuvar özellikler bu hastalıkların birbirinden ayırımında faydalı olabilir. İmmün modülasyon hamileliğin devamı için gereklidir. Trofoblastlardan non-klasik MHC klâs 1 ekspresyonu ve dolaşımda NK hücrelerinde azalma olması fetüse karşı allojenik rejeksiyonu önlediği düşünülmektedir (19). Gebelikte T helper 2 hücrelerinde artış bağılı olarak humoral immünite ve sitokin cevabında artış, T helper 1 hücrelerde azalmaya bağılı olarak hücre sel immünitede azalma gözlenir. Gebelik, Romatoid artrit (RA) olumlu yönde etkilerken, SLE' de ise kötüleşmelere neden olur. Azalmış hücre sel immünite, RA'de görülen iyileşmeyi ve artan sitokin cevabı ise SLE' de kötüleşmeyi izah edebilir (20, 21).

Gebelik ve RA

Gebelikte RA hastalarının % 62'sinde şikâyetlerinde azalma bildirilmiştir (22, 23). Çalışmalar komplet remisyondan daha çok 3. trimesterde görüldüğünü belirtirse de, hastaların % 57- 80'inde ilk trimesterde de klinikte düzelmeler görülmektedir (24). Bir hastada klinik düzelmeye görüldüğü zaman bu durum genellikle gestasyonel hafta ilerledikçe daha da iyiye doğru gitmektedir. Anti-sitrülinleşmiş protein (ASF) ve Romatoid faktör (RF) düzeylerinin klinik düzelmeye ile ilişkisi yoktur. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada RF ve ASF negatifliğinin klinik düzelmeye ile ilişkisi rapor edilmiştir (% 75' e karşılık % 39) (25). Buna karşılık postpartum dönemde özellikle 3- 12. aylar arasında RA insidansında ve hastalık alevlenmelerinde artış görülebilmektedir (26). Postpartum 1. yılda bu artışın etiyojisinde 3 neden öne sürülür:

1- Fetal mikroşimerizm: Anne kanında dolaşımda persiste olan fetal hücrelerin, aşı benzeri etki ile RA' e karşı koruyuculuk oluşturduğu öne sürülmüştür (27). Doğumdan sonra bu hücrelerin kaybolması nedeniyle koruyuculuk ortadan kalkmaktadır.

2- Paritenin etkisi: Literatürde çelişkili ifadeler olmakla birlikte RA için multi-parite, nulliparalara göre koruyucu olarak belirtilmiştir (27). Bu riskteki azalma yaş ile korele bulunmuştur. İlginç olarak çocuklar arası kısa interval olması RA riskinin azalması ile güçlü ilişkili olarak saptanmıştır.

3- Emzirmenin etkisi: Doğumdan sonra RA risk artışı, laktasyon ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada prolaktinin proenflamatuvar etkisine bağılı olarak risk artışı

olduğu savunulmuştur (28). Ancak Nurses Health Study' de emzirme ile RA gelişimi arasında ters ilişki saptanmıştır (29).

RA'de gebelik sonuçları

Geleneksel bilgi olarak RA' in gebelik sonuçlarını etkilemediği kabul edilirdi. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir yayın ile bu bilgi değişmiştir. Kronik inflamatuvar artritli hastalarda kontrol grubuna göre membranların prematüre rüptürü, düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite, sezaryen sectio oranlarında artmış risk belirlenmiştir. Bunlardan sadece düşük doğum ağırlıkları ve sezaryen oranlarında anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (30). Ancak hastalık aktivitesinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur (31).

SLE ve gebelik

SLE hastaları fertilitate açısından normal olmakla birlikte gebeliklerinde artmış komplikasyonlarla birlikte RA' in aksine hastalık aktivitesi gebelikte artar. Ayrıca 1/3' ünden fazlasında preterm doğum, 1/3' ünde sezaryen sectio ve 1/5' inde preeklampsi görülür (32) (Tablo1).

Tablo 1: SLE gebeliklerinde görülen komplikasyonlar ve sıklıkları

Komplikasyonlar	%
Eşlik eden hastalık	
• Pregestasyonel diyabet	5.6
• Trombofilii	4.0
• Hipertansiyon	3.9
• Böbrek yetmezliği	0.2
• Pulmoner hipertansiyon	0.2
Gebelik komplikasyonları	
• Preeklampsi	22.5
• Preterm doğum	20.8
• Fetal büyüme kısıtlılığı	5.6
• Eklampsi	0.5
Medikal komplikasyonlar	
• Anemi	12.6
• Trombositopeni	4.3
• Trombotik hadise	1.7
Enfeksiyon	2.2
Maternal morbidite, mortalite	325/100.000

Gebelikte SLE'nin kötü etkilenmesinin sebebi hem SLE' de hem de gebelikte TH 2 sitokin kaynaklı bir immünolojik durum olması olabilir. TH 2 kaynaklı İL 10' un hastalık aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (33). Ayrıca gebelikte artan östrojen seviyeleri lupus aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (34).

Gebelikte SLE Aktivasyonu

Gebelikte, SLE' nin aktive olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak genel kabul SLE' nin agreve olduğu yöndedir (35). Gebelikte sıklıkla görülen SLE klinikleri, lupus nefriti, kutanöz hastalık, artrit, hematolojik hastalık ve belirgin trombositopenidir. Aktive klinik SLE hastalarının % 40- 50'sinde görülmektedir. Gebelik sırasında aktive olan SLE hastalarının % 75'inde lupus nefriti görülmektedir (36). Bu alevlenmenin zamanı hakkında da literatürde görüş ayrılığı vardır. Bazı yayınlarda gebeliğin herhangi bir döneminde bu alevlenmelerin görülebileceği belirtilmiş iken bazılarında 3. trimesterde ve doğumdan sonraki birkaç ayda görüldüğü bildirilmektedir (37, 38). Ancak özellikle konsepsiyondan önceki 6 ay içinde aktif hastalık varlığında gebelikte hastalık agrevasyonu riskinde artış olacağı üzerinde fikir birliği vardır (39). Aktif hastalık özellikle aktif glomerülo-nefrit olanlarda görülmektedir (40). Remisyonda olup gebelikte başlayan ve SLE medikal tedavisine devam eden hastalarda ataklar genellikle hafif olup prednizon dozunda hafif artışlarla kolaylıkla kontrole alınabilmektedir (39). Bu durum; prekonsepsiyonel danışmanlığın, gebelikten önce anne değerlendiril-

mesinin ve tüm gebelik boyunca monitörizasyonun önemini göstermektedir.

Lupus Nefriti

Bir diğer risk faktörü konsepsiyondan altı ay öncesi sürede aktif renal hastalığın varlığıdır. Lupus nefriti ayrıca diğer kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Özellikle preeklampsi için risk artışı yapar. Lupus nefritinde preeklampsi % 63 oranda görülmüş iken böbrek hastalığı olmayan SLE gebelerde % 14 olarak belirlenmiştir (41). Ayrıca lupus nefriti gebelikte hastalık alevlenmesi için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Lupus nefriti olan gebelerin % 30'unda hastalık alevlenmesi görülmüştür. Bunların % 40'ında böbrek yetmezliği gelişirken ve % 1.3 oranda maternal mortalite gerçekleşmiştir (42). Ayrıca aktif lupus nefriti, gebelikte fetal kayıp riskinde artışa neden olmaktadır (43). Yine gebelikte lupus nefriti, son dönem böbrek yetmezliğine progresyon riski taşımaktadır. Bu progresyon altta yatan hastalığın şiddeti ve bazal kreatinin seviyesi 1.4 mg/dl' nin üzerinde olduğu durumlarda kuvvetle muhtemeldir (44). Daha önce var olan hipertansiyon, proteinüri ve azotemi renal kötüleşme riskini arttırmaktadır (45). Sonuçta lupus nefriti olan SLE hastalarında gebelik tercihen 6 ay sessiz hastalık sonrasında olmak üzere planlı olmalıdır.

SLE Hastalarında Gebelik Sonuçları

SLE hastalarında gebelik komplikasyon riski 2- 3 kat artmaktadır (46). Örneğin preeklampsi SLE hastalarında % 23 görülür iken, kontrol grubunda % 7 olarak görülmüştür. Ayrıca gestasyonel diyabet, hipertansiyon, preterm doğum ve sezaryen sectio riskinde artış yapmaktadır. Bazı çalışmalarda SLE hastalarında doğumda kız dominansı belirtilmiş olmakla birlikte son yayınlarda bu doğrulanmamıştır (47).

SLE Hastalarında Fetal Sonuçlar

Gebelik kaybı, gebelikteki en önemli komplikasyonlardan biridir. SLE hastalarında yaklaşık % 20 gebelik kaybı görülür (48). Normal popülasyona göre 20 hafta öncesinde gebelik kaybında (düşük) artış görülmemiş iken 20. haftadan sonraki gebelik kayıplarında anlamlı artış saptanmıştır. Bu gebelik kayıplarından özellikle nefropati ve APAS sorumlu tutulmuştur (49, 50). Lupus gebeliklerinde en sık fetal morbidite intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve prematüredir (51). Fetal gelişimin etkilenmesi en sık; hastalık aktivitesi, maternal renal fonksiyon ve AFAS varlığı ile ilişkilidir (52). Yüksek klinik aktivite ile beraberinde kompleman düzeylerinde azalma ve/veya, pozitif anti ds DNA varlığı; gebelik kaybı ve preterm doğum için en yüksek risk oluşturmaktadır (53, 54). Konsepsiyondan önceki 6 ay içinde aktif hastalık varlığı spontan abortus, pteerm doğum, IUGR ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları insidansında artış yapar (55). Ayrıca desidual tromboz, infarkt ve vaskülopati gibi plasental patolojileri lupus gebeliklerinde kötü gebelik sonuçlarına neden olabilir. Bu patolojiler hiperkoagülabilité, hipertansiyon ve immün aracılı damar hasarından kaynaklanabilir (56, 57).

Neonatal Lupus ve Konjenital Kalp Bloğu

Nadir bir durumdur. Lupus dermati denen cilt lezyonları ve çeşitli hematolojik, sistemik bozukluklar ve bazende konjenital kalp bloğu ile karakterizedir. Anti Ro ve anti La ilişkili olsa da anti RNP ile de tanımlanması bildirilmektedir (58). Antikor pozitif olan SLE gebelerin bebeklerinin % 2'sinde fotosensitif döküntü, trombositopeni, karaciğer testi anormallikleri ve konjenital kalp bloğu görülmektedir (59). Neonatal lupusun doğumda 4 haftaya kadar görülebildiği bildirilmektedir (60). Konjenital kalp bloğu hariç diğer klinik manifestasyonlar 4- 6 ayda geriler. Konjenital kalp bloğu miyokardit ve fibrozis sonucu oluşur ve geri dönüşümsüzdür. Fetal ölüme neden olabilir. Doğumda pacemaker gerektirebilir. Uzun dönme sonuçları kötüdür, etkilenmiş bebeklerin 1/3' ü 3 yıl içinde ölürlere (61). Bir önceki gebeliğinde neonatal lupus olan bir SLE gebesinde tek-

rarlama riski % 17- 25' dir. Bu nedenle SLE gebelerinde 18- 26 hafta arası anti Ro- anti La taraması önerilmektedir. Ancak tespitinde konjenital kalp bloğunu önleyici bir tedavi yoktur (62). Yine de son veriler anti Ro- anti Ra varlığında gebelik boyunca hidroksiklorokin kullanımının konjenital kalp bloğunda azalmaya neden olabileceğini bildirmektedir (63).

Lupus Gebeliği ve AFAS

AFAS, Antikardiyolipin ab ve lupus antikoagülan gibi antifosfolipid antikorlarının olduğu SLE ile birlikteliği olabilen otoimmün bir hastalıktır. Tekrarlayan arteriyel tromboz ve/veya trombositopeni ve gebelik kayıpları (özellikle 2. yarıda) karakterizedir (64). Sağlıklı normal gebelerde % 4.7 oranda antifosfolipid antikorları pozitifliği görülür iken SLE gebeliklerinde % 30- 40 oranda görülebilir (65). Gebelikte yüksek LAK ve AKA birlikteliğinin desidual vaskülopati, plasental enfarktüs, fetal büyüme kısıtlılığı, erken başlangıçlı preeklampsi ve tekrarlayan fetal kayıpları ile güçlü ilişkisi vardır. Bu hastalarda arteriyel ve venöz tromboz, hemolitik anemi, trombositopeni ve pulmoner hipertansiyon insidansında artış görülür (66).

Sonuç

- 1- Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler romatizmal hastalık tanısı, hastalık alevlenmesinin tespiti ve komplikasyonların belirlenmesinde güçlükler oluşturmaktadır.
- 2- Gebelikte romatizmal laboratuvar testlerinden en güvenilirli kompleman düzeyleri azalmasıdır. Beyaz küre, ESR ve CRP gebelikte normalde yükseldiğinden tanı değeri kısıtlıdır.
- 3- RA gebelikte genellikle remisyona girmekle birlikte postpartum 1. yılda hastalıkta alevlenmeler görülür.
- 4- RA gebelikte düşük doğum ağırlığı ve artmış sezaryen oranları ile ilişkilidir.
- 5- SLE, gebelikte genellikle agreve olur.
- 6- SLE gebelikleri yüksek oranda komplikasyonlar ile ilişkilidir (Gebelik kayıpları, preterm doğum, hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı).
- 7- Gebelikte lupus nefriti; fetal kayıp, preeklampsi, son dönem böbrek yetmezliği ve maternal mortalite gibi ağır komplikasyonlarla ilişkilidir.
- 8- Gebelikte APAS'u yüksek oranda gebelik kaybı ve tromboz ile ilişkilidir.
- 9- SLE hastalarında anti- Ro ve anti-La konjenital kalp bloğu ile ilişkilidir.
- 10- Bu nedenlerle SLE gebelikleri yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilip, 3. basamak merkezlerde yakın takip edilmelidir. Fetal monitörizasyon hayatidir.
- 11- Konsepsiyonda 6 ay öncesi dönemde aktive hastalık gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir.
- 12- Bu nedenlerle SLE hastalarında gebelikten önce 6 ay sessiz hastalık olması durumunda gebelik planlaması için prekonsepsiyonel danışmanlık verilmelidir.

Kaynaklar

1. M.G. Baines, K.G. Millar, P. Mills. Studies of complement levels in normal human pregnancy, *Obstet. Gynecol.* 1974; 43; 806-810.
2. F. Lima, M.A. Khamashta, N.M. Buchanan, S. Kerslake, B.J. Hunt, G.R. Hughes. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome, *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996; 14; 131-136.

3. T.D. Le Thi, N. Tieulie, N. Costedoat, et al., The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women, *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64:273–278.
4. J.A. Gomez-Puerta, R. Cervera, G. Espinosa, et al., Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases, *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66 ;740–746.
5. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E, Ruffatti A, Sulli A, Sarzi-Puttini PC, Gambari PF, Cutolo M. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15;51:989-95. Pub Med PMID: 15593367.
6. De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, Dolhain RJ. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:420-3.
7. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2010 1;62:1842-8.
8. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3458-67.
9. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg BY, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Kaufmann C, Kvien TK. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1534-42.
10. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, Dolhain RJ. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-206.
11. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 1998 ;63:281-7.
12. Al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol.* 1993;13:58-67.
13. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol.* 1986 Aug;13:732-9.
14. Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus.* 2006;15:156-60.
15. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:672-8.
16. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum.* 1989 ;32:665-70.
17. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:89-94.
18. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:235-52.
19. Lockshin MD, Cohn E, Aslam A, Buyon JP, Salmon JE. Reply: To PMID 23044629. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1129-30.
20. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res.* 2009;123:482-7.
21. Clowse ME, 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;38:1012-6.
22. Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd. Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 ;108:1531-9.
23. Abramowsky CR, Vegas ME, Swinehart G, Gyves MT. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1980;18;303:668-72.
24. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscarà M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojacono A, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A. 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;44:1832-5
25. Stirnemann J, Fain O, Lachassinne E, Levet R, Carbillon L, Kettaneh A, Arousseau MH, Uzan M, Thomas M. [Neonatal cutaneous lupus. Necessary interdisciplinary collaboration]. *Presse Med.* 2002;21;31:1407-9.
26. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med.* 1994; 1;120:544-51.
27. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2335-45.
28. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, Salmon JE, Buyon JP. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1827-30.
29. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1990 1;112:682-98.
30. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:127;1-6.