

Ishod trudnoće u bolesnica sa sistemskim eritemskim lupusom

Grizelj, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:393015>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Ana Grizelj

**ISHOD TRUDNOĆE U BOLESNICA SA
SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Ana Grizelj

**ISHOD TRUDNOĆE U BOLESNICA SA
SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima 25 listova i 7 tablica.

ZAHVALE

Veliko hvala prof. dr. sc. Milas-Ahić, dr. med. na prihvaćanju mentorstva, stručnom vođenju i velikom srcu koje je pokazala prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem mami, tati, bratu i cijeloj obitelji koji su me svojom ljubavlju i podrškom pratili cijeli život.

*Hvala svim mojim prijateljima, naučili ste me puno toga i motivirali kada je bilo najteže.
Uljepšavate svaki dan.*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Planiranje trudnoće	1
1.2. Važnost praćenja protutijela u trudnoći	2
1.3. Trudnoća sa sistemskim eritemskim lupusom	2
1.3.1. Kontrola trudnice tijekom trudnoće	2
1.3.2. Utjecaj trudnoće na SLE i majku	3
1.3.3. Utjecaj SLE-a na fetus	3
1.3.4. Neonatalni lupus	4
1.4. Lupusni nefritis u trudnoći	4
1.5. SLE + antifosfolipidni sindrom u trudnoći	5
1.6. Terapija SLE-a u trudnoći	6
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA	15
5.1. Ograničenja studije	17
6. ZAKLJUČAK	18
7. SAŽETAK	19
8. SUMMARY	20
9. LITERATURA	21
10. ŽIVOTOPIS	25

POPIS KRATICA

SLE	sistemski eritemski lupus (engl. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
IUGR	intrauterino zaostajanje u rastu (engl. <i>intrauterine growth restriction</i>)
AV blok	atrioventrikularni blok
APS	antifosfolipidni sindrom (engl. <i>antiphospholipid syndrome</i>)
NSAID	nesteroidni protuupalni lijek (engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>)
ANA	antinuklearno protutijelo (engl. <i>antinuclear antibody</i>)
ENA	ekstraktabilni nuklearni antigen (engl. <i>extractable nuclear antigen</i>)
anti-ds DNA	protutijela na dvostruku uzvojnici DNA (engl. <i>anti-double stranded DNA</i>)
anti-Sm	anti-Smithovo protutijelo
aCL	antikardiolipinska protutijela
LAC	lupus antikoagulant
anti-β2GPI	anti-beta2-glikoprotein 1 protutijela

POPIS TABLICA

Tablica 1. Dob ispitanica pri dijagnozi SLE-a, dob ispitanica u trudnoći i vrijeme od postavljanja dijagnoze do trudnoće	10
Tablica 2. Ishodi trudnoće kod ispitanica sa SLE-om	10
Tablica 3. Povezanost rizičnih čimbenika i ishoda trudnoće kod ispitanica sa SLE-om.....	11
Tablica 4. Povezanost primjene lijekova s ishodom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om.....	11
Tablica 5. Povezanost pozitivnih protutijela i sniženog komplementa s ishodom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om	12
Tablica 6. Usporedba pozitivnosti protutijela prije i tijekom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om	13
Tablica 7. Usporedba vrijednosti komplementa C3 i C4 prije i za vrijeme trudnoće kod ispitanica sa SLE-om	14

1. UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE) autoimuna je bolest vezivnog tkiva obilježena stvaranjem imunokompleksa i brojnih protutijela koja uzrokuju oštećenje različitih organa i organskih sustava. Klinička slika raznolika je sa širokom lepezom simptoma, a tipični klinički tijek odlikuju izmjenične faze egzacerbacije i remisije (1). Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) prihvatilo je 1997. godine revidirane klasifikacijske kriterije za SLE u svrhu opisa kliničkih značajki bolesti kod prethodno dijagnosticiranih bolesnika. Ti kriteriji tek su u drugome redu proglašeni kao pomoćni alat u samoj dijagnostici bolesti i koriste se u tu svrhu do danas, s napomenom da imaju specifičnost 96 %, a osjetljivost 83 %. Za klasifikaciju potrebno je da bolesnik kumulativno ispuni 4 od 11 najčešćih očitovanja bolesti: leptirasti eritem, diskoidni eritem, fotosenzitivnost, oralne ulceracije, neerozivni artritis, pleuritis/perikarditis, renalni poremećaj, neurološki poremećaj, hematološki poremećaj, imunološki poremećaj i/ili pozitivna antinuklearna protutijela (2-4).

SLE najčešće pogađa žene i to između 20 i 39 godina. Na području istočne Hrvatske utvrđen je omjer oboljelih žena i muškaraca koji iznosi 8 : 1, a taj podatak odgovara trendovima europskih zemalja. Upravo zbog visoke stope zahvaćenosti žena reproduktivne dobi, pitanje reprodukcije i ishodi trudnoće najviše zabrinjavaju kliničare koji dolaze u kontakt s tim pacijenticama (5, 6).

1.1. Planiranje trudnoće

Fertilnost žena sa SLE-om nije dokazano smanjena u odnosu na žene iz opće populacije, iako negativni utjecaj mogu imati visoka aktivnost bolesti i korištenje imunosupresivnih lijekova poput ciklofosfamida. Kako bi se spriječilo moguće preuranjeno otkazivanje jajnika i time smanjenje fertilnosti kod primjene ciklofosfamida, preporučuje se neposredni ili istovremeni početak primjene analoga gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (7).

Mlade žene kojima je dijagnosticiran SLE i odlučile su se za trudnoću, liječnik bi odmah trebao savjetovati o mogućim komplikacijama. Glavni pokazatelji koji se razmatraju pri procjeni rizika trudnoće su: aktivnost bolesti, postojanje lupusnog nefritisa, serološki profil, prethodni negativni ishodi trudnoće, prethodne vaskularne tromboze, postojanje antifosfolipidnog sindroma, dob, hipertenzija i opći rizični čimbenici. Aktivna bolest ili egzacerbacija SLE-a tijekom trudnoće

povećava mogućnost razvoja preeklampsije te prijevremenog poroda ili gubitka ploda. Stoga se svim ženama koje planiraju trudnoću preporučuje odgađanje trudnoće dok bolest ne bude pod kontrolom barem šest mjeseci. Veliki rizik i za majku i za plod predstavlja aktivni lupusni nefritis te se nastoji postići remisija u vidu rezolucije abnormalnog sedimenta urina, normalizacije C3 komponente komplementa i postizanje proteinurije < 1 g dnevno (8, 9).

1.2. Važnost praćenja protutijela u trudnoći

Trudnica s aktivnim SLE-om imat će povišene razine anti-dsDNA protutijela u serumu i snižene razine C3 i C4 komplementa. Praćenjem tih vrijednosti tijekom trudnoće, može se vidjeti ima li trudnoća uredan tijek ili ima povećani rizik za negativni ishod. Iako anti-dsDNA protutijela prolaze posteljicu, ona nemaju izravan patološki učinak na fetus. Istraživanja su pokazala da je iznimno važno pratiti razine anti SS-A/Ro i anti SS-B/La protutijela koja prolaze posteljicu i predisponiraju razvoj neonatalnog lupusa. Prenatalno izlaganje povišenim razinama tih protutijela najčešće se očituje u kliničkoj slici kao kongenitalni srčani blok ili kožne lupusne lezije (10, 11). Pozitivna antifosfolipidna protutijela uz SLE predstavljaju zasebnu tematiku (vidi odlomak 1.5.)

1.3. Trudnoća sa sistemskim eritemskim lupusom

1.3.1. Kontrola trudnice tijekom trudnoće

Skrb o trudnicama sa SLE-om zahtjeva blisku suradnju reumatologa i ginekologa koji će pri prvom pregledu u trudnoći procijeniti njezinu rizičnost. Na prvome pregledu preporučuje se napraviti potpuni sistematski pregled s mjerenjem krvnog tlaka, kompletnu krvnu sliku, procjenu renalne funkcije, jetrene probe, odrediti anti SS-A/Ro i anti SS-B/La protutijela, antifosfolipidna protutijela te odrediti razinu komplementa i anti-dsDNA koji će ukazati na aktivnost bolesti. Najčešće se preporučuje pregled kod reumatologa barem jednom u svakome tromjesečju. Pregled kod ginekologa odvija se svaka 4 tjedna između 16. i 28. tjedna, svaka 2 tjedna između 28. i 34. tjedna te jednom tjedno nakon napunjena 34. tjedna trudnoće. Ovisno o utvrđenom riziku trudnoće, kliničar određuje koliko su često potrebne kontrole i s kojim laboratorijskim nalazima (10, 12). Ultrazvučni pregledi iznimno su bitni u nadzoru stanja fetusa, a posebice u posljednjem tromjesečju kada dobivene biometričke i dopplerske vrijednosti pomažu u odlučivanju o vremenu poroda i time se smanjuje perinatalna smrtnost (8).

1.3.2. Utjecaj trudnoće na SLE i majku

Utječe li trudnoća na aktivnost SLE pitanje je oko kojeg se desetljećima provode studije, a dobivaju suprotstavljeni rezultati. Fiziološke promjene u trudnoći poput anemije, blage trombocitopenije i artralgija mogu imitirati simptome SLE-a. Time se otežava procjena je li došlo do egzacerbacije bolesti ili ne. Danas se generalno uzima da trudnoća može dovesti do egzacerbacije bolesti, ali najčešće u vidu blaže kožne ili zglobne reakcije i promjene u serološkim nalazima. Vjerojatnost za egzacerbacijom veća je kod trudnica koje su imale aktivnu bolest unutar 6 mjeseci od začeća, kod trudnica koje imaju povijest lupusnog nefritisa i kod trudnica koje su prestale koristiti hidroksiklorokin tijekom trudnoće (12).

Trudnice sa SLE-om imaju veći rizik komplikacija u trudnoći u odnosu na zdrave žene. Istraživanja su pokazala da one imaju veću učestalost tromboze, infekcije, prijevremenog poroda, preeklampsije i smrti. Ipak treba naglasiti da i bolesnice sa SLE-om koje nisu trudne pokazuju veću sklonost medicinskim komplikacijama nego zdravi pojedinci. Dokazani i najveći problem predstavlja preeklampsija koja je 3 do 5 puta učestalija nego kod zdravih trudnica, a patofiziologija se objašnjava prokoagulacijskim učinkom antifosfolipidnih protutijela (6, 13).

1.3.3. Utjecaj SLE-a na fetus

Negativni ishodi trudnoće učestali su kod trudnica sa SLE-om, a pod tim pojmom podrazumijeva se pobačaj, mrtvorodenost, nedonesenost (gestacijska dob < 37 tjedana) i intrauterino zaostajanje u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*, IUGR). Stopa smrtnosti fetusa, što uključuje pobačaj i mrtvorodenost, kreće se u širokom rasponu između 4 % i 43 %. Povećan rizik gubitka fetusa nalazimo kod trudnica s aktivnim lupusnim nefritisom, kod trudnica s hiperkoagulabilnošću koja može dovesti do infarkta posteljice, kod ograničenog protoka krvi kroz posteljicu i kod pozitivnih antifosfolipidnih protutijela kada smrt fetusa najčešće slijedi u drugom ili trećem tromjesečju (7, 12).

Osim povećane smrtnosti fetusa, povećana je stopa nedonesenosti (21 – 36 %) i IUGR (6 – 35 %) kod trudnica sa SLE-om. Prisutnost majčine hipertenzije, visokih doza kortikosteroida u terapiji, nefrotski sindrom i pozitivna antikardiolipinska protutijela samo su neki od prediktora moguće nedonesenosti i IUGR-a (7, 12).

1.3.4. Neonatalni lupus

Neonatalni lupus nastaje transplacentarnim prijenosom majčinih protutijela anti SS-A/Ro 52 kD, anti SS-A/Ro 60 kD i anti SS-B/La. Može se očitovati kongenitalnim srčanim blokom, kožnim lupusnim lezijama, trombocitopenijom ili jetrenom disfunkcijom. Simptomi kod novorođenčeta prolaze za 6 – 8 mjeseci kada majčina protutijela nestanu iz djetetovog organizma, osim kongenitalnog atrioventrikularnog (AV) srčanog bloka. Srčani blok trajno je stanje s visokom stopom mortaliteta i morbiditeta koje se pojavljuje u 2 % djece majki pozitivnih protutijela. Studije su pokazale najveću povezanost AV bloka i pozitivnih majčinih protutijela anti SS-A/Ro 52 kD. Mehanizam nastanka AV bloka objašnjen je vezanjem protutijela na provodno tkivo srca i inhibicijom srčane repolarizacije (7, 11, 14).

Trudnice koje imaju pozitivna anti SS-A/Ro i anti SS-B/La protutijela zahtijevaju posebnu skrb. Između 16. i 26. tjedna trudnoće preporučene su tjedne kontrole s fetalnom ehokardiografijom koja je odlična neinvazivna metoda praćenja srčane strukture, funkcije i ritma. Takve intenzivne kontrole provode se kod trudnica koje su u prethodnoj trudnoći imale dijete s kongenitalnim srčanim blokom jer imaju 16 % vjerojatnosti ponovne pojave u idućoj trudnoći. U preporukama zasad ostaje nejasno kolika je isplativost provoditi te pretrage na svim trudnicama s pozitivnim protutijelima (8, 15). U nalazima pretraga sve vrijednosti fetalnih otkucaja srca < 110 u minuti zabrinjavajuće su, a povećan je rizik razvoja hidropsa i smrti ako te vrijednosti padnu < 55 otkucaja u minuti (12).

Trudnicama u drugome tromjesečju daje se hidroklorokin jer su istraživanja pokazala da smanjuje rizik od razvoja kongenitalnog AV bloka fetusa, pogotovo kod majki koje su prethodno rodile dijete s istim stanjem (8). Djeca s AV blokom trebaju elektrostimulator srca do prve godine u 47 – 64 % slučajeva, a do 10. godine ih dobije 75 %. Ipak, perinatalna smrtnost iznosi i do 20 % (12).

1.4. Lupusni nefritis u trudnoći

Lupusni nefritis u anamnezi trudnice povećava rizik razvoja komplikacija, posebice hipertenzije u trudnoći i prijevremenog poroda. Kod aktivne bolesti, povećan je rizik od pobačaja koji može biti čak i do 60 % (16). Aktivni nefritis definira se razvojem nove proteinurije > 500 mg u 24 h ili povećanjem > 2000 mg u 24 h kod prethodno prisutne proteinurije i/ili prisutnošću abnormalnog

sedimenta urina i/ili prisutnošću glomerularne hematurije s povišenjem serumske razine ili bez povišenja serumske razine kreatinina (17). Stopa aktivnog lupusnog nefritisa tijekom trudnoće iznosi od 4 do 30 %, s time da su rijetke prvotne manifestacije bolesti tijekom trudnoće (18).

Prema histološkim karakteristikama lupusni nefritis podijeljen je u šest razreda. Najteži oblici bolesti su proliferativni razredi III i IV. Trudnice s tim razredima nefritisa imaju dokazan povećan negativni utjecaj na zdravlje i ishod trudnoće (17). Klinička slika nefritisa i preeklampsije može se preklapati, otežavajući dijagnozu. U oba slučaja postoji hipertenzija, proteinurija i trombocitopenija. Serološki testovi mogu pomoći u razlikovanju ta dva stanja jer će kod lupusnog nefritisa biti prisutan porast anti-dsDNA i sniženi komplement, dok kod preeklampsije najčešće nalazimo uredan nalaz (6).

Terapija lupusnog nefritisa u trudnoći ograničena je zbog teratogenosti imunosupresivnih lijekova koji su inače prvi izbor u egzacerbacijama bolesti. Ciklofosamid i mikofenolat mofetil strogo su kontraindicirani, dok su kortikosteroidi i azatioprin prikladni za primjenu (18).

1.5. SLE + antifosfolipidni sindrom u trudnoći

Antifosfolipidni sindrom (APS) definiran je povišenim titrom antifosfolipidnih protutijela u dvama različitim laboratorijskim testovima uzetima s razmakom od minimalno 12 tjedana i prisutnošću barem jednog kliničkog kriterija tromboze ili opstetričke komplikacije. Antifosfolipidna protutijela podrazumijevaju: lupus antikoagulant (LAC), antikardiolipinska protutijela (aCL) i anti-beta2-glikoprotein 1 protutijela (anti- β 2GPI) (19).

Pozitivna antifosfolipidna protutijela, s APS-om ili bez postojanja APS-a, povećavaju rizik razvoja preeklampsije, placentalne insuficijencije, IUGR-a i prijevremenog poroda. LAC je najbolji predskazatelj rizika od svih antifosfolipidnih protutijela (13). Uvođenje pravilne terapije tijekom trudnoće, poboljšava njezin ishod. Niske doze aspirina preporučene su kod svih asimptomatskih trudnica s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima bez prethodnih trombotskih ili opstetričkih događaja. Opstetrički APS dijagnosticira se ako žena ima 3 ili više uzastopnih pobačaja prije 10. tjedna trudnoće, 1 ili više nerazjašnjenih gubitaka fetusa poslije 10. tjedna trudnoće ili ako ima 1 ili više poroda prije 34. tjedna trudnoće kao posljedicu preeklampsije. Žene koje se ubrajaju u tu grupu dobivaju aspirin u kombinaciji s niskomolekularnim heparinom, a terapija se preporučuje i

6 tjedana postpartalno (6, 13). Kod refraktornih slučajeva u terapiji može se koristiti prednizolon u prvome tromjesečju, intravenski imunoglobulini ili plazmafereza (8).

1.6. Terapija SLE-a u trudnoći

Primjena lijekova tijekom trudnoće ponekad je potrebna kako bi se majčin SLE stavio pod kontrolu jer i sama aktivnost bolesti može imati nepovoljni utjecaj na stanje fetusa. Cilj terapije je izabrati lijek koji regulira majčinu bolest, a smatra se sigurnim za fetus (20).

Neselektivne nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) treba primjenjivati s oprezom u prvome tromjesečju jer se dokazao nizak rizik razvoja malformacija i pobačaja. Njihova primjena sigurna je u drugome tromjesečju, ali se preporučuje ukidanje terapije nakon 32. tjedna trudnoće kako bi se spriječilo prerano zatvaranje duktusa arteriosusa. Primjena selektivnih COX-2 inhibitora treba se izbjegavati tijekom trudnoće (21). Niske doze aspirina sigurne su tijekom cijele trudnoće, štoviše preporučene su kod pacijentica koje imaju pozitivna antifosfolipidna protutijela (8).

Hidroksiklorokin je antimalarik izbora u kontroliranju aktivnosti SLE-a tijekom trudnoće i prevenciji egzacerbacija. Preporučuje se i kod majki s pozitivnim anti SS-A/Ro protutijelima jer smanjuje rizik razvoja neonatalnog lupusa (8, 22).

Kortikosteroidi se također koriste za kontrolu aktivnosti SLE-a tijekom trudnoće i to u najnižoj efektivnoj dozi. Prednizolon je lijek izbora jer su istraživanja pokazala njegovu sigurnu primjenu tijekom trudnoće. Ne preporučuje se korištenje betametazona i deksametazona jer su povezani s niskom porođajnom težinom djeteta (22).

Imunosupresivni lijekovi koji su dopušteni u trudnoći su azatioprin i takrolimus iz skupine inhibitora kalcineurina. Primjena metotreksata mora se ukinuti tri mjeseca prije planirane trudnoće uz nadomjestak folne kiseline. Mikofenolat mofetil zbog svog teratogenog potencijala, a ciklofosfamid zbog gonadotoksičnog učinka nisu u upotrebi tijekom trudnoće (22, 23).

Novi biološki lijekovi belimumab i rituksimab koji se koriste u liječenju SLE-a nisu preporučeni u trudnoći zbog nedovoljno podataka o njihovoj sigurnosti. Prema novim spoznajama, korištenje rituksimaba u drugom i trećem tromjesečju povezano je s neonatalnom deplecijom B-limfocita (22).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog diplomskog rada su:

1. Ispitati postoji li povezanost aktivnosti bolesti s ishodom trudnoće kod pacijentica sa sistemskim eritemskim lususom.
2. Ispitati postoji li povezanost lususnog nefritisa, hipertenzije majke i antifosfolipidnih protutijela s ishodom trudnoće kod pacijentica sa sistemskim eritemskim lususom.
3. Ustanoviti ishod trudnoće kod trudnica sa sistemskim eritemskim lususom koje su praćene u KBC-u Osijek od siječnja 2009. do prosinca 2018.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (24).

3.2. Ispitanici

U istraživanje su bile uključene sve pacijentice Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek s prethodnom dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa, a prikupljeni podatci obuhvaćaju razdoblje od siječnja 2009. do prosinca 2018. Istraživanje je provedeno od veljače 2019. do lipnja 2019. godine uz odobrenje predstojnika Klinike za unutarnje bolesti i Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta u Osijeku. Na Zavodu je u navedenih 10 godina bilo liječeno 158 pacijentica s dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa. Njih 14 ostalo je trudno tijekom tog razdoblja, a zabilježena je ukupno 21 trudnoća.

3.3. Metode

Podatci su se prikupljali iz dostupnih povijesti bolesti. Varijable koje su se pratile, analizirale i uspoređivale su: dob trudnice, godina dijagnoze SLE-a, godina poroda, prisutnost protutijela prije i tijekom trudnoće (ANA titar, anti-dsDNA, ENA screen, anti SS-A/Ro, anti SS-B/La, anti-histonska protutijela, anti-Sm, anti-Sm/RNP, antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant protutijela, anti-beta2-glikoprotein 1 protutijela), razina komplementa C3 i C4 prije i tijekom trudnoće, postojanje dijagnoze lupusnog nefritisa, prisutnost hipertenzije i preeklampsije u trudnoći, antifosfolipidni sindrom, prethodni spontani pobačaji, trombotski događaji tijekom trudnoće (dubinska venska tromboza, plućna tromboembolija), terapija u trudnoći, ishod trudnoće. Ishodi trudnoće podrazumijevaju terminski porod, prijevremeni porod (< 37. tjedna gestacije), IUGR, pobačaj i mrtvorodenost.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim frekvencijama u odnosu na ukupan broj. Razlike u kategorijskim podacima prije i za vrijeme trudnoće testirane su McNemarovim testom, a prema ishodu trudnoće Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci predstavljani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona (25). Sve p vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

Pod dijagnozom SLE-a u desetogodišnjem razdoblju liječene su 174 osobe, od toga 158 žena i 16 muškaraca. Istraživanje je provedeno na 14 trudnica kod kojih je zabilježena 21 trudnoća. Središnja vrijednost (medijan) dobi trudnica iznosi 30 godina (interkvartilnog raspona 28 do 34 godine) od 26 do 36 godina (Tablica 1.).

Tablica 1. Dob ispitanica pri dijagnozi SLE-a, dob ispitanica u trudnoći i vrijeme od postavljanja dijagnoze do trudnoće

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum	Maksimum
Dob ispitanica pri dijagnozi SLE-a (godine)	21 (20 – 27)	17	28
Dob ispitanica u trudnoći (godine)	30 (28 – 34)	26	36
Vrijeme od dijagnoze do trudnoće (godine)	7 (6 – 9)	2	16

SLE – sistemski eritemski lupus

Porod je završio carskim rezom u 8/21 trudnoća. Ishod trudnoće bio je terminski porod u 10/21 slučajeva, prijevremeni porod u 7/21 slučajeva, dok su ostali ishodi bili rjeđe zastupljeni (Tablica 2.).

Tablica 2. Ishodi trudnoće kod ispitanica sa SLE-om

	Broj ishoda / ukupno trudnoća
Terminski porod	10/21
Prijevremeni porod	7/21
IUGR	2/21
Pobačaj	1/21
Mrtvorodenost	1/21

SLE – sistemski eritemski lupus; IUGR – intrauterino zaostajanje u rastu

Ishode trudnoće podijelili smo u dvije skupine: terminski porod i nepovoljni ishodi trudnoće. U nepovoljne ishodne trudnoće pripadaju prijevremeni porod, IUGR, pobačaj i mrtvorodenost.

Antifosfolipidni sindrom zabilježen je u 7/21 trudnoća kao najčešći mogući dodatni rizični čimbenik kod trudnica sa SLE-om vezan uz ishod trudnoće. Nema značajne povezanosti rizičnih čimbenika s ishodom trudnoće (Tablica 3.).

Tablica 3. Povezanost rizičnih čimbenika i ishoda trudnoće kod ispitanica sa SLE-om

	Broj rizičnih čimbenika / ukupno trudnoća			p*
	Nepovoljni ishod trudnoće	Porod u terminu	Ukupno	
Antifosfolipidni sindrom	4/11	3/10	7/21	> 0,99
Arterijska hipertenzija u trudnoći	4/11	1/10	5/21	0,31
Prethodni pobačaji	2/11	2/10	4/21	> 0,99
Lupusni nefritis	2/11	2/10	4/21	> 0,99
Preeklampsija	3/11	0	3/21	0,21
Tromboze (DVT, PTE)	1/11	0	1/21	> 0,99

SLE – sistemski eritemski lupus; DVT – dubinska venska tromboza; PTE – plućna tromboembolija

*Fisherov egzakti test

Najčešće propisivani lijekovi kod trudnica sa SLE-om bili su glukokortikoidi, u 16/19 trudnoća korištena je navedena terapija. U dvije trudnoće nedostaju podatci o propisanim lijekovima. Nije dobivena statistička povezanost propisane terapije s ishodom trudnoće (Tablica 4.).

Tablica 4. Povezanost primjene lijekova s ishodom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om.

	Broj trudnoća s terapijom / ukupno trudnoća			p*
	Nepovoljni ishod trudnoće	Porod u terminu	Ukupno	
Glukokortikoidi	9/9	7/10	16/19	0,21
Paracetamol	5/9	6/10	11/19	> 0,99
Hidroksiklorokin	6/9	3/10	9/19	0,18
Niskomolekularni heparin	3/9	6/10	9/19	0,36
Neselektivni NSAID	5/9	2/10	7/19	0,16

SLE – sistemski eritemski lupus; NSAID – nesteroidni protuupalni lijek

*Fisherov egzakti test

Anti-dsDNA protutijela pozitivna su u 13/21 trudnoća, komplement C3 snižen je u 7/21 trudnoća, a komplement C4 u 2/21 trudnoće i nema povezanosti navedenih parametara s ishodom trudnoće. Također pozitivnost protutijela aCL, LAC i anti- β 2GPI tijekom trudnoće nije pokazala statistički značajnu povezanost s ishodom trudnoće (Tablica 5.).

Tablica 5. Povezanost pozitivnih protutijela i sniženog komplementa s ishodom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om

	Broj / ukupno trudnoća			p*
	Nepovoljni ishod trudnoće	Porod u terminu	Ukupno	
ANA titar – pozitivno	11/11	8/10	19/21	0,21
anti-dsDNA – pozitivno	6/11	7/10	13/21	0,66
ENA screen – pozitivno	9/11	7/10	16/21	0,64
anti SS-A/Ro – pozitivno	6/11	3/10	9/21	0,39
anti SS-B/La – pozitivno	2/11	2/10	4/21	> 0,99
anti-histoni – pozitivno	1/11	3/10	4/21	0,31
anti-Sm – pozitivno	0	3/10	3/21	0,09
anti-Sm/RNP – pozitivno	2/11	5/10	7/21	0,18
komplement C3				
snižen	3/11	4/10	7/21	0,66
uredan	8/11	6/10	14/21	
komplement C4				
snižen	1/11	1/10	2/21	> 0,99
uredan	10/11	9/10	19/21	
aCL – pozitivno	4/11	2/10	6/21	0,64
LAC – pozitivno	2/11	1/10	3/21	> 0,99
anti-β2GPI – pozitivno	1/2	0/3	1/5	0,40

SLE – sistemski eritemski lupus; ANA – antinuklearna protutijela; anti-dsDNA – protutijela na dvostruku uzvojnici DNA; ENA – ekstraktibilni nuklearni antigen; aCL – antikardiolipinska protutijela; LAC – lupus antikoagulant; anti- β 2GPI – anti-beta2-glikoprotein 1 protutijela

*Fisherov egzakti test

Značajno se smanjio broj pozitivnih anti-dsDNA protutijela (McNemarov test, $p = 0,008$), anti SS-A/Ro (McNemarov test, $p = 0,004$), anti-histonskih protutijela (McNemarov test, $p = 0,008$), anti-Sm (McNemarov test, $p = 0,03$), anti-Sm/RNP (McNemarov test, $p = 0,03$), aCL (McNemarov test, $p = 0,02$) i LAC (McNemarov test, $p = 0,02$) tijekom trudnoće u odnosu na prije trudnoće (Tablica 6.).

Tablica 6. Usporedba pozitivnosti protutijela prije i tijekom trudnoće kod ispitanica sa SLE-om

Tijekom trudnoće	Broj / ukupno prije trudnoće			p*
	Pozitivan	Negativan	Ukupno	
ANA titar				
pozitivan	19/20	0	19/21	> 0,99
negativan	1/20	1/1	2/21	
anti-dsDNA				
pozitivan	13/21	0	13/21	0,008
negativan	8/21	0	8/21	
ENA screen				
pozitivan	16/19	0	16/21	0,25
negativan	3/19	2/2	5/21	
anti SS-A/Ro				
pozitivan	9/18	0	9/21	0,004
negativan	9/18	3/3	12/21	
anti SS-B/La				
pozitivan	4/9	0	4/21	0,06
negativan	5/9	12/12	17/21	
anti-histoni				
pozitivan	4/12	0	4/21	0,008
negativan	8/12	9/9	17/21	
anti-Sm				
pozitivan	3/9	0	3/21	0,03
negativan	6/9	12/12	18/21	
anti-Sm/RNP				
pozitivan	7/13	0	7/21	0,03
negativan	6/13	8/8	14/21	
aCL				
pozitivan	6/13	0	6/21	0,02
negativan	7/13	8/8	15/21	
LAC				
pozitivan	3/10	0	3/21	0,02
negativan	7/10	11/11	18/21	
anti-β2GPI				
pozitivan	1/1	0	1/4	-
negativan	0	3/3	3/4	

SLE – sistemski eritemski lupus; ANA – antinuklearna protutijela; anti-dsDNA – protutijela na dvostruku uzvojniju DNA; ENA – ekstraktibilni nuklearni antigen; aCL – antikardiolipinska protutijela; LAC – lupus antikoagulant; anti-β2GPI – anti-beta2-glikoprotein 1 protutijela.

*McNemarov test

Značajno se smanjio broj sniženih vrijednosti C3 komplementa, s 15 slučajeva sniženih vrijednosti prije trudnoće na 7 slučajeva tijekom trudnoće (McNemarov test, $p = 0,02$). Također se značajno smanjio broj sniženih vrijednosti C4 komplementa, s 9 slučajeva prije trudnoće na 2 slučaja tijekom trudnoće (McNemarov test, $p = 0,02$) (Tablica 7.).

Tablica 7. Usporedba vrijednosti komplementa C3 i C4 prije i za vrijeme trudnoće kod ispitanica sa SLE-om

Tijekom trudnoće	Broj / ukupno prije trudnoće			p*
	Snižen	Uredan	Ukupno	
komplement C3				
snižen	6/15	1/6	7/21	0,02
uredan	9/15	5/6	14/21	
komplement C4				
snižen	2/9	0	2/21	0,02
uredan	7/9	12/12	19/21	

SLE – sistemski eritemski lupus

*McNemarov test

5. RASPRAVA

Sistemski eritemski lupus najčešće zahvaća žene reproduktivne dobi i zbog naravi same bolesti, ali i liječenja bolesti tu temu zanimljivo je razmatrati kako bi se ispitalo koji čimbenici mogu utjecati na ishod trudnoće i na koje od njih možemo djelovati. Od 158 žena koje su praćene deset godina u KBC-u Osijek s dijagnozom SLE-a, njih 14 (8,9 %) ostalo je trudno. Kod 14 ispitanica zabilježena je 21 trudnoća koja je u 11/21 (52,4 %) slučajeva završila nepovoljnim ishodom, a u 10/21 (47,6 %) slučajeva terminskim porodom.

Protutijelo anti-dsDNA i kompleменти C3 i C4 serološki su pokazatelji aktivnosti bolesti, a u ovoj studiji nije pokazan nepovoljan ishod trudnoće u odnosu na pozitivna anti-dsDNA protutijela i sniženi komplement tijekom trudnoće. Buyon i suradnici su u svojoj prospektivnoj studiji iz 2015. godine također dobili da pozitivnost anti-dsDNA nije povezana s nepovoljnim ishodom trudnoće. Početne vrijednosti komplementa ispod normalnog raspona učestalije su upućivale na nepovoljni ishod. Također, one trudnice koje su imale manji porast C3 vrijednosti tijekom trudnoće u odnosu na početnu vrijednost imale su nepovoljnije ishode trudnoće. Prema njihovim zapažanjima, niske vrijednosti komplementa u drugom i trećem tromjesečju nisu imale prediktivnu vrijednost nepovoljnog ishoda trudnoće (26). Clowse i suradnici su u svojoj retrospektivnoj studiji iz 2011. godine na 267 trudnoća dobili da su nizak komplement i/ili pozitivna anti-dsDNA protutijela u drugome tromjesečju povezani s većom učestalošću gubitka trudnoće i prijevremenog poroda (27). U našem istraživanju pozornost je isključivo usmjerena na promatranje pozitivnosti protutijela. Kako bi se dobio uvid u cjelokupnu aktivnost bolesti tijekom trudnoće, osmišljeni su testovi koji, osim seroloških parametara, prate i kliničku sliku, zahvaćenost organa, krvnu sliku, primjenu lijekova. Primjer takvog testa je LAI-P indeks (28).

Antifosfolipidna protutijela (aCL, LAC, anti- β 2GPI) bila su češće pozitivna u trudnoćama s nepovoljnim ishodom, ali bez pokazane statističke značajnosti. Razlog i točan patofiziološki mehanizam zbog kojeg bi njihova pozitivnost mogla negativno utjecati na trudnoću do danas nije poznat, iako postoje *in vitro* istraživanja koja govore o njihovom utjecaju na smanjenje rasta sinciotrofoblasta (29). Ispitivanja na miševima pokazuju da antifosfolipidna protutijela djeluju na placentu uzrokujući upalu aktivacijom komplementa i stimulacijom neutrofila, dovodeći do placentalne insuficijencije, gubitka ploda i IUGR-a (29). Saccone i suradnici su u retrospektivnoj studiji iz 2017. dobili značajne podatke kako pozitivnost antifosfolipidnih protutijela smanjuje

incidenciju živorodne djece. U kohortnoj grupi gdje je samo LAC pozitivan bilo je 79,6 % živorodenih, samo aCL 56,3 %, samo anti- β 2GPI 47,7 %, aCL i anti- β 2GPI pozitivni 43,3 %, a u grupi gdje su trostruko pozitivni bilo je 30,0 % živorodenih. Od sve tri vrste protutijela, dobili su da je anti- β 2GPI povezan s najnižom stopom živorodne djece i najvišom incidencijom preeklampsije i IUGR-a (30). U našem istraživanju nismo mogli pratiti značajnost anti- β 2GPI jer se taj parametar ne kontrolira regularno, uzimao se samo u 5/21 trudnoća.

Postojanje dijagnoze APS-a u ovome istraživanju nije pokazalo povezanost s ishodom trudnoće. Od sedam trudnoća u kojima je zabilježen APS, 4/7 imaju nepovoljan ishod trudnoće, a u 3/7 bio je terminski porod. Gledajući nepovoljne ishode trudnoće, u 4/11 zabilježen je APS dok u 7/11 nije, što pokazuje da postoje drugi rizični čimbenici nepovoljnih ishoda. U prospektivnoj studiji iz Srbije iz 2015. godine, Jeremić i suradnici proučavali su ishode trudnoća kod trudnica s antifosfolipidnim sindromom. Prijevremeni porod zabilježen je u 31,8 % slučajeva, a pobačaj u 18,2 % slučajeva. U kontrolnoj grupi bez APS-a, zabilježeno je značajno manje nepovoljnih ishoda trudnoće (31). Dok u našem istraživanju nije pokazana povezanost APS-a i nepovoljnog ishoda, uz studiju iz Srbije povezanost pokazuju i druge studije (32, 33). Mogući razlog takvih naših suprotstavljenih rezultata je premali uzorak trudnoća na kojemu se nije uspjela jasno prikazati poveznica. Također, moguće da su i zbog odgovarajuće skrbi za trudnice ishodi bili povoljniji.

Značajni podaci koji su dobiveni u ovome istraživanju odnose se na razine protutijela i komplementa prije i tijekom trudnoće. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da postoji statistički značajan pad broja pozitivnih protutijela od prije trudnoće do razdoblja same trudnoće gledajući anti-dsDNA, C3, C4, anti SS-A/Ro, anti-histone, anti-Sm, anti-Sm/RNP, aCL i LAC. Razlog tome je adekvatna skrb za bolesnice i primjena pravodobne i primjerene terapije kako bi se bolest stavila pod kontrolu.

Lijekovi koji su propisivani u ovome istraživanju nisu pokazali nepovoljni utjecaj na ishod trudnoće. Taj podatak podudara se s mnogobrojnim istraživanjima koja su bila podloga izdavanju britanskih preporuka za sigurnost primjene lijekova u trudnoći (21, 22). U našem istraživanju nije se dobio podatak o riziku i dobiti primjene hidroksiklorokina kod trudnica, dok u svijetu postoje brojne studije koje govore upravo o dobiti njegove primjene u trudnoći. Clowse i suradnici su u svojoj studiji još iz 2006. pokazali da nema razlike u ishodu trudnoće kod trudnica koje su uzimale hidroksiklorokin i onih koje nisu. Štoviše, zaključili su da su trudnice kojima je ukinut lijek iz

terapije u trudnoći imale značajno veću aktivnost bolesti i povećanu stopu egzacerbacije (34). NSAID-i su jedni od najčešće propisivanih lijekova, u našoj studiji nisu pokazali statistički značajnu povezanost s ishodom trudnoće, a koristili su se u 5/9 trudnoća s nepovoljnim ishodom. U istraživanju iz Norveške iz 2013. pratio se utjecaj neselektivnih NSAID-a na ishod trudnoće. Rezultati su pokazali da je primjena ibuprofena ili diklofenaka u drugom tromjesečju trudnoće značajno povezana s malom porođajnom težinom (35).

U ovoj studiji, iako na malome uzorku, može se vidjeti da žene sa SLE-om imaju povišen rizik za nepovoljni ishod trudnoće. Učinak SLE-a na trudnoću kompleksan je i više čimbenika djeluje zajedno otežavajući formiranje jedinstvenog pristupa skrbi za pacijentice. Moguće je da povišena razina protutijela koja se može ili ne mora očitovati u simptomatologiji majke, utječe na fetus i uzrokuje prijevremeni porod ili IUGR. Moguće je i da samo stanje majke i zahvaćenost organa bolešću ima utjecaj na ishod trudnoće. Skrb za trudnice sa SLE-om dovedena je na visoku razinu uvođenjem interdisciplinarnog pristupa, ali istraživanja pokazuju još uvijek značajno veću stopu nepovoljnih ishoda kod njih u odnosu na zdrave trudnice.

5.1. Ograničenja studije

Studija je presječna s povijesnim podacima, tako da je skupljanjem iz pismohrane nesumnjivo došlo do gubitka dijela podataka. Zbog retrospektivnog karaktera nisu sve pacijentice praćene na uniforman način i nisu svrstane u grupe s niskom i visokom aktivnošću bolesti na samom početku trudnoće, što bi mogao biti jedan od važnih kriterija za praćenje ishoda. Studija bi bila vjerodostojnija da je bila prospektivnog karaktera. Nadalje, nije se pratio tijek bolesti u pojedinom slučaju ni prelazak između razdoblja relapsa i remisije bolesti. Jedno od glavnih ograničenja studije je premali uzorak pacijentica. Iako se promatralo duže razdoblje, dobiveni uzorak bio je premali da bi se dobili statistički značajni podatci o utjecaju pojedinih čimbenika na ishod trudnoće. Također, zbog simultanog utjecaja raznih čimbenika na trudnoću otežano je odrediti koji točno čimbenik i u kojoj mjeri utječe na ishod.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Aktivnost sistemskog eritemskog lupusa prije trudnoće statistički se značajno smanjila do trudnoće.
2. Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela prije trudnoće statistički se značajno smanjila do trudnoće.
3. Aktivnost sistemskog eritemskog lupusa tijekom trudnoće ne pokazuje statistički značajan utjecaj na ishod trudnoće.
4. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj lupusnog nefritisa, antifosfolipidnog sindroma ni hipertenzije majke na ishod trudnoće kod bolesnica sa SLE-om.
5. Nije zabilježena statistički značajna povezanost terapije s ishodom trudnoće.
6. Kod trudnica sa sistemskim eritemskim lupusom od siječnja 2009. do prosinca 2018. u KBC-u Osijek utvrđeni su sljedeći ishodi trudnoće: 10/21 terminskih poroda, 7/21 prijevremenih poroda, 2/21 intrauterinog zaostajanja u rastu, 1/21 pobačaj i 1/21 mrtvorodenče.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati postoji li povezanost aktivnosti bolesti s ishodom trudnoće kod pacijentica sa sistemskim eritemskim lupusom. Ispitati postoji li povezanost lupusnog nefritisa, hipertenzije majke i antifosfolipidnih protutijela s ishodom trudnoće kod pacijentica sa sistemskim eritemskim lupusom.

Nacrt studije: presječno istraživanje

Ispitanici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 14 pacijentica Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek s prethodno dijagnosticiranim sistemskim eritemskim lupusom koje su bile trudne između siječnja 2009. i prosinca 2018. Zabilježena je 21 trudnoća. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Za statističku obradu podataka korišteni su Fisherov egzaktni test i McNemarov test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$.

Rezultati: Medijan dobi trudnica je 30 godina. Aktivnost sistemskog eritemskog lupusa i pozitivnost antifosfolipidnih protutijela prije trudnoće statistički se značajno smanjila do trudnoće prema vrijednostima anti-dsDNA ($p = 0,008$), C3 ($p = 0,02$), C4 ($p = 0,02$), aCL ($p = 0,02$) i LAC ($p = 0,02$). Najčešće propisivani lijekovi kod trudnica bili su glukokortikoidi. Utvrđeni su sljedeći ishodi trudnoće: 10/21 terminskih poroda, 7/21 prijevremenih poroda, 2/21 intrauterinog zaostajanja u rastu, 1/21 pobačaj i 1/21 mrtvorodenče.

Zaključak: Aktivnost sistemskog eritemskog lupusa tijekom trudnoće ne pokazuje statistički značajan utjecaj na ishod trudnoće. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj lupusnog nefritisa, antifosfolipidnog sindroma ni hipertenzije majke na ishod trudnoće kod bolesnica sa sistemskim eritemskim lupusom.

Ključne riječi: antifosfolipidna protutijela; ishod trudnoće; rizični čimbenici; sistemski eritemski lupus

8. SUMMARY

Pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus

Objectives: The aim of this study was to investigate correlation between disease activity and pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus. Furthermore, the aim was to investigate correlation between lupus nephritis, hypertension and antiphospholipid antibodies with pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus.

Study design: cross-sectional study

Participants and Methods: The study included 14 patients of the Institute for Rheumatology, Clinical Immunology and Allergies of CHC Osijek with diagnosed systemic lupus erythematosus who were pregnant between January 2009 and December 2018. There were 21 pregnancies recorded. The data was collected from the medical records. Fisher's exact test and McNemar test were used for the statistical data processing. The statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

Results: The median age of pregnant women is 30 years. The systemic lupus erythematosus activity and positive antiphospholipid antibodies significantly decreased prior to the pregnancy according to the values of anti-dsDNA ($p = 0.008$), C3 ($p = 0.02$), C4 ($p = 0.02$), aCL ($p = 0.02$) and LAC ($p = 0.02$). The most commonly prescribed medications for pregnant women were glucocorticoids. The following pregnancy outcomes were determined: 10/21 in-term deliveries, 7/21 premature deliveries, 2/21 intrauterine growth retardation, 1/21 miscarriage, and 1/21 stillborn.

Conclusion: The activity of systemic lupus erythematosus during pregnancy does not show statistically significant effect on the pregnancy outcome. There was no statistically significant effect of lupus nephritis, antiphospholipid syndrome or mother's hypertension on the pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus.

Keywords: antiphospholipid antibodies; pregnancy outcome; risk factors; systemic lupus erythematosus

9. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725-1734.
4. Padjen I, Cerovec M, Mayer M, Anić B. Sistemski eritemski lupus: Opis i kvantifikacija fenotipa bolesti. *Reumatizam.* 2017;64(1):1-9.
5. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj [disertacija]. Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera; 2011.
6. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *International Journal of Women's Health.* 2016;8:265-272.
7. Mohindra R, Marwah S. Systemic lupus erythematosus in pregnancy – intricate, but wieldy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2015;4(2):295-300.
8. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, i sur. 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;76:476-485.
9. Perčić M. Sistemni eritematozni lupus u trudnoći [diplomski rad]. [Zagreb (HR)]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2015. 33 str.
10. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy. U: Lahita RG, urednik. *Systemic Lupus Erythematosus.* 4.izd. London: Elsevier; 2004.

11. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Diseases*. 2014;2014:1-13.
12. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2017;9:37-53.
13. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):1-20.
14. Meng C, Lockshin M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:348-351.
15. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, i sur. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017;53(3):469-476.
16. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2060-2068.
17. Rodrigues BC, Lacerda MI, Ramires de Jesús GR, Cunha Dos Santos F, Ramires de Jesús N, Levy RA, et al. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. *Lupus*. 2019;28(4):492-500.
18. Mowla K, Alwanian M, Bahadoram S, Bahadoram M. Lupus nephritis in pregnancy; a mini-review to current knowledge. *J Renal Inj Prev*. 2018;7(1):42-44.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, i sur. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
20. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, i sur. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795-810.

21. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, i sur. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology*. 2016;55(9):1698-1702.
22. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, i sur. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-1697.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, i sur. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736-745.
24. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
25. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
26. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, i sur. Predictors of Pregnancy Outcome in a Prospective, Multiethnic Cohort of Lupus Patients. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):153-163.
27. 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;38(6):1012-1016.
28. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, i sur. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999;8:677-684.
29. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1710-1721.
30. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, i sur. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1-525.e12.

31. Jeremić K, Stefanović A, Dotlić J, Stojnić J, Kadija S, Vilendečić Z, i sur. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med*. 2015;43(6):761-768.
32. Zheng XJ, Deng XL, Liu XY. [Pregnancy outcome in 54 patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective clinical study]. *Journal of Peking University. Health sciences*. 2014;46(2):323-328.
33. Phansenee S, Sekararithi R, Jatavan P, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand. *Lupus*. 2018;27(1):158-164.
34. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-3647.
35. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013;120(8):948-959

10. ŽIVOTOPIS

Ana Grizelj

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4

Datum i mjesto rođenja	1. 2. 1995. Osijek, Republika Hrvatska
Adresa	Neretvanska 18, 31000 Osijek
Mobitel	+385 98 992 94 31
E-mail	ana.grizelj.os@gmail.com

OBRAZOVANJE

2013. – danas: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2009. – 2013.: III. gimnazija Osijek

2001. – 2009.: Osnovna škola „Dobriša Cesarić“ Osijek

AKTIVNOSTI

- Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju, 2015./16.
- Demonstrator na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine, 2016./17. i 2017./18.
- Demonstrator na Katedri za farmakologiju, 2016./17. i 2017./18.
- Provođenje radionica i predavanja u srednjim školama u sklopu obilježavanja Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a, CroMSIC Osijek. 2014./15., 2015./16., 2016./17.
- Sudjelovanje u mRAK kampanji i održavanje radionica, CroMSIC Osijek. 2016./17.
- Sudjelovanje u profesionalnoj razmjeni studenata na odjelu pedijatrije, Linköping University Hospital, Švedska, IFMSA. Srpanj, 2018.