

Gebelikte Sık Karşılaşılan Otoimmün Hastalıklar ve Ebelik Yaklaşımı Common Autoimmun Disease During Pregnancy and Midwifery Approach

Saadet YAZICI¹ Emine KINIK²

ÖZ

Sistemik otoimmün hastalıklar üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülmektedir. Otoimmün hastalıklar vücudun kendi hücrelerine karşı anormal immünolojik reaksiyon ile karakterize, doku ve organlarda iltihaplanma ve hasar ile sonuçlanan hastalıklardır. Gebelikte annenin immün sistemi, fetüsün immün sistemine uyum cevabı verecek şekilde değişir. Gebelik nedeni ile bazı otoimmün hastalıklar (SLE, RA vb.) alevlenirken bazıları ise hiçbir alevlenici ya da ilerleyici etki göstermemektedir. Ancak otoimmün hastalıkların tedavisi gebelik sürecinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Otoimmün hastalığa sahip kadınlarda, hastalık sebebi ile meydana gelebilecek fizyolojik değişimler ve komplikasyonlar açısından hastalığın uygun değerlendirilmesi ve yönetimi kritik öneme sahiptir. Bu nedenle sağlık bakım profesyonelleri otoimmün hastalıkların gebelikte yönetimi ve gebeliğe olan etkileri hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ebelik Yaklaşımı; gebelik, otoimmün hastalık

ABSTRACT

Systemic autoimmune diseases are relatively common in women of childbearing age. Autoimmune diseases are characterized by an abnormal immunologic reaction against one's own cells, tissues, and organs, resulting in inflammation and damage. During pregnancy, the immune system changes in response to accommodation of the fetal immune system. Because of pregnancy, some autoimmune disorders (e.g., rheumatoid arthritis, systematic lupus erythematosus) improve during pregnancy. For others, pregnancy has no effect on the progress of the disorder but the disorder or treatment can have adverse effects on the course of pregnancy. The awareness of pregnancy-related physiologic changes and complications is critical for the appropriate assessment and management of pregnant patients with systemic autoimmune diseases. Therefore, health care professionals should be informed about the management of autoimmune diseases during pregnancy and their effects on pregnancy.

Keywords: Midwifery approach; pregnancy; autoimmune disease

Geliş Tarihi/Received:26-11-2019 / **Kabul Tarihi/Accepted:**13-02-2020/ **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available OnlineDate:**28-02-2020

¹Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, e-mail:saadet.yazici@sbu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6348-0695

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, e-mail: aminemelek93@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5701-4046>

Sorumlu yazar/Correspondence:Emine Kinik, e-mail: aminemelek93@hotmail.com

Cite this article as: Yazıcı S, Kinik E. Common autoimmune disease during pregnancy and midwifery approach. *J Health Pro Res* 2020; 2(1):30-36

Giriş

Birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalık, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. Özellikle üreme çağında olan kadınlarda prevalansı artmaktadır (1). Otoimmün hastalıklardan olan sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), sjörgen sendromu, antifosfolipit antikor sendromu gibi hastalıklar anormal immünolojik yanıt ile karakterizedir. Anormal immün yanıt, immün sistem hücrelerinin normal vücut hücrelerine saldırmasıdır. Kronik hastalık olarak adlandırılan bu hastalık türleri üreme çağındaki kadınlarda daha çok görülmektedir. Otoimmün hastalıklar genellikle immünsüpresifler, antiinflamatuvar ilaçlar ya da hastalığı modifiye edici ilaçlar ile tedavi edilmektedir (2). Gebelikte, TNF-alfa siklo-oksijenazı kontrol ederek blastosit implantasyonunu, endometrial geçirgenliği ve desisualizasyonu etkiler ve bu süreç doğuma kadar devam eder. Anormal olarak TNF-alfa ve diğer sitokinlerin yüksek düzeyde olması, preterm eylem, intra uterin gelişim geriliği, erken ve açıklanamayan abortuslar ve kaçırılmış düşükler gibi gebelik komplikasyonlarına neden olmaktadır (3). Gebelikte annenin immün sistemi, fetüsün immün sistemine uyum sağlayacak şekilde değişir. Gebelik nedeni ile bazı otoimmün hastalıklar (RA, SLE vb.) agreve olurken bazıları hiçbir alevlenici ya da ilerleyici etki göstermez. Ancak hastalık ve tedavisi gebelik sürecinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (4). Bu nedenle sağlık bakım profesyonelleri otoimmün hastalıkların gebelikte yönetimi ve gebeliğe olan etkileri hakkında bilgi sahibi olmalıdır (5).

Sistemik Lupus Eritematozus ve Gebelik

Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik multisistem otoimmün bir hastalıktır (6). SLE vücuttaki tüm organ ve sistemleri etkileyen bir multisistem doku hastalığıdır. Prevalansı her 100 000 kişide 20-70 vaka arasında değişmektedir. Bu vaka sayısı etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika'da yaşayan Asya ve Afrika ırklarında, Avrupa ırkına göre 2 ile 3 kat daha fazla oranda SLE görülmektedir. SLE erkeklere oranla kadınlarda 9 kat daha fazla görülmektedir. En çok 20-39 yaş arası kadınları etkilemektedir (7). SLE hastalığının genellikle gebeliğin her devresinde ve doğum sonu döneminde de şiddetlenebileceği belirtilmiştir. Hastalık tipik olarak deri, eklem semptomlarında ve

hematolojik semptomlarda artışa neden olmaktadır. Hamilelikten önce ve son altı ay içerisinde veya aktif lupus nefritinde alevlenme öyküsü varsa, hastalık geçmişte aktif olarak kaldıysa ya da ilaç kullanımı kesilirse şiddetlenmede artışlar meydana gelmektedir (8). SLE'nin tanısı klinik ve laboratuvar incelemelerinin kombinasyonu ile konmaktadır. Amerikan Romatoloji Birliği SLE tanısı için 11 kriter geliştirmiştir. Bu kriterlerden 4 ve daha fazlasını taşıyan kişiler SLE tanısı almaktadır (Tablo-1). Khan ve arkadaşlarının, 2006-2016 yılları arasında yapmış olduğu 10 yıllık bir çalışmada, aktif hastalık döneminde olan gebelerde alevlenme önemli ölçüde yüksek bulunmuş olup, hastalığın aktivitesi fetal ölümü etkilemediği belirtilmiştir. Çalışma sonunda maternal ölümleri önlemek için multidisipliner yaklaşımın önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (9). Chen ve arkadaşlarının, SLE'nin inaktif olduğu dönemde gebeliğini planlayarak gebe kalan kadınlarda antifosfolipit otoantikor (APOs) belirleyicileri ve maternal, fetal sonuçların araştırıldığı bir başka çalışmada ise, gebeliği planlı olan kadınların gebelik sonuçları incelenmiş ve daha düşük oranda fetal kayıp, elverişli düzeyde preterm eylem, daha düşük oranda ciddi SLE alevlenmesi olduğu sonucuna varılmıştır (10). Sağlıklı gebeler ve SLE'li gebelerin seks steroid hormonları karşılaştırıldığı da farklılıklar saptanmıştır. Prospektif çalışmalarda SLE hastası gebe kadınlarda 2. ve 3. trimesterde estradiol ve progesteron hormon düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (11). Seks hormonlarındaki üretim uyumsuzluğu plasental yetersizliğe neden olarak son iki trimesterde fetal kayıp riskini artırmaktadır (12). Yapılan prospektif çalışmalara göre SLE'li gebelerin 2/3'ünde SLE'nin alevlendiği belirtilmiştir. Ancak son yıllarda SLE'li hastalarda gebelik sonuçları daha iyi yönde seyretmektedir (13). Son yıllarda özellikle 4-6 ay remisyonu takiben oluşan gebelikler için olumlu sonuçlar bildirilmektedir (14, 15). Morbidite ve mortalite olasılığını azaltmak için SLE'li kadınlarda gebeliğin planlı olması ve hastalığın remisyon sürecinde gebelik düşünülmesi önemlidir. Sağlık bakım profesyonelleri SLE'li hastaları saptayarak gebelik düşünenlere konu ile ilgili danışmanlık yapmalıdırlar.

Talo-1. SLE Tanısı: Amerikan Romatoloji Birliği Tanı Kriterleri

Teşhis aşağıdaki özelliklerin eş zamanlı veya birbirini takip eden aşağıdaki özelliklerden dördünün bir arada olmasını gerektirmektedir:

- Yüzde kelebek biçiminde döküntü,
- Disk şeklinde lupus,
- Işığa duyarlı cilt döküntüleri,
- Oral ve nazofarengeal ülserasyon,
- Artrit: aşındırıcı olmayan, iki veya daha fazla periferik eklem göçü,
- Serozit: Akciğer ya da kalp zarı iltihabı,
- Renal problemler: proteinüri>500 mg/gün ya da hücresel döküm,
- Nörolojik problem: psikoz ya da konvülsiyon,
- Hematolojik problem hemolitik anemi, lökopeni ($<4 \times 10^9/L$), lenfopeni ($<1.5 \times 10^9/L$),
- Anti-DNA, antinükleer antikordlarda (ANAs) anormal titre

Revised American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus (1982 and 1997)

Antifosfolipid Sendrom ve Gebelik

Antifosfolipit sendromu, venöz ve arteriyel tromboz ve tekrarlayan erken düşük, fetal ölüm, erken preeklampsi ve plasental yetmezliği içeren istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkili otoimmün bir hastalıktır (16). Antifosfolipit sendromun obstetrik mekanizmasının altında yatan asıl neden günümüzde hala belirsizdir. Arteriyel ve venöz tromboz olarak ortaya çıkan protrombofilik durum ile ilişkili vasküler antifosfolipit sendromu yaygındır. Tekrarlayan tromboz vasküler antifosfolipid antikor sendromundaki (APS) belirtilerin ana nedeni olmasına rağmen gebelik morbiditesine katkıda bulunan nedenler halen tartışmalıdır. Son yapılan çalışmalarda plasentadaki iskemik villus alanları antifosfolipid antikor (aPL) pozitif kadınlar ile düşük yapan kadınlarda aynı şekilde gözlemlenmiştir. Yani plasental iskemi obstetrik antifosfolipid sendromuna spesifik değildir. Bununla birlikte, gebelikte morbidite nedeninin aPL nedenli plasental enfarktüsün bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17). Vasküler sorunlar anneden fetüse geçen oksijen düzeyinde değişikliğe sebep olmakta ve bunun

sonucunda büyüme geriliği veya düşük meydana gelmektedir. Bu nedenle plasental trombozu önlemek için antikoagülan heparin ve antiplatelet aspirin ilaç kombinasyonu kullanılmaktadır. Hastaların çoğunda etkili olmasına rağmen, APS pozitif hastalar ve hayvan plasentalarının histopatolojik incelemesinden elde edilen kanıtlar, heparin ve düşük doz aspirinin terapötik etkilerini pıhtı inhibisyonundan bağımsız olarak gerçekleştirdiğini göstermektedir (18). Trombotik ve obstetrik APS hastalığı ile ilgili son tedavi standartları büyük ölçüde antitrombotik tedavi üzerine temellenmiştir (19). Aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin tedavide kullanılması canlı doğum oranını %70'in üzerine taşımıştır. Diğer ajanların inceleme çalışmalarının gebelik sonuçlarını iyileştirmedeki sonuçları uluslararası komiteler tarafından da kabul edilmiştir (20). Literatürde immünomodülatör hidroksiklorokin sadece APS'deki tromboz riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda aPL ve APS gebe kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir (21). Randomize kontrollü çalışmaların yakın gelecekte umut verici sonuçlar sağlayacağı düşünülmektedir (22).

Romatoid Artrit ve Gebelik

Romatoid artrit (RA), sistemik, immün yanıt sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı her 2000 gebelikte birdir. En sık görüldüğü yaş aralığı 35-40'dır (23). Gebelik genellikle RA belirtilerini pozitif bir şekilde etkiler: Hastaların dörtte üçü gebelik sırasında ilaç kullanımı olmasa bile remisyona girer (24). Genellikle RA hastalarının %40'ında postpartum dönemde alevlenme olmaktadır (25). Gebeliğin ilk trimesterinden itibaren RA belirtileri düzelmektedir (26). Genellikle kadın anti-Ro + ya da antifosfolipit antikor + olmadıkça gebelikte istenmeyen fetal etki oluşmaz. Gebelikte %5-%10 oranında istenmeyen fetal etki görülmektedir (27). Preterm eylem riski RA kadınlarda artmaktadır. Chambers ve arkadaşları tarafından 1999-2009 yılları arasında prospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada lenflinomide kullanan RA gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırılmış, iki grup arasında fetal defektler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca RA gebelerde preterm eylem dörtte bir oranında görülürken, sağlıklı gebelerde bu oranın onda bir olarak görüldüğü saptanmıştır (28). Verilerden elde

edilen sonuçlar, RA'in aktivitesinin gebelikte azalmakta olduğu sonucunu desteklemektedir. Ancak gebeliğin hastalığın aktivitesini nasıl baskıladığı, bilinmemekle beraber anahtar düzenleyicinin T hücreleri olduğu düşünülmektedir. RA aktivitesi kısmen tümör nekroz faktörü TNF α ve IFN- γ ' yi kötü işleyen T hücreleri tarafından tahrik edilmektedir (29, 30). Gebelik döneminde ve özellikle ikinci trimesterde T hücreleri her ikisinde de artarak baskılayıcı aktiviteye neden olmaktadır (31).

Otoimmün Tiroid Hastalığı ve Gebelik

Otoimmün tiroidi dünyada en yaygın görülen otoimmün hastalıktır. Üreme çağındaki kadınlarda prevalansı %5-%20 arasındadır. Kronik otoimmün tiroid rahatsızlığı kadınlarda diğer otoimmün hastalıklardan daha yaygın olarak görülmektedir. Özellikle tipl diyabetin görülme sıklığını bile alt sıralarda bırakmaktadır. Amerika'da beyaz kadınlardaki görülme sıklığı siyahi kadınlara göre daha fazladır. Klasik klinik tablo, yutmada serbestçe hareket eden sert, lastik kıvamlı bir guatrın varlığı ile karakterizedir. Hastaların %20-%30 unda guatr görülmeyebilir ve asemptomatik olabilir. Guatrın varlığı rutin fizik muayene, boyun usg, ya da hastanın ve aile üyelerinin fark etmesi ile tespit edilebilmektedir (32). Üreme çağındaki kadınlarda tiroid tanısının önemi, gebelikte ve doğum sonrası dönemde ortaya çıkan potansiyel sonuçlarla ilgilidir. Kronik tiroidi tanısı olan kadınlarda tiroid bezi fonksiyonları gebeliğin erken dönemlerinde değerlendirilmelidir. Çünkü tiroidi olan gebeler, düşük, prematürite ve makat prezentasyon (bazı çalışmalara göre) riski altındadırlar (33). Bu risklerle ilgili birçok tartışma son iki klinik çalışmaya dayandırılmaktadır. Bu klinik çalışmalara göre levothyroxine tedavisi TPOAb pozitif kadınlarda düşük ve prematür doğumu önemli ölçüde azaltmaktadır (34, 35). Negro ve arkadaşlarının anti-TPOAb pozitif 115 gönüllü kadınla yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada, levothyroxine tedavisi önemli ölçüde düşük (13.8% karşı 3.4%) ve prematür eylemi (22.4% karşı 7.0%) azaltmıştır (36). Nazarpour ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise birinci çalışmadaki protokol aynen uygulanmıştır. 131 gönüllü kadınla yapılmış randomize kontrollü çalışmada, levothyroxine tedavisi prematür eylemi ilk çalışma ile benzer düzeyde (23.7% karşı 7.1%) azaltırken, düşüklük üzerine anlamlı bir yarar

(3.6% karşı 3.4%) sağlamamıştır (37). Çalışmaların her ikisinde de sınırlamalar olsa da çalışmalardaki bulgular, TPOAb pozitifliği ile ilişkili olumsuz sonuçların gerçekten de tiroid fonksiyonundaki değişikliklerden etkilendiğini göstermektedir; Bununla birlikte, TPOAb pozitif olan kadınlarda levotiroksin tedavisinin etkilerini araştıran devam eden iki randomize kontrollü çalışmanın verileri, yani TABLET denemesi 78'de henüz bildirilmemiştir (38). Tiroid otoimmünitesinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilgili mekanizması hala açık değildir. Korevaar ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı klinik bir çalışmada TPOAb pozitifliğinin hCG hormonunun etkisini zayıflattığı ve bu nedenle preterm eyleme neden olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışma sonunda TPOAb pozitif kadınlarda, TPOAb negatif kadınlardan daha farklı bir tedavi yaklaşımı uygulanması önerilmiştir (39).

Gebelikte Otoimmün Hastalıkların Yönetimi

Sistemik otoimmün hastalıklar maternal ve fetal riskler açısından gebelikte yakın takibi gerektiren hastalıklardır. Gebelik döneminde potansiyel olarak teratojenik olan ilaçların kullanımı bırakılmalı ya da ilaç kullanımı gerekli ise daha güvenilir bir seçeneğe başvurulmalıdır. Gebelik en az üç ay ertelenmeli ve hastalığın aktivitesi bu devrede değerlendirilmelidir (40). Bu hastalarda gebelik döneminde ilaç kullanımında son derece tedbirli olunmalı ve multisipliner bir yaklaşım içerisinde gebeye tedavi ve bakım verilmelidir. İlaç kullanımına alevlenme dönemlerinde başvurulmalıdır. FDA'nın önerisine göre SLE hastası gebelerde hydroxychloroquine (HCQ) hastalığın alevlenmesinde kullanılabilir güvenli bir seçenektir. En son yapılmış kohort çalışmalarındaki veriler HCQ'nin gebelikte kullanımının gebelik kayıpları, preterm eylem ve lupus alevlenme oranlarını azalttığını ortaya koymaktadır (41, 42). RA tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar, hastalığın daha iyi kontrol altına alınmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, RA ilaçlarının hamileliğin erken dönemlerinde kesilmesi hastalığın aktifleşmesine sebep olmaktadır. FDA'nın kategorisine göre azathioprine D kategorisinde yer almaktadır. Gebelikte azathioprine kullanımının güvenilir olduğunu destekleyen birçok referans çalışma mevcuttur. Prednisolon ise ilk trimesterde 15 mg'dan düşük ya da eşit olacak şekilde hastaya uygulanmalıdır (43, 44). Otoimmün hastalığın mevcut olduğu gebelerde

gebeliğin 16-34 haftalarında fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. 20. haftada uterin arter incelemesi için doppler yapılmalı, eğer yüksek riskli bir gebe ise işlem 24. haftada tekrarlanmalıdır (45). Bu gebelerde hastalığın aktivitesi klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile takip edilmelidir. Takip ve değerlendirme interdisipliner olarak yapılmalıdır (46).

Otoimmün Hastalıklarda Ebelik Yaklaşımı

Otoimmün hastalıklar gebelikte, preeklamsi, preterm eylem, gebeliğin kaybı, sezaryen doğum, düşük gestasyonel yaş gibi birçok ciddi gebelik sonuçlarına neden olan bir durumdur. Bu riskler, hastalığın yakın takibini gerektirdiğinden ebeler de hastalık yönetiminde birtakım sorumluluklar düşmektedir. Bu gebeler antenatal dönemde erken tespit edilmeli ve multidisipliner bir yaklaşım ile bakım ve danışmanlık hizmeti verilmelidir. Gebelikte otoimmün hastalığın risk derecesi değerlendirilmeli ve gebeye haftalık antenatal izlem önerilmelidir. Otoimmün hastalıklarda hastalığın seyri açısından laboratuvar bulguları ciddi önem taşır. Ebeler laboratuvar bulgularını takip etmeli yüksek riskli durumları bildirmeli ve gebeyi gerektiğinde sevk etmelidir. Otoimmün hastalıklarda immün sistem hasar gördüğünden dolayı gebelere bol proteinli ve kalorili diyet önerilmelidir. Preeklamsi ve venöz tromboz riski taşıyan gebelere uygun diyet ve egzersiz önerilmelidir. Gebenin yaşadığı çevredeki riskli durumlar belirlenerek, korunma konusunda gebeye ve ailesine danışmanlık verilmelidir. Eğer gebede hastalık nedeni ile stres ve anksiyete mevcutsa gebeye psikolojik danışmanlık alması önerilmelidir (46, 47, 48, 49).

Sonuç ve Öneriler

Son on yılda, otoimmün hastalıklardaki yaklaşım gelişme göstermiş olup otoimmün hastalığa sahip olan gebelerin büyük çoğunluğu için iyi gebelik sonuçları elde edilmiştir. Maternal-fetal komplikasyonları azaltmak için otoimmün hastalığı bulunan gebelerin reproduktif planlamalarını ebe ve jinekolog eşliğinde yapması önem taşımaktadır. Eğer gebelik düşünülyorsa uygun zamanın belirlenebilmesi için ebeler prekonsepsiyonel danışmanlık vermelidirler. Prekonsepsiyonel danışmanlık gebeliğin güvenli bir şekilde sürdürülmesi, teratojenik ilaçların yerine güvenli olanlarının seçimi ve hastalık

alevlenmelerinin önlenmesi açısından önemlidir. Obstetrik komplikasyonların ve/veya maternal hastalık alevlenmelerinin başlangıcını belirlemek ve yönetmek için yakın bir multidisipliner izlem gereklidir.

Kaynakça

1. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, and et al. proceedings from the american collage of rheumatology reproductive health summit: the management of fertility, pregnancy and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res* 2015;67(3), 313-325.
2. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*, 2015;6(12), 3314-3323.
3. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, and et al. Risk of Preterm Delivery and Small-for Gestational Age Births in Women with Autoimmune Disease Using Biologics Before or During Pregnancy: A Population Based Cohort Study. *Ann Rheum Dis*, 2018;0, 1-6.
4. King TL, Brucker MC, Osborne K, Jevitt CM, eds. Varney's Midwifery. USA: Jones & Barlett Learning; 2019.
5. Bhide A, Arulkumaran S, Damania KR, Daftary SN, eds. Aria's Practical Guide to High Risk Pregnancy & Delivery. India: Elsevier; 2015.
6. Naseri EP, Surita FG, Borovac-Pinheiro A, Santos M, Appenzeller S, Costallat LT. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Single-Center Observational Study of 69 Pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018;40, 587-597.
7. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic Lupus Erythematosus: Strategies to Improve Pregnancy Outcomes. *Int J Womens Health*, 2016;8, 265-272.
8. Megan EB, Clowse MD. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007; 33(2), 237.
9. Khan A, Thomas M, Devi S. Pregnancy Complicated by Systemic Lupus Erythematosus and It's Outcome Over 10 Years. *J Obstet Gynecol*, 2018; 38(4), 476-481.

10. Chen D, Lao M, Zhang J, Zhan Y, Li W, Cai X, and et al. Fetal and Maternal Outcomes of Planned Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Multicenter Study. *J Immunol Res*, 2018.
11. Doria A, Ghirardello A, Laccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E, and et al. Pregnancy Cytokines, and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2004;51(6), 989-995.
12. Ostensen M, Förger F. How Safe are Anti-Rheumatic Drugs During Pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*, 2013;13(3), 470-475.
13. Zhao C, Zhao J, Huang Y, et al: New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol*, 2013;32(6), 815.
14. Derksen RH, Bruinse HW, de Groot PG, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994; 3(3), 149-155.
15. Ambrosio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and Pregnancy- 15 years of experience in tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010;38(2-3), 77-81.
16. Norwitz ER, Zelop CM, Miller DA, Keefe DL, eds. Evidence-Based Obstetrics and Gynecology. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2019.
17. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the Placenta of Women with Antiphospholipid Antibodies: A Systematic Review of the Literature. *Autoimmun Rev*, 2015;14(5), 446-471.
18. Chighizola CB, Shoenfeld Y, Meroni PL. Therapy for Antiphospholipid Miscarriages: Throwing the Baby out with the Bathwater? *Am J Reprod Immunol*, 2017;79(3).
19. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Hualde J, Shoenfeld Y, de Ramon E, and et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2015;74(6), 1011-1018.
20. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, and et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Autoimmun Rev*, 2014; 13(6), 685-696.
21. Sciascia S, Hunt BJ, Garcia ET, Lliso G, Khamashata MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;214(2), 273.
22. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(07), 780-788.
23. Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Protocols for High-Risk Pregnancies. West Sussex: Wiley Blackwell; 2015.
24. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis & Rheumatology*, 1999; 42(6), 1219-1227.
25. De Man YA, Dolhain RJ, Fleur E, Geijn, VD, Willemsen SP, Hazes JM. Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study. *Arthritis & Rheumatism*, 2008;59(9), 1241-1248.
26. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol*, 2010;39(2), 99-108.
27. Collins S, Aralkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L. Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology. UK: Oxford University Press: 2013.
28. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, and et al. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Leflunomide During Pregnancy. *Arthritis Rheum*, 2010;62(5), 1494-1503.
29. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, and et al. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF α Therapy. *J Exp Med*, 2004;200(3), 277-285.
30. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*, 2008;8, 523-532.
31. Förger F, Marcoli N, Gadola S, Möller B, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25^h regulatory T cells in

- patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008;67, 984-990.
32. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, and et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM*, 1996;89(6), 429-436.
 33. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, and et al. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment? *Thyroid*. 2013;23(8).
 34. Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13, 610-622.
 35. Van den Boogard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Van der Post JA, Goddijn M, and et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2011;17(5), 615-619.
 36. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(7), 2587-2591.
 37. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*, 2015;13(7), 387-396.
 38. ISRCTNregistry Thyroid AntiBodies and LEvoThyroxine study (TABLET) trial registration. ISRCTNregistry <http://www.isrctn.com/ISRCTN1594878> 5, 2017.
 39. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, and et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population- Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102(1), 69-77.
 40. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, and et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*, 2006;8(3), 209.
 41. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, and et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*, 2015;24(13), 1384-1391.
 42. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR and et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001;10(6), 401-404.
 43. Akıncı AÇ, Çetin FC. Gebelikte Romatoid Artrit ve Yönetimi. *HSP*, 2017;4(3), 244-251.
 44. Briggs GG, Freeman RK, eds. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. China: Wolters Kluwer; 2015.
 45. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, and et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008;178(6), 701-711.
 46. Ostensen M, Çetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015;29(5), 658-670.
 47. Aydemir H, Hazar HU. Düşük Riskli, Riskli, Yüksek Riskli Gebelik ve Ebenin Rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2014;3(2).
 48. Özkaraman A, Özer S, Alparslan GB. Romatoid artritli bir vakanın hemşirelik bakımında Roy adaptasyon modelinin kullanımı. *Gümüşhane Üni, Sağ Bil Derg*, 2012;1(3).
 49. Nugent, PM, Green, JS, Pelikan, PK, Saul MH, eds. *Mosby's Comprehensive Review of Nursing for the NCLEX-RN EXAMINATION*. St. Louis, Missouri; Elsevier/Mosby, 2012.