

# AUTOIMUNE BOLESTI U TRUDNOĆI - LUPUS

---

**Partić, Maria**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:343843>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



## Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Preddiplomski stručni studij primaljstvo
Vrsta studentskog rada	Završni rad
Ime i prezime studenta	Maria PartiĆ
JMBAG	

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	<b>AUTOIMINE BOLESTI U TRUDNOĆI - LUPUS</b>
Ime i prezime mentora	Deana Švaljug, prof. reh.
Datum zadavanja rada	03.05.2021.
Datum predaje rada	17.08.2021.
Identifikacijski br. podneska	1632571935
Datum provjere rada	17.08.2021.
Ime datoteke	Autoimine bolesti u trudnoći – lupus, M. PartiĆ
Veličina datoteke	205.5K
Broj znakova	64621
Broj riječi	9684
Broj stranica	45

Podudarnost studentskog rada:

<b>PODUDARNOST</b>	
Ukupno	15 %
Izvori s interneta	15 %
Publikacije	8 %
Studentski radovi	6 %

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

<b>Mišljenje mentora</b>	
Datum izdavanja mišljenja	17.08.2021.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/> <b>DA</b>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	S obzirom da u radu ima veći broj tablica u kojima se nalazi popis simptoma, metoda liječenja ili vrste lijekova, a koje su kao takve nepromijenjive, s njihovim ispravnim navođenjem izvora podudarnost od 15% zadovoljava uvjete izvornosti.

Datum

17.08.2021.

Potpis mentora

---



---

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVO

**Maria PartiĆ**  
**AUTOIMUNE BOLESTI U TRUDNOĆI**  
**LUPUS**  
**Završni rad**

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY OF MIDWIFERY

**Maria Partić**

**AUTOIMMUNE DISEASE IN PREGNANCY**

**LUPUS**

Final work

Rijeka, 2021.

**Mentor rada: Deana Švaljug, prof.**

**Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,**

**Pred povjerenstvom u sastavu:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS .....	1
2.1.EPIDEMIOLOGIJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA .....	1
2.2. ETIOLOGIJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA .....	1
2.3. KLINIČKA SLIKA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA .....	3
2.4. DIJAGNOZA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA .....	5
2.5.SLE KOJI UZROKUJU LIJEKOVI .....	6
2.6. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM .....	7
2.7. LIJEČENJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA .....	8
2.8. PROGNOZA BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM .....	9
2.9. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I TRUDNOĆA .....	9
2.9.1. OPĆI PRINCIPI .....	9
2.9.2. RIZIK KOD PACIJENTICE SA SLE .....	10
2.9.3. HIPERTENZIJA KOD PACIJENTICA SA SLE-OM .....	11
2.9.4. IZAZOV ZA TRUDNOĆU.....	13
2.9.5. ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITIJELA (APL) I ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM (AFS) .....	14
2.9.6. LUPUSNI NEFRITIS U TRUDNOĆI .....	16
2.9.7. LIJEKOVI I TRUDNOĆA SA SLE .....	17
2.9.8. SLE U ANTENATALNOM RAZDOBLJU .....	20
2.9.9. FETALNE KOMPLIKACIJE KOD PACIJENTICA SA SLE .....	21
2.9.10. NEONATALNI LUPUS .....	21
2.9.11. VOĐENJE TRUDNOĆE U PACIJENTICA SA SLE .....	22
2.9.12. POROD U PACIJENTICA SA SLE .....	24
2.9.13. POSTPARTALNO POGORŠANJE BOLESTI, DRUGI RIZICI I PRAĆENJE .....	25

2.9.14. KONTRACENCIJA U PACIJENTICA SA SLE .....	26
3. PRIKAZSLUČAJA.....	26
3.1. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS KOD PACIJENTICE PRIJE TRUDNOĆE .....	28
3.2. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS PRIJE ZAČEĆA .....	28
3.3. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS TIJEKOM TRUDNOĆE .....	28
3.4. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS TIJEKOM BABINJA .....	30
4. ZAKLJUČAK .....	32
5. LITERATURA .....	33
6. PRILOZI .....	36
7. ŽIVOTOPIS .....	37

## SAŽETAK

Sustavni eritemski lupus (SLE) kronična je upalna autoimuna bolest nepoznata uzroka karakterizirana oštećenjem tkiva i stanica imunim kompleksima i patogenim autoprotutijelima. Klinički tijek bolesti obilježen je naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Najčešće započinje u trećem desetljeću života, u reproduktivnom razdoblju žene. Klinička slika vrlo je raznolika. Bolest se može u početku pojaviti ili kao bolest jednog organa ili kao multisistemska bolest. Svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni bolešću. Sustavni simptomi koji su najčešći i obično su nespecifični u vidu opće slabosti, gubitka tjelesne težine, vrućice. Tegobe lokomotornog sustava najčešće su u obliku artralgija i mialgija te neerozivnog artritisa, uz povremenu zakočenost zglobova šaka. Trudnoća sa SLE-om predstavlja izazov za ginekologa, reumatologa i niz specijalista koji moraju sudjelovati u ovakvoj trudnoći. Pacijentice u trudnoći sklone su visokom riziku trudničkih komplikacija kao što su spontani pobačaji, preeklampsija, prijevremeni porod, porod carskim rezom, manja tjelesna masa novorođenčeta. Liječenje se provodi određenim lijekovima ovisno u kojoj je fazi bolest i koje ona komplikacije nosi. U pacijentica se mogu koristiti nesteroidni antireumatici (NSAR) u prvoj i drugoj polovici trimestra, ako se bolest pogorša koriste se glukokortikoidi. Hidroklorokin, kao antimalarik, ima korisni učinak na osnovnu bolest. Obavezno je planiranje trudnoće, jer za uspješan ishod trudnoće potrebno je remisijsko stanje pacijentice i do 6 mjeseci prije začeća.

Ključne riječi: sistemski eritematozni lupus, trudnoća, lijekovi, komplikacije



## **SUMMARY**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease of unknown cause characterized by damage to tissues and cells by immune complexes and pathogenic autoantibodies. The clinical course of the disease is marked by alternating exacerbations and remissions. It most often begins in the third decade of life, in the reproductive period of a woman. The clinical picture is very diverse. The disease may initially appear either as a single organ disease or as a multisystem disease. Virtually all organ systems can be affected by the disease. Systemic symptoms that are most common and are usually nonspecific in the form of general weakness, weight loss, fever. Problems of the locomotor system are most often in the form of arthralgias and myalgias and non-erosive arthritis, with occasional stiffness of the wrists. Pregnancy with SLE is a challenge for gynecologists, rheumatologists and a number of specialists who must participate in such a pregnancy. Patients in pregnancy are prone to a high risk of pregnancy complications such as miscarriages, preeclampsia, premature birth, cesarean delivery, lower body weight of the newborn. Treatment is carried out with certain drugs depending on the stage of the disease and what complications it carries. Nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs) may be used in patients in the first and second half of the trimester, and glucocorticoids are used if the disease worsens. Hydrochloroquine, as an antimalarial, has a beneficial effect on the underlying disease. Pregnancy planning is mandatory, because a successful outcome of pregnancy requires remission of the patient up to 6 months before conception.

**Key word:** systemic lupus erythematosus, pregnancy, medications, complications

## **1. UVOD**

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična autoimuna bolest koja može zahvatiti pojedine organe ili cijeli organski sustav. Postoje vrlo blagi i životno urgožavajući oblici obilježeni periodima egzacerbacije i remisija. Najčešće obolijevaju žene reproduktivne dobi, iako oboliti mogu i muškarci, djeca i stariji ljudi.

## **2. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS**

### ***2.1. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa***

SLE je bolest svih generacijskih dobnih skupina, iako ipak najčešća populacija su žene reproduktivne dobi te djeca i gerijatrijska populacija. Omjer žena i muškaraca koji obolijevaju u reproduktivnoj dobi jest 9:1, a u pubertetskom razdoblju i klimakteriju 4:1(2).

### ***2.2. Etiologija i patogeneza sistemskog eritemskog lupusa***

SLE nastaje kao oštećenje različitih tkiva antitijelima i imunokompleksima. kao posljedica nastaje poremećeni imunološki odgovor usljed neadekvatne regulacije i imunoreakcije i antigen specifičnu hiperaktivnost limfocita T i B. Razvoj bolesti ovisiti će o interreakciji gena i okoliša (2). Učestalost bolesti je 10-15 puta veća u ljudi koji koji imaju barem jednog člana obitelji oboljelog od SLE-a. Osobe koje su homozigoti za deficijenciju ranih komponenti komplementa češće razvijaju SLE (2).

Utjecaj okoliša na razvoj SLE-a ostaje i dalje nepoznanica unatoč mnogobrojnim recentnim istraživanjima. Prema literaturnim podacima najnaglašenije je djelovanje UV-B i rijetko UV-A zračenja na razvoj i nastanak bolesti. (2). Smatra se da neki medikamenti induciraju lupusu slični sindrom, tada se protutijla razlikuju od onih u SLE-a. Neki lijekovi mogu izazvati lupusu sličnu bolest, ali se antitijela u tom slučaju razlikuju od onih u spontano nastalom lupusu (2).

Patofiziološki gledano androgeni potenciraju nastanak protutijela na DNK te rezultiraju u konačnici simptomatskim bubrežnim oštećenjem. Estrogenima oprečno djelovanje imaju androgeni hormoni, navedeno se prema recentnim literaturnim podacima pokušava koristiti u novim metodama liječenja SLE-a. Patofiziološka karakteristika ove bolesti je stvaranje protutijela na različite komponente različitih staničnih linija. Izražena je hiperreaktivnost autoreaktivnih stanica B i T, koja je posljedica niza poremećaja: poremećaja apoptoze, tolerancije, mreže idiopatskih antitijela, klirensa imunokompleksa, stvaranje regulatornih stanica i antitijela koja djeluju na funkciju i količinu živih stanica. Sama struktura antigena na koje će se inicijalno razviti cilj je suvremenih istraživanja protutijela. Smatra se da neki antigeni potječu iz organizma, a neki su iz okoliša i molekularnom mikrijom oponašaju strukturu vlastitog organizma. Neka antitijela izazivaju bolest izravno se vežući na antigene. Posebno je to naglašeno u staničnoj bazi eritrocita i trombocita. Pojedina protutijela ionskim vezama vežu za specifične antigene stanične membrane ili križno reagiraju s tkivnim kontinuitetima. Novonastali imunokompleksi tada aktiviraju sustav komplementa i tada uzrokuju oštećenje vežući se na receptorska mjesta za fragmente Fc imunoglobulina na makrofagima kao i drugim vrstama upalnim stanicama. Niz antitijela dokazan je u bolesnika sa SLE-om (2).

Reumatoidni faktor (RF) predstavlja autoantitijelo (obično IgM, rjeđe IgG ili IgA) usmjereno na Fc fragment imunoglobulina G (IgG). RF se otkrije kod više od 70% bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa (RA), ali nisu specifična za RA, s obzirom na to da se mogu naći i kod sistemskog eritemskog lupusa, Sjogrenovog sindroma i sistemske skleroderrije (2). Antinuklearna antitijela (ANA) su heterogena skupina autoantitijela usmjerenih na funkcijske i strukturne dijelove stanične jezgre. Najčešće se koriste u testu probira na sistemski eritemski lupus, sistemsku sklerozu i miješanu bolest vezivnog tkiva jer negativna ANA antitijela čine navedene dijagnoze. Ona se mogu naći i uslijed drugih autoimunih bolesti, kao što su Sjogrenov sindrom, polimiozitia, dermatomiozitis i autoimuni hepatitis, ali i kod infekcija. Stoga je preporuka pretragu raditi samo kada postoji sumnja na upalnu reumatsku bolest. Nalaz ANA-e se izražava u tirtu i tipu florescencije. Najčešći tipovi florescencije su točkasta, homogena ili nuklearna koje nalazimo kod sistemskog eritemskog lupusa (2).

Antitijela na dvostruku uzvojnica DNA (anti-dsDNA) predstavljaju podvrstu antinuklearnih antitijela koja su usmjerena na dvolančanu DNA molekulu. Ona su visoko specifična za sistemski eritemski lupus (2).

Antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA) označavaju skupinu antitijela usmjerenih na određene jezgrene antigene koji su povezani s određenim autoim(Sjogrenov sy,

SLE), anti-RNP/Sm (miješana bolest vezivnog tkiva, sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, progresivna sistemska skleroza (2).

Koponenta komplementa C3 i C4 predstavljaju standardni dio laboratorijske obrade bolesnika sa sumnjom na autoimunu bolest vezivnog tkiva. Povišene vrijednosti C3 i C4 nalazimo pri akutnim upalnim zbivanjima te kroničnim malignim i nemalignim bolestima (diabetes tipa I i II), a snižene vrijednosti mogu pri aktivnoj fazi sistemskog eritemskog lupusa (2).

Ukupni i specifični imunoglobulini, IgA, IgG i IgM najčešće se skupa određuju, njihove vrijednosti su povišene pri infekcijama, autoimunim bolestima te bolestima jetre, a kada su snižene znak su primarne ili sekundarne imunodeficijncije (2).

### ***2.3. Klinička slika sistemskog eritemskog lupusa***

SLE se pojavljuje kao bolest ograničena (mišićno- koštani sustav, kožne promjene, kardiovaskularni sustav, renalni sustav, neurološki sustav, gastrointestinalni sustav, tromboza, gubitak trudnoće, oftalmološki sustav).

Kod mišićno- koštanog sustava najčešće su tegobe od strane sustava za kretanje (artralgija, mialgija te neerozivni artritis uz povremenu zakočenost zglobova, bolovi u mišićima i miozitis) (1).

Kod kožnih promjena u većine bolesnika prisutan je crveni makulopapulozni osip poput leptira u zigomatičnim regijama (Slika 1.), teleangiektazije, bule, urtikarija, multiformni eritem, fotodermatitis. Kod tzv. diskoidnog lupusa su izolirane diskoidne promjene kože (Slika 2). Najčešće ne ostavljaju ožiljke, ali može biti prisutna hipopigmentacija kože i atrofija kože. Učestala manifestacija ove bolesti je čelavost (alopecija) ili je kosa loše kvalitete i ispada u pramenovima (tzv: mišja kosa) (1).



Slika 1. Makulopapulozni leptirasti osip

Izvor: Mihić D. Mirat J. Včev A. Interna medicina: sistemski eritemski lupus.

Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 1322 str.



Slika 2. Diskoidne promjene kože

(Izvor: Mihić D. Mirat J. Včev A. Interna medicina: sistemski eritemski lupus. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 1322 str.)

U kardiovaskularnom sustavu prisutan je serozitis koji se manifestira perikarditisom (akutna upala perikarda tj. osrčja) i pleuritisom (upala poplućnice), a rijede peritonitisom (upala potrbušnice).

Zahvaćenost i poremećaj bubrežne funkcije jedan od najozbiljnijih kliničkih problema ove skupine. Promjene u bubrežnom parenhimu otkirvaju se na obdukciji u gotovo svih oboljelih. Lupusni glomerulonefritis nastaje taloženjem cirkulirajućih imunokompleksa ili stvaranjem imunokompleksa *in situ* na području bazalne membrane glomerula i mezangija. Bolesnici mogu imati različita klinička očitovanja- od potpuna izostanka simptoma do stanja sa slikom brzo progresivnog glomerulonefritisa koje u roku od nekoliko tjedana završava hemodijalizom. Zbog toga je nužno na vrijeme početi liječenje. Stupanj bubrežnog oštećenja procjenjuje se složenom analizom bioptičkog materijala svjetlosnom mikroskopijom, imunofluorescencijom i elektronskim mikroskopom. Određivanjem indeksa aktivnosti (količina upalnih stanica, tromboza i nekroza krvnih žila) i indeks kroniciteta (količina fibroze u intersticiju, broj skleroznih glomerula, tubularna atrofija) može se procijeniti težina bubrežnog oštećenja i potencijalni oporavak funkcije bubrega te izabrati adekvatna terapija.

Jedna pojavnost ovog tipa lopusnog glomerulonefritisa može se pretvoriti u drugi oblik glomerulonefritisa (primjerice fokalni glomerulonefritis može prijeći u difuzni glomerulonefritis).

U neurološkom sustavu kod SLE može biti zahvaćen mozak i moždane ovojnice, leđna moždina. Promjene su različite i različito su stupnjevane od diskretnih promjena kognitivnih funkcija preko glavobolja do relativno rijetkih očitovanja poput cerebrovaskularnog infarkta, epilepsije i psihoze. Povremeno se pojavljuju poremećaj hipotalamičko-hipofizne osovine s poremećajem lučenja ADH, a moguće su i kliničke slike pseudotumora SŽS-a, aseptičkog meningitisa te subarahnoidalno krvarenje, transverzalni mijelitis i optički neuritis. Depresija i anksioznost su relativno česte (2).

Promjene u gastrointestinalnom sustavu očituju se u obliku mučnine, bolova u trbuhu i proljeva. Jetreni enzimi tada su povišeni. Pankreatitis se može pojaviti u sklopu SLE rijetko, ali je teškog kliničkog oblika.

Očne promjene pojavljuju se kao sindrom sicca (suha usta i oči), retinalni vaskulitis (upala stijenke krvnih žila) te episkleritis (lokalizirani oblik konjuktivitisa) i konjuktivitis (upala očne spojnice) (2).

Hematološki poremećaji očituju se hemolitičkom anemijom, snižen broj leukocita i trombocitopenijom. Rijetko je potrebno učiniti splenektomiju zbog pancitopenije rezistentne na imunosupresivnu terapiju (2).

Imunološke promjene koje vidimo kroz manifestacije ujedno su i dijagnostički kriteriji. Prisutnost određenih autoantitijela potvrđuju dijagnozu. Najbolji test probiranja jest određivanje titra ANA. Titar ANA pozitivan je u nekih zdravih ljudi (niski titar), u bolesnika s virusnim i teškim kroničnim infekcijama te uz uzimanje nekih lijekova. Povišeni titar ANA i anti-dsDNK uz sniženi komplement upućuju na akutnu aktivnost bolesti. U dijagnostičke kriterije ubraja se i dokaz antikardiolipinskih (antifosfolipidnih) antitijela. U bolesnika s aktivnom bolesti povišena je koncentracija cirkulirajućih imunokompleksa (2).

#### ***2.4. Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa***

SLE se temelji na bolesnikovoj kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima. Iako se uz dijagnostiku SLE-a najčešće pomišlja na serološku dijagnostiku i dokazivanje specifičnih antitijela, pravilna dijagnostička obrada bolesnika sa sumnjom na SLE podrazumijeva

temeljnu i raznovrsnu obradu svih organskih sustava, isto uključuje široki raspon kliničkih i biokemijskih pretraga (2).

Početno se svakako treba napraviti rutinsku analizu kompletne krvne slike, biokemijskih i koagulacijskih parametara, biokemijsku analizu mokraće uz procjenu funkcije bubrega te odrediti akutne upalne reaktante.

Neinvazivne morfološke pretrage (klasični radiogrami, CT, MR i UZV) pružaju dodatne informacije, osobito u specifičnim situacijama kao što je serozitis ili afekcija SŽS-a (2).

Invazivne metode poput biopsije bubrega uz sliku nefritisa, angiografske metode u dijagnostici vaskulitisa, lumbalna punkcija u bolesnika koji prima immunosupresivnu terapiju i pokazuje znakove zahvaćanja SŽS-a.

Biopsijom kože dokazuju se histološke promjene u koži, a izravnom imunofluorescencijom promijenjene (ali i nepromijenjene) kože depoziti imunoglobulina i komplementa na epidermodermalnoj granici.

SLE uključuje različite upalne reumatske bolesti (reumatoidni artritis, sklerodermija, Sjogrenov sindrom, miješana bolest vezivnog tkiva, polimiozitis, vaskulitis). SLE se može preklapati i s drugim autoimunim bolestima.

Antifosfolipidni sindrom može se pojaviti kao dio kliničke slike SLE ili samostalno kao klinički poremećaj (2).

Na lupus može nalikovati sepsa praćena diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, trombotička trombocitopenična purpura, različiti oblici dermatitisa i niz neuroloških bolesti (migrena, inzult, multipla skleroza i psihoza).

Diferencijalnodijagnostički problem predstavlja i poremećaj nalik na lupus koji uzrokuju neki lijekovi (2).

## ***2.5. SLE koji uzrokuju lijekovi***

SLE nalik sy. koji uzrokuju lijekovi jest oblik ove bolesti koji klinički nalikuje na SLE, a pojavljuje se nakon uzimanja određenih lijekova poput prokainamid, hidralazn, izoniazid, klorpoamzin, penicilamin, kinidin, metildopa, interferon, hidantoin i oralni kontraceptivi. Prokainamid tijekom prvih nekoliko mjeseci u 50-75% bolesnika inducira nastanak ANA sa slikom artritisa i pleuroperikarditisa, bez zahvaćenosti mozga i bubrega. Može se pojaviti pancitopenija i antifosfolipidni sindrom. Ova bolest se liječi primjenom kortikosteroida, a

simptomi se mogu pojavljivati i do šest mjeseci nakon prekida kontakta s uzročnim medikamentom (2).

## **2.6. Antifosfolipidni sindrom**

Antifosfolipidni sindrom se može pojaviti uz SLE, ali i drugih autoimunih bolesti ili kao neovisan klinički sindrom. Klinički se najčešće očituje recidivnim arterijskim i venskim trombozama, recidivnim spontanim pobačajima (najčešće u drugom tromjesječju trudnoće) i sniženim brojem trombocita (2). U tablici 1. prikazani su klinički i laboratorijski znakovi antifosfolipidnog sindroma.

Tablica 1. Klinički i laboratorijski znakovi antifosfolipidnog sindroma

<b>Česti znakovi</b> venske tromboze arterijske tromboze trombocitopenija spontani pobačaji
<b>Rijetki znakovi</b> vegetacije na srčanim zaliscima livedo recitularis migrenske glavobolje transverzna mijelopatija i chorea
<b>Laboratorijski znakovi</b> antikardiolipinska protutijela (IgG, IgM, IgA) pozitivan lupusni antikoagulans

Izvor: B. Vrhovac i suradnici (2008) Interna medicina, str.1389.



## 2.7. Liječenje sistemskog eritemskog lupusa

Bolest je kronična i neizlječiva, a zahvaljujući primjeni suvremenih terapijskih sredstava prognoza bolesnika je poboljšana.

Može se reći da se liječenje SLE od dvije osnovne komponente:

- 1) poremećaj uzrokovan zahvaćanjem pojedinog organa liječi se na uobičajeni način
- 2) osnovni imunosni/upalni poremećaj liječi se primjenom protuupalnih/imunosupresijskih lijekova (2).

Odluka o primjeni pojedinog lijeka u određenoj dozi temelji se na specifičnoj zahvaćenog organa te na parametrima koji pokazuju trenutačnu upalnu aktivnost bolesti (SE, CRP, koncentracija komplementa i titar antitijela). Mijalgije i artralgijske liječe se nesteroidnim antireumaticima. Dermatitis se zbrinjava kremama s visokim UV-faktorom, prolaznom primjenom topičkih steroida te peroralnom primjenom antimalarika (hidroksiklorokin). Hidroksiklorokin se, u nas, koristi u dozi od 250 mg dnevno. Lijek se pije uvečer prije spavanja, kako bi se izbjegao neugodan osjećaj „morske bolesti“. Nuspojave se mogu očekivati na koži, probavnom sustavu i hemopoezi (depigmentacija kose, leukopenija). Jedina ozbiljna komplikacija hidroksiklorokina je klorokvinska retinopatija (zbog taloženja lijeka u mrežnici oka). Svaki bolesnik koji uzima hidroksiklorokin treba svakih šest mjeseci obaviti oftalmološki pregled. Primjena antimalarika djeluje i na opće simptome poput umora, slabosti. Serozitis i citopenija liječe se glukokortikoidima (2).

Nakon postizanja remisije bolesti bolesnici trebaju još barem 6-12 mjeseci uzimati manju dozu glukokortikoida (doza održavanja). Nuspojave glukokortikoida jesu hiperglikemija, osteoporoza, hipertenzija te sklonost infekcijama. Razvoj osteoporoze prevenira se primjenom kalcija i vitaminom D3. Izbjegava se primjena hormonske terapije u prevenciji osteoporoze u bolesnika s lupusom (2).

Ako su zahvaćeni bubrezi ili SŽS, primjenjuju se više doze glukokortikoida, katkad je potrebno primijeniti kombiniranu imunosupresijsku terapiju glukokortikoidima i citostaticima. U liječenju lupusnog glomerulonefritisa primjenjuje se ciklosporin A. Dobre rezultate u liječenju lupusnog glomerulonefritisa i održavanju remisije pokazuje miklofenolat-mofetil. Plazmafereza se primjenjuje samo u teškim oblicima zahvaćenosti SŽS-a. Primjena

antikoagulacijske terapije nužna je u razvijenom nefrotičkom sindromu, a ako je već bilo vaskularnog incidenta, indicirana je antikoagulacijska terapija (2).

Pokušaji liječenja SLE-a transplantacijom koštane srži uglavnom su sporadični te su više od znanstvenog nego kliničkog značaja. Iz dosadašnjeg iskustva nije jasno je li terapijski uspjeh posljedica djelovanja transplantiranih stanica ili pripremnog imunoablacijskog protokola (2).

Ovako prikazani postupci predstavljaju današnji stav u liječenju oboljelih od SLE. U skladu sa stalnim daljnjim razvojem medicinske znanosti i prakse, vjerovatno će postupke trebati modificirati, no za sada se smatra najprikladnijim. Takvi postupci kod velikog broja bolesnika može ublažiti tok bolesti te tako poboljšati prognozu bolesnika (2).

## ***2.8. Prognoza bolesnika s sistemskim eritemskim lupusom***

Prognoza bolesnika s lupusom ponajprije ovisi o zahvaćenosti bubrega i središnjeg živčanog sustava bolešću- ako nema znakova afekcije, prognoza je dobra. Može se reći da se prognoza u posljednjih 50-ak godina drastično promijenila od 50-postotnog petogodišnjeg preživljavanja 1955. Godine do 85-postotnog dvadesetogodišnjg preživljenja 1995. (2).

## ***2.9. Sistemski eritemski lupus i trudnoća***

### ***2.9.1. Opći principi***

Komplikacije tijekom trudnoće s majčine strane mogu biti pogoršavanje lupusa, pogoršanje bubrežnog oštećenja, pojava ili pogoršanje hipertenzije, razvoj preeklampsije ili venske trombembolije. S fetalno-novorođenačke strane pobačaj, zastoj rasta (IUGR), prijevremeni porod, sindrom neonatalnog lupusa (NLS) (3).

Kao i kod mnogih medicinskih stanja u trudnoći, najbolji ishodi kod majke i fetusa i novorođenčeta postižu se kohezivnim multidisciplinarnim pristupom. Za pacijentice sa SLE, multidisciplinarni tim uključuje reumatologa (idealno upoznatog s trudnoćom u bolesnika sa SLE), opstetričara, nefrologa, fetalnog kardiologa, specijalista za fetalnu medicinu, neonatologa. Njega žene trebala bi uključivati učinkovitu procjenu i stratifikaciju rizika od trudnoće, nakon čega slijedi individualno prilagođeno savjetovanje o trudnoći.

Rano prepoznavanje i upravljanje komplikacijama (medicinskim i / ili opstetričkim) su važni, uz sudjelovanje liječnika s iskustvom u vođenju trudnoće kod pacijentica sa SLE. Nakon porođaja, podjednako je prilagođen postnatalni plan liječenja, uključujući neonatalno liječenje gdje je to potrebno i praćenje reumatologa.

### **2.9.2. Rizik kod pacijentice sa SLE**

Savjetovanjem o trudnoći trebalo bi prikupiti detaljne informacije kako bi se utvrdio individualni rizik žene u vezi s trudnoćom.

To bi trebalo uključivati prošlu i trenutnu aktivnost SLE bolesti:

- 1) najnovija pogoršanja i učestalost pogoršanja,
- 2) prethodno postojeće oštećenje organa,
- 3) povijest lijekova i nedavni serološki profil (anti-dsDNA, anti-Ro, La antitijela, antifosfolipidna tijela, C3 i C4 komplement komplemenata),
- 4) trebalo bi dokazati bilo kakve dodatne medicinskih poremećaje (hipertenzija, dijabetes, bubrežna bolesti i VTE, zajedno s bilo kojim dodatnim lijekovima)

Prethodna porodnička povijest trebala bi obuhvaćati trudnoću i ishod svih trudnoća, s posebnim osvrtom na fetalne i / ili novorođenčadske gubitke ili komplikacije (pobačaj, mrtvorodenče, mala gestacijska dob, prijevremeni porod, urođeni srčani blok i osip eritematoznog lupusa novorođenčeta (NLE) i majčine komplikacije (preeklampsija, antenatalni ili postporođajni izljevi, VTE. Početni krvni tlak i analiza urina trebaju se provoditi u klinici. Treba zatražiti početne krvne pretrage (kompletna krvna slika, urea i kreatinin, elektroliti i testovi funkcije jetre. Dodatni testovi specifični za organe (srčani odjek, testovi plućne funkcije) mogu biti korisni u procjeni funkcije oboljelih osoba (4).

Na temelju ovih podataka, žene s SLE mogu se podijeliti u sljedeće skupine:

- 1) trenutna remisija ili stabilna niska aktivnost bolesti, uz stabilno liječenje;
- 2) rana faza ili trenutno aktivna bolest;
- 3) ozbiljno oštećenje funkcije organa ili postojeće ozbiljno oštećenje organa

Žene u skupini 3 imaju posebno visok rizik od komplikacija, uključujući pogoršanje i napredovanje bolesti i zatajenje organa, a postoji i ozbiljan rizik zatrudnoću (5).

Neki klinički scenariji mogu se smatrati relativnom ili apsolutnom kontraindikacijom za trudnoću (tablica 2).

Tablica 2. Kontraindikacije za trudnoću

Pogorošavanje SLE
Moždani udar u zadnjih 6 mjeseci
Plućna hipertenzija
Zatajenje srca
Vulvopatija
Restriktivna bolest pluća
Kronična bolesr bubrega 4.-5. stadij
Nekontrolirana hipertenzija
Rana pojava preeklampsije (<28 tjedana gestacije) ili HELLP sindrom

Izvor: Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. Eur J Clin Invest.

### **2.9.3. Hipertenzija u pacijentica sa SLE-om**

Preeklampsija, sindrom HELLP (hemoliza, porast jetrenih enzima i smanjenje broja trombocita), eklampsija, trudnoćom uzrokovana hipertenzija, kronična hipertenzija može biti prisutna u trudnica sa SLE-om, osobito u sklopu lopusnog nefritisa.

Kao bolest preeklampsiju karakterizira povećani arterijski krvni tlak i proteinurija koja obično započne u drugoj polovici trudnoće. Klinički je problem sličnost simptoma preeklampsije u trudnoća sa simptomima aktivnog lupusa u takovih trudnica. U razlučivanju ova dva poremećaja koristimo fizikalne i laboratorijske parametre uz razmatranje faktora rizika navedenih u tablici 3 (6).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza između preeklampsije i aktivnosti SLE-a u trudnica

<b>Faktori rizika</b>	<b>Preeklampsija</b>	<b>Aktivnost bolesti</b>
Prva trudnoća	Povećan rizik	Nema utjecaja
Preeklampsija u prethodnoj trudnoći	Povećan rizik	Nema utjecaja
Višestruka trudnoća	Povećan rizik	Nepoznat utjecaj
Lupus nefritis u anamnezi	Povećan rizik	Povećan rizik
Vrijeme pojavljivanja	Obično nakon 30. Tjedna trudnoće	Bilo koje vrijeme trudnoće
<b>Laboratorijski nalazi</b>	<b>Preeklampsija</b>	<b>Aktivnost bolesti</b>
Aktivni sediment urina	Obično negativan	Pozitivan
Coombsov test	Obično negativan	Može biti pozitivan
C3 i C4 komponente komplementa	Obično urednih vrijednosti	Mogu biti snižene
Anti dsDNA	Obično negativan	Može biti pozitivan
Urična kiselina u serumu	Nizak	Normalan
Kalcij u urinu	Nizak	Normalan
<b>Fizikalni nalaz: simptomi i znaci</b>	<b>Preeklampsija</b>	<b>Aktivnost bolesti</b>
Vaskulitični osip, diskoidni lupus, alopecija, afte	Nisu prisutni	Prisutni
Artritis	Nije prisutan	Prisutan
Serozitis	Nije prisutan	Prisutan

Izvor: Clowse i suradnici (2011), The Clinical Utility of Measuring Complement and Anti-dsDNA Antibodies During Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol.

Kada je preeklampsija praćena prisutnošću toničko-kloničkih grčeva tijela u trudnice, govorimo o eklampsiji. Trudnoćom uzrokovana hipertenzija pojam je koji označava povišen arterijski krvni tlak prvi put nakon 20. tjedna trudnoće i praćen je otokom (posebice donjih

ekstremiteta) i nalazom bjelančevina u sedimentu i 24-h urinu. Kronična hipertenzija odnosi se na povišen arterijski krvni tlak prije trudnoće ili ako se javi prije 20. tjedna trudnoće. Usprkos ovome, lupus nefritis u anamnezi nije kontraindikacija za trudnoću, osobito ako je došlo do začeca nakon najmanje šest mjeseci mirne faze bolesti (6).

#### **2.9.4. Izazov za trudnoću**

Raslojavanje žena u ove tri skupine omogućuje cjelokupni pristup upravljanju, s prilagodbama u pojedinim situacijama:

1) SLE u remisiji ili stabilna niska aktivnost bolesti (lijekove treba pregledati i po potrebi prilagoditi; te žene treba upozoriti da je sigurno planirati trudnoću) (4,5).

2) SLE u ranoj fazi nakon nedavne dijagnoze ili aktivne bolesti (te žene treba poticati na odgađanje trudnoće i da koriste učinkovitu kontracepciju. Lijekove treba pregledati uz propisivanje imunosupresiva (idealno hidroklorokin i azatioprin koji će biti siguran u trudnoći). Potrebno je izvršiti daljnju reviziju radi praćenja napretka. Nakon što se stanje SLE poboljša (ili idealno, uđe u remisiju), žene se trebaju upozoriti da je sigurno planirati trudnoću (4,5).

3) Teško oštećenje funkcije organa i prethodno postojeće ozbiljno oštećenje organa. Te žene treba upozoriti na ozbiljne rizike po zdravlje i rizike povezane s trudnoćom (4,5).

Kada pacijentice sa SLE postanu stabilne s neaktivnom bolešću, može se započeti rasprava o potencijalnim medicinskim i porođničkim rizicima te odgovarajuće planiranje trudnoće. Pacijentice bi trebalo uvjeriti da se trudnoća sa SLE smatra visoko rizičnom, no multidisciplinarnim nadzorom u trudnoći i puerperiju rezultira visokim uspjehom (4).

Za pacijenticu, medicinski rizici su mogući učinci trudnoće na njezin SLE (pogoršavanje bolesti, progresivno oštećenje organa). Porođnički rizici posljedica su učinaka SLE na njezinu trudnoću za nju (preeklampsija, VTE) i plod (pobačaj, IUGR, prijevremeni porod, mrtvorodenče).

Pacijentice s aktivnom bolešću (trenutno ili tijekom 6 mjeseci prije začeća), lupusnim nefritisom ili srčanim/ plućnim zahvaćenjem, izloženi su većem riziku od pogoršanja i medicinskih i porodničkih komplikacija tijekom trudnoće. Žene s trombotičkim ili opstetričkim antifosfolipidnim sindromom (APS) imaju povećani rizik od VTE ili gubitka trudnoće. Žene s anti-Ro ili anti-La antitijelima trebaju se savjetovati o fetalnim i novorođenačkim rizicima (tablica 4) (5,7,8).

Tablica 4. Čimbenici koji utječu na ishod trudnoće sa SLE

Aktivnost bolesti
Lupusni nefritis
Anti-Ro / Anti-La antitijela
Antifosfolipidni sindrom
Zahvaćenost srca i pluća

Izvor: Ostensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.

### **2.9.5. Antifosfolipidna antitijela (aPL) i Antifosfolipidni sindrom u trudnoći (APS)**

Važno je razlikovati antifosfolipidna antitijela (aPL) i antifosfolipidni sindrom (APS). Međunarodna konsenzusna izjava o APS klasifikaciji uključuje laboratorijske i kliničke kriterije. Dijagnoza aPL zahtijeva dva pozitivna testa, u razmaku od > 12 tjedana, najmanje jednog antikoagulansa lupusa, antikardiolipinskog antitijela (srednji / visoki titar) i antitijela protiv beta2-glikoproteina I (9).

APS se dijagnosticira ako postoji aPL s dodatnim kliničkim značajkama trombotičkih ili opstetričkih komplikacija. Trombotski APS uključuje jednu ili više kliničkih epizoda arterijske, venske ili tromboze malih krvnih žila. Opstetrički APS uključuje sljedeće: jedan ili više nepovoljnih ishoda trudnoće (neobjašnjiva smrt fetusa) >10 tjedana trudnoće; prerano rođenje morfološki normalnog fetusa < 34 tjedna zbog preeklampsije, eklampsije ili

insuficijencije posteljice (uključujući porođajnu težinu) manje od desetog centila); ili tri ili više neobjašnjivih uzastopnih spontanih pobačaja <10 tjedana) (10).

Soh i suradnici uspoređivali su ishode trudnoće između žena s aPL i APS-om. Obje su skupine primale aspirin u trudnoći. Žene s APS-om također su primale niskomolekularni heparin koje su bile u visokom riziku od VTE, imale su prethodne komplikacije u kasnoj trudnoći ili su imale raniji štetni ishod unatoč upotrebi aspirina. Žene s aPL imale su slične ishode kao i kontrole, dok su one s APS imale četverostruko veću stopu hipertenzije ili preeklampsije uzrokovane trudnoćom i pet puta veću stopu gubitka trudnoće, sa značajno nižom porođajnom težinom. Stoga se preporučuje da žene koje imaju samo aPL mogu primiti aspirin, ali ne i rutinski niskomolekularni heparin (11).

APL treba razmatrati kao čimbenik rizika za tromboemboliju. Ako postoje još tri čimbenika rizika, pacijentica se može uzeti u obzir za antenatalno niskomolekularni heparin; ako postoje dva druga čimbenika rizika, niskomolekularni heparin se može razmatrati od 28. tjedna; ako postoji još jedan faktor rizika, postnatalni niskomolekularni heparin može se razmatrati 10 dana. Svaka pacijentica koja prima antenatalni niskomolekularni heparin treba nastaviti i 6 tjedana nakon poroda (12).

Pacijentice s APS-om (koje će često biti na dugotrajnoj oralnoj antikoagulaciji) treba ponuditi trombopofilaksu s većom dozom niskomolekularnog heparina antenatalno i tijekom 6 tjedana nakon porođaja ili dok se nakon porođaja ne vrate na oralnu antikoagulantnu terapiju (13). Tijekom trudnoće, ove pacijentice se kontroliraju putem hematologa i reumatologa (12).

Pacijentice s APS-om s ponavljanim pobačajem <10 tjedana trebaju uzimati aspirin od začeća. Ako su prethodno pobacili tijekom uzimanja aspirina, treba dodati niskomolekularni heparin i nakon potvrde trudnoće. APS-om s pobačajem >10 tjedana trudnoće ili s prijevremenim rođenjem morfološki normalnog fetusa <34 tjedna zbog preeklampsije, eklampsije ili insuficijencije posteljice (uključujući porođajnu težinu manju od desete centila) trebale bi uzimati aspirin od začeća s niskomolekularnim heparinom (13).



### 2.9.6. *Lupusni nefritis u trudnoći*

U trudnica s aktivnom bolesti lupusa nefritisa česti su spontani pobačaji. Procjenjuje se da će 25% onih s pogoršanjem bubrežne funkcije (pokazatelj je povišenja bubrežnih parametara) u trudnoći u konačnici imati ireverzibilno oštećenje bubrega i nakon trudnoće usprkos pravovremenom i pravovaljanom liječenjem. u trudnoći imati oštećenje bubrega i nakon poroda, usprkos adekvatnom liječenju

Tablica 5. Razlike između preeklampsije i lupusnog nefritisa u trudnoći

<b>Hipertenzija</b>	<b>Preeklampsija</b>	<b>Lupusni nefritis</b>
Hipertenzija	Nakon 20. tjedna gestacije	Bilo kada u trudnoći
Trombociti	Sniženi ili normalni	Sniženi ili normalni
Komplement	Normalan ili snižen	Snižen
Anti dsDNA	Odsutna ili nepromjenjena	Porast titra
Kreatinin	Normalan ili povišen	Normalan ili povišen
Mokraćna kiselina u serumu	Povišena (>5.5 mg/dl)	Normalna
24-satni kalcij u urinu	<195 mg/dl	>195 mg/dl
Sediment u urinu	Inaktivan	Aktivan
Drugi organi zahvaćeni	Povremeno SŽS ili HELLP	Da
Odgovor na steroide	Ne	Da

Izvor: Martinez-Rueda et al. (1996), Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus

U pacijentica s trajnim značajnim gubitkom proteina zbog prethodnog lupusnog nefritisa, proteinurija se može povećati tijekom trudnoće zbog povećanog bubrežnog krvotoka, bez ukazivanja na aktivni nefritis. To može biti izraženije u pacijentica koje ubrzano zaustavljaju ACE inhibitore i / ili blokatore receptore angiotenzina II. prije ili u ranoj trudnoći. Očekuje se da se udvostručenja proteinurije od početne razine u ranoj trudnoći. Također može biti teško razlikovati infekciju od upale u pacijentica sa SLE (Tablica 6). To je važno jer je pojava sepse

uzročnik smrti majke, kao što je i uzrok smrti kod ostalih žena sa SLE. Ako postoji kakva dijagnostička sumnja, bilo bi vrijedno koristiti intravenski imunoglobulin za liječenje jer će to ublažiti upalu, ali ne i pogoršati infekciju (za razliku od visokih doza steroida).

Tablica 6. Razlike između infekcije i upale u SLE pacijentica

Značajke infekcije	Značajke upale	Značajke prisutne kod infekcije i upale
Povišeni CRP	Uredna vrijednost CRP-a	Mučnina, povraćanje, artralgija
Povišeni leukociti	Odgovor na imunosupresiju	Vrućica
Odgovor na antibiotike	Niski C3 i C4 komplement komplemenata	Smanjeni leukociti
Povišen prokalcitonin	Povišena dsDNA antitijela	/

Izvor: Ateka-Barrutia O., Nelson-Piercy C., (2012), Management of rheumatologic diseases in pregnancy

### 2.9.7. Lijekovi i trudnoća sa SLE

Osim promjene ili prestanka uzimanja lijekova koji bi mogli biti štetni u trudnoći i započinjanja dodatnih lijekova kao što su antihipertenzivi, svim ženama s SLE-om treba savjetovati da uzimaju niske doze aspirina (75 mg) od 12 tjedana gestacijske dobi i tijekom cijele trudnoće kako bi smanjile rizik od nastanka i razvijanja preeklampsije.

Dodatno treba propisati odgovarajuće vitamine i minerale. Svaka žena koja planira zatrudnjeti trebala bi uzimati 400 µg folne kiseline dnevno kako bi smanjila rizik od oštećenja neuralne cijevi fetusa. Idealno je navedenu terapiju započeti 3.-6. mjeseca prije začeća. Radi prevencije

oštećenja neuralne cijevi, treba propisati visoku dozu (5 mg) folne kiseline. Sve pacijentice trebaju uzimati 10 µg vitamina D dnevno za zdravlje i razvoj kostiju i zuba . Preporučuje se i terapija kalcijem. Kako žene s SLE imaju povećan rizik od preeklampsije, svima se preporučuje primjena kalcija.

Proizvođači i upravna tijela za lijekove liječenjem u trudnoći često postupaju s razumljivim oprezom, a obično se temelje na podacima iz retrospektivnih serija slučajeva, izoliranim prikazima slučajeva i studijama na životinjama.

Europski proizvođači lijekova nedavno su pregledali upotrebu antireumatskih lijekova prije i tijekom trudnoće i tijekom laktacije. 2016. godine izradili su četiri sveobuhvatna načela, kao i izjave („točke koje treba razmotriti“), o upotrebi ovih lijekova tijekom trudnoće i dojenja (14).

Principi EULAR-a uključuju važnost planiranja obitelji, čiji je cilj spriječiti ili suzbiti aktivnost majke uz minimaliziranje štete po fetusu / djetetu, uravnoteženje rizika od lijekova i rizika od neliječene bolesti i važnost multidisciplinarnog unosa pri donošenju odluka o liječenju (14).

Britansko društvo za Reumatologiju također su 2016. godine izradili smjernice utemeljene na dokazima o propisivanju lijekova u trudnoći i dojenju (15). (Tablica 8.)

Tablica 7. Sigurnost i primjena lijekova u pacijentica sa SLE-om prije začeća, u trudnoći i tijekom dojenja

Lijekovi	Prije začeća	Trudnoća i savjeti	Učinci kod majke	Učinci kod fetusa	Laktacija
Protuupalni analgetici (NSAIDs)	Dugotrajna primjena može inhibirati ovulaciju	Može se koristiti s oprezom u prvom i drugom tromjesečju. Izbjegavati nakon 32. tj. trudnoće	Može pogoršati hipertenziju majke	Prerano zatvaranje ductus arteriosus-a, oštećenje bubrežne funkcije uzrokujući oligohidramnion i zatajenje bubrega	Izlučuje se u majčino mlijeko, ali nema štetnih posljedica
Aspirin 75 mg	Siguran	Siguran	Smanjuje rizik	Siguran	Siguran

			od preeklampsije		
Paracetamol	Siguran	Siguran	Siguran	Siguran	Siguran
Kortikosterodi	Sigurni	Sigurni (u odgovarajućim dozama)	dijabetes, hipertenziju, preeklampsiju i infekcije	Rizik od pobačaja	Sigurni (male koncentracije u mlijeku 5%-25%)
Hidroksiklorokin	Siguran	Siguran	Siguran	Siguran	Siguran (male koncentracije u mlijeku)
Ciklosporini	Sigurni	Ne utječe na fertilitet	Sigurni (u dogovoru s reumatologom i nefrologom)	Prijevremeni porod i mala porođajna težina	Sigurni
MTX	Prestati koristiti 3 mjeseca prije planirane trudnoće	Kontraindiciran u trudnoći	Ciroza jetre	Teratogen, defekte neuralne cijevi	Prisutan u majčinom mlijeku u malim količinama
Azatioprin	Ne utječe na fertilitet	Siguran u malim dozama	Siguran u odgovarajućim dozama	Siguran	Siguran (male koncentracije u mlijeku)
Takrolimus	Siguran	Siguran	Koristi se kod lupusnog nefritisa	Niska porođajna težina i prijevremenim porod	Siguran
Ciklofosfamid	Prestati koristiti 3 mjeseca prije planirane trudnoće	Prekinuti prije trudnoće	Može se razmotriti korištenje	Teratogen	Izbjegavati, luči se u majčino mlijeko
Mofelmikofenolat	Prestati 3	Prekinuti prije	Može se	Teratogen.	Izlučuje se u

	mjeseca prije trudnoće	trudnoće	razmotriti korištenje	Povećane stope pobačaja	majčino mlijeko
--	---------------------------	----------	--------------------------	----------------------------	--------------------

Izvor: Silva C., Bonfa E., Ostensen M. Maintenance, (2010) Of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs

Lijekovi koji su sigurni tijekom trudnoće (u svim tromjesečjima) i tijekom dojenja za održavanje remisije i liječenje su hidroklorokin, azatioprin, ciklosporin i takrolimus (5,14). Cilj bi trebao biti korištenje imunosupresiva. Kortikosteroidi su sigurni za kontrolu simptoma aktivne bolesti. Aspirin i paracetamol su također sigurni. Metotreksat, mofetilmikofenolat i ciklofosfamid moraju se prekinuti prije trudnoće zbog dokazane teratogenosti i ne smiju se koristiti tijekom dojenja.

Blago pogoršanje bolesti tijekom trudnoće može se liječiti hidroklorokinom ili oralnim steroidima u malim dozama. Umjereni ili teški pogoršanje bolesti može zahtijevati uporabu intravenskog metilprednizolona ili oralnih steroida s visokim dozama, nakon čega slijedi brzo smanjenje na oralne steroide za održavanje u malim dozama, u kombinaciji sa sigurnim imunosupresivima. Može biti potreban intravenski imunoglobulin.

Prema literaturnim podacima pacijentica koje imaju antifosfolipidni sindrom i ponavljane spontane pobačaje, a nemaju u anamnezi podatak o trombozama, preporučuje se uzimanje antiagregacijskih doza aspirina u kombinaciji s nefrakcioniranim heparinom ili profilaktičke doze niskomolekularnog heparina s početkom uzimanja u ranoj trudnoći

Antihipertenzivni lijekovi za postojeću hipertenziju i preeklampsiju mogu uključivati labetalol, metildopu ili nifedipin kao sigurno prvo liječenje (pojedinačno ili u kombinaciji) u bilo kojoj fazi začeća, trudnoće ili dojenja (13).

### **2.9.8. SLE u antenatalnom razdoblju**

Rizik od pojave (antenatalno ili postporođajno) ovisi o aktivnosti bolesti 6-12 mjeseci prije začeća. Žene s SLE u remisiji tijekom ovog razdoblja imaju manji rizik od pojave pogoršanja bolesti tijekom trudnoće, dok žene s aktivnim SLE imaju visok rizik od nastanka

pogoršanja. Tegobe koje nastaju pogoršanjem su bolni zglobovi, promjene na koži ili blagi hematološki utjecaj. Obično se dobro kontroliraju kratkotrajnim uvođenjem ili povećanjem oralnih steroida.

### **2.9.9. Fetalne komplikacije kod pacijentica sa SLE**

Studijska skupina LUMINA u SAD-u procijenila je utjecaj SLE na ishode trudnoće. 36% žena s SLE imalo je dobar ishod trudnoće, a 64% negativan ishod. Kao dio cijele skupine, otprilike petina je imala pobačaj (<20 tjedana gestacije), prekid trudnoće ili prijevremeni porod (<34 tjedna gestacije). Važno je, međutim, napomenuti da razlog za prekid (bez obzira na zahtjev majke ili terapijski za indikacije majke ili fetusa) nije zabilježen. Autori također sugeriraju da je mnogim pacijenticama u njihovoj istraživanoj populaciji možda nedostajao pristup specijaliziranoj opstetričko-reumatološkoj skrbi, za koju se zna da ima blagotvorne učinke na ishode trudnoće. Trudnoće pacijentica sa SLE nose povećane rizike IUGR-a. Stoga je praćenje rasta fetusa ultrazvučnim pretragama važno za sve žene s SLE s faktorima rizika za loš ishod trudnoće, visok rizik za prijevremeni porođaj (16).

### **2.9.10. Neonatalni lupus**

Neonatalni lupus (NLS) fiziološki razmatrano je pasivno stečena autoimuna bolest nastala transplacentarnim prijelazom anti-Ro/SS-A ili anti-La/SS-B autoantitijela klase IgG iz majčine cirkulacije.

Postoje dva glavna oblika NLS-a: eritematozni lupus novorođenčeta (eng. neonatal lupus erythematosus (NLE)) i urođeni srčani blok (eng. congenital heart block (CHB)). Rijetki su jetreni i hematološki oblici. Oblici mogu koegzistirati: primjerice, dijete s CHB-om može imati i kožne manifestacije. Kožni, jetreni i hematološki simptomi su prolazni. CHB je trajan (17).

Kompletni srčani blok je ireverzibilna promjena povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom ploda, odnosno kasnije novorođenčeta. Pažljivo praćenje učestalim fetalnim ehokardiografskim pregledima od 18. do 24. tjedna trudnoće može rano otkriti pojavu

navedenog poremećaja koji se očituje u početku bradikardijom, a zatim asinhronijom u radu pretklijetki i klijetki srca ploda, točnije po rođenju novorođenčeta. Ultrazvučnu procjenu fetalnog srca specijalist za fetalnu medicinu ili fetalnu kardiologiju trebao bi provesti od 18.-20. tjedna trudnoće kod svih žena s anti-Ro ili anti-La antitijelima. To omogućuje procjenu srčane anatomije i funkcije te prisutnosti ili odsutnosti hidropsa (18).

Ako se utvrde dokazi miokarditisa, ascitesa ili hidropsa, tada bi se mogla razmotriti terapija fetalnim steroidima (deksametazon ili betametazon) (18).

Pravovremenim liječenjem moguće ga je ukloniti ili pak izbjeći kasnije pogoršanje funkcije srca fetusa. Kod trudnica koje su u prethodnoj trudnoći imale dijete s kompletnim srčanim blokom, prema literaturnim podacima smatra se da ima dobrobiti, dodatna korist primjena intravenskih imunoglobulina, jer sprečava prijenos patogenih autoantitijela u fetus. Druge pojave neonatalnog lupusa, kao što su eritemske kožne promjene, citopenije i kolestatski hepatitis prolaze spontano, a važno ih je poznavati kako bi se izbjegle kasnije pogreške.

### ***2.9.11. Vođenje trudnoće u pacijentica sa SLE***

Sve trudnice sa SLE moraju imati posebnu skrb u trudnoći. Takve pacijentice bi barem jednom trebale posjetiti reumatologa koji je upoznat sa SLE u trudnoći. Uz rezerviranje krvnih testova, trebaju se dobiti osnovni testovi bubrežne i jetrene funkcije, serološki status (ako je nepoznat) i aktivnost bolesti (C-reaktivni protein, anti-ds DNA, antitijela, komplement). Žene s prethodnim lopusnim nefritisom, drugim čimbenicima primjerice s proteinurijom trebale bi imati početni mokraćni protein kvantificiran PCR-om ili 24-satnim sakupljanjem (4).

U prvom tromjesečju pacijentice bi trebale kontrolirati trudnoću od strane ginekologa i reumatologa kako bi se utvrdio status bolesti i rizik od trudnoće. Učestalost naknadnih antenatalnih ili reumatoloških posjeta klinici ovisit će o tim rizicima. Kao smjernice, žene treba pregledavati svaka 4 tjedna u periodu od 16 do 28 tjedana, svaka 2 tjedna u periodu od 28 do 34 tjedna i svaki tjedan od 34 tjedna. Kod svakog posjeta treba dokumentirati prisutnost ili odsutnost simptoma upale ili preeklampsije (4).

Sve trudnice sa SLE trebaju uzimati niske doze aspirina (75 mg) od 12. tjedna trudnoće kako bi smanjile rizik od preeklampsije. VTE rizik također treba procijeniti pri prvom posjetu i

tijekom cijele trudnoće. Pacijentice s visokim rizikom trebale bi primati tromboprolifaksu s niskomolekularnim heparinom i biti educirane o simptomima duboke venske tromboze.

Trudnice koje imaju blagu, stabilnu bolest bez drugih čimbenika rizika za SLE za kompliciraniju trudnoću mogu biti prikladne za kontinuirano liječenje od strane opstetričara, uz daljnje liječenje kod reumatologa ako se pojave komplikacije (4).

Trudnicama s aktivnom bolešću ili one s visokim rizikom od komplikacija trebale bi redovito dolaziti kod opstetričara i reumatologa, kao i od drugih stručnjaka primjerice nefrologa, kardiologa, ovisno o manifestacijama bolesti. S prethodnom hipertenzijom, preeklampsijom ili bubrežnom bolešću trebale bi imati češće provjere krvnog tlaka i urina. Ovi dodatni pregledi mogu biti kod liječnika opće ili obiteljske medicine (4).

Trudnice na steroidima ili one s prethodnim gestacijskim dijabetesom trebale bi kontrolirati gestacijski dijabetes u 16. tjednu, a ako je nalaz uredan, opet u 26. do 28. tjednu. Ovisno o izboru opstetričara, dijabetes se može kontrolirati slučajnom glukozom u krvi, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), oralni test tolerancije glukoze ili praćenje šećera u krvi s prstom. S teškim ili aktivnim SLE trebaju se ponoviti krvne pretrage svakih 4–8 tjedana tijekom trudnoće (4).

Ultrazvučni pregledi za procjenu rasta i dobrobiti fetusa (procjena plodove vode, doppler mjerenje protoka krvi fetusa) trebaju se provoditi u pacijentica s aktivnom bolešću ili s prethodnom složenom povijesti bolesti. Standardni pristup može biti kasno drugo tromjesečje (26–28 tjedana) i sredinom trećeg tromjesečja (34–36 tjedana). Ako postoje posebne zabrinutosti, ultrazvučni pregledi se mogu izvoditi svaka 2–4 tjedna ako postoje znakovi ugrožavanja ploda.

Trudnice s anti-Ro / La antitijelima trebale bi imati dodatni nadzor zbog rizika od fetalnog CHB. Treba uputiti trudnicu na fetalnu ehokardiografiju od 18–20 tjedna i ponovno od 26–28 tjedana. Fetalno srce treba auskultirati svaka 1–2 tjedna (19).

U konačnici, treba imati na umu da je 30%–50% trudnoća neplanirano. Žene s SLE-om mogu zatrudnjati tijekom teratogene terapije lijekovima. Neki pacijenti mogu odabrati prekid trudnoće, drugi će htjeti nastaviti. Za daljnje praćenje potrebna je ultrazvučna potvrda gestacijske dobi i određivanje točnih datuma začeća jer je izuzetno važno kako bi se omogućila individualna procjena rizika i precizno savjetovanje. Detaljni ultrazvučni pregled opstetričara, radi utvrđivanja glavnih strukturnih abnormalnosti mogu se poduzeti u 12. i 20.



tjednu trudnoće. Invazivno testiranje (uzorkovanje korionskih resica ili amniocenteza) nije indicirano samo za teratogenu izloženost lijekovima, već bi se nudilo pacijenticama s visokorizičnim probirom na trisomiju ili s fetalnim strukturnim abnormalnostima (14).

### ***2.9.12. Porod u pacijentica sa SLE***

Pacijentice sa SLE imaju povećani rizik od prijevremenih poroda. To može biti spontano ili može biti jatrogeno od strane majke ili fetusa (pogoršanje lupusa, preeklampsija, IUGR). Ovisno o dijagnozama majke porod se može dovršiti vaginalno ili carskim rezom. Odluka o carskom rezu ovisi o indikacijama od strane majke i fetusa.

Kod prijevremenog poroda, majci se propisuje dati dvije intramuskularne injekcije (betametazon ili deksametazon) kako bi pomogle sazrijevanju pluća fetusa, idealno > 24 sata ili 7 dana prije poroda (12). To je neovisno kod bilo koje majčine terapije za SLE jer većina lijekova za SLE dolazi do fetusa preko posteljice samo u minimalnim količinama (<10% majčine doze) (20). Ako je gestacijska dob <32 tjedna, postoje dokazi da magnezijev sulfat može imati fetalne neuroprotektivne koristi (može se davati i ženama s teškom preeklampsijom radi sprečavanja eklampsije) (12).

Trudnice koje primaju niskomolekularni heparin trebale bi prekinuti primjenu na početku spontanog porođaja ili noć prije inducirano porođaja ili carskog reza.

Majci je dozvoljeno na izbor želi li imati će imati regionalnu anesteziju (epiduralnu ili spinalnu) 12 sati nakon zadnje doze niskomolekularnog heparina.

Alternativne metode analgezije, poput dušikova oksidula (donopa) koju kontrolira pacijentica, dostupne su pacijenticama koje zahtijevaju dodatno ublažavanje boli, a koje nisu unutar sigurnog vremenskog okvira nakon primjene niskomolekularnog heparina za regionalnu anesteziju. S niskomolekularnim heparinom se može ponovno započeti 4 sata nakon spinalne anestezije ili nakon uklanjanja epiduralnog katetera, pod uvjetom da je žena hemodinamički stabilna. Epiduralni kateter treba ukloniti 12 sati nakon najnovije injekcije niskomolekularnog heparina (12).

### **2.9.13. Postpartalno pogoršanje bolesti, drugi rizici i praćenje**

Smatra se da je puerperij (6-8. tjedana nakon poroda) razdoblje visokog rizika od pojave pogoršanja lupusa, iako su neke skupine utvrdile da se aktivnost bolesti smanjuje nakon trudnoće) (16).

Žene koje uzimaju hidroklorokin, azatioprin i steroide za imunosupresiju u trudnoći trebaju se uvjeriti da su ti lijekovi sigurni za dojenje i savjetovati im da nastave.

Reumatolog koji je upoznat s bolesti babinjače od početka trudnoće, trebao bi obaviti kontrolni pregled babinjače na odjelu prije otpusta, uz naknadni pregled ambulantno tijekom 4–6 tjedana nakon poroda, ovisno o antenatalnim ili intrapartalnim komplikacijama lupusa i čimbenicima rizika za komplikacije lupusa. Ovaj pregled je nužan kako bi se mogle otkriti bilo kakve komplikacije lupusa nakon trudnoće. Treba napraviti temeljitu anamnezu, fizikalni pregled, krvni tlak i analizu urina, urea, kreatinin i biljeg aktivnosti bolesti (brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, anti-dsDNA i komplement).

Treba uzeti u obzir i povijest bolesti babinjače. Nedavno istraživanje u Švedskoj na 3.977 rođenih žena sa SLE tijekom 38-godišnjeg razdoblja pokazalo je da oni s nepovoljnim ishodom trudnoće su povezani s majčino-placentnim sindromom (hipertenzivni poremećaji trudnoće, abrupcija posteljice i mrtvorodenost) te da imaju povećani rizik i ubrzani razvoj kardiovaskularnih bolesti (bolest koronarnih arterija, moždani udar, periferna vaskularna bolest ili smrt od kardiovaskularnih uzroka) u kasnijem životu u usporedbi sa ženama koje su imale nekomplikiranu trudnoću. Rizik je udvostručen kod žena s SLE gestacijske dobi manje od 34 tjedna trudnoće (Soh Mc., Dib F., Nelson-Piercy C., Westgren M., McCowan L., Pasupathy D., *Rheumatology* (Oxford), 2016)

Puerperij je razdoblje povećanog rizika od duboke venske tromboze (VTE). Sve trudnice koje su primile antenatalno niskomolekularni heparin trebale nastaviti 6 tjedana nakon poroda, u dozi jednom dnevno. Pacijenticama s prethodnim ili nedavnim VTE može biti potrebna dugotrajna terapija antikoagulansima.

### **2.9.14. Kontracepcija u pacijentica sa SLE**

Savjetovanje nakon porođaja i pružanje kontracepcije posebno su važni kod pacijenata sa SLE jer je planirana trudnoća povezana s manje komplikacija i većom stopom uspješnosti trudnoće. Kontracepcijske metode (prezervativ, ženski prezervativ, dijafragma) prikladne su i lako dostupne. Prezervativi i ženski kondomi također štite od spolno prenosivih infekcija (4).

Hormonske metode mogu se podijeliti na one koje sadrže estrogen i progestogen (kombinirana oralna kontracepcijska tableta, kontracepcijski flaster i kontracepcijski prsten) i metode koje sadrže gestagen (kontracepcijske tablete samo na bazi progesterona, mirena) (4).

Kontraceptivi koji sadrže estrogen povećavaju rizik od VTE, pa su kontraindicirani u žena s APL ili APS, umjereno teškom aktivnom SLE (uključujući lupusni nefritis), hipertenzijom, pušenjem, pretilošću ili prethodnim VTE (21). Žena sa stabilnim SLE-om ili slabom aktivnošću bolesit mogu biti prikladne za primjenu oralne kontracepcije samo na bazi progesterona.

Depo-Provera (kontracepcijska injekcija, eng. combined oral contraceptive pill- COCP) i mirena dugotrajne su reverzibilne metode kontracepcije koje su pouzdane, manje se oslanjaju na usklađenost pacijenta i traju do 3 mjeseca, 3 godine ili 5 godina, odnosno. Mirena također smanjuje menstrualni gubitak krvi. Tablete samo s progesteronom su učinkovite ako se pravilno uzimaju, ali imaju užu okvir usklađenosti od COCP-a. Metode samo sa progesteronom sigurne su za žene kojima su estrogene kontraindicirani, uključujući one s VTE i hipertenzijom (21).

## **3. PRIKAZ SLUČAJA**

### **3.1. Sistemski eritemski lupus pacijentice prije trudnoće**

Kroz ovaj rad upoznali smo upoznali smo autoimunnu bolest sistemski eritemski lupus i sistemski eritemski lupus u trudnoći. Klinička slika lupusa je vrlo raznolika i zahvaća razne organske sustave. Do pozitivnog vođenja i ishoda trudnoće moguće je doći zajedničkom intervencijom ginekologa i reumatologa.

U ovom slučaju prikazati ću vam trudnicu sa sistemskim eritemskim lupusom te njezin odnos prema bolesti u trudnoći i nakon trudnoće.

Pacijentici L.B. rođena 1990.godine, dijagnosticiran je SLE sa 20 godina životne dobi. Prve simptome primjetila je u proljeće 2010. godine misleći da se radi o bezazlenim simptomima alergije jer je oduvijek alergična na inhalacijske alergene (pelud, livadska mačica, breza, pelin, ambrozija).

Nakon mjesec dana redovne terapije Dksametazonom i Synopenom, koje je primala intramuskularno, po rukama se pojavio osip. Netom nakon osipa pojavio se crveni makulopapulozni osip poput leptira u zigomatičnim regijama. Redovno se žalila na bolnost i otečenost zglobova. Prisutnošću takvog znaka L.B. je odmah upućena na odjel dermatologije i venerologije u KBC-u Osijek. Nakon pregleda dermatologa, propisana je terapija Rozamet krema koju je morala koristiti 2x dnevno na području crvenog osipa.

L.B. se zatim šalje na odjel alergologije i imunologije na serološke pretrage. Od seroloških pretraga su određena antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (tzv. ENA screen): anti-SS-A ili anti-Ro, anti-SS-B ili anti-La, anti-RNP/Sm, anti-Sm, anti-sm/RNP, antitijela na centromere, antitijela na PCNA. Nakon 2 mjeseca izrade nalaza, utvrđeno je da je ENA screen POZITIVAN, točnije povišena je reakcija antitijela Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La. Potvrđenim nalazom povišenih antitijela, pacijentica L.B. se upućuje na kontrolu hormona štitnjače (TSH, FT3, FT4, Anti-TPO) jer je majka bolovala od karcinoma štitnjače i biokemijske pretrage proteina (imunoglobulin E, imunoglobulin G, imunoglobulin A, imunoglobulin M, C3 komponent komplemenata i C4 komponent komplemenata) i serološku pretragu koagulacija (lupus antikoagulant). Povišen je bio C4 komponent komplemenata, imunoglobulin A i imunoglobulin M POZITIVNI i lupus koagulant je bio POZITIVAN. Kao dodatnu pretragu, reumatolog je napravio kapilaroskopiju. Kapilaroskopija je metoda kojom se pod povećanjem dobiva uvid u morfološke karakteristike kapilara ležišta noktiju. Na petom prstu lijeve ruke primjećeno je da karakteristika kapilara na ležištu nokta nije u obliku ukosnice, kao u zdrave osobe, nego ima izmjenjene kapilare, nespecifičnog oblika. Kako uz određenu jednu autoimunu bolest bude prisutna dodatna autoimuna bolest, pacijentica se šalje na odjel oftalmologije KBC-a osijek, Schirmerov test (izazivanje suszenja oka trakicama u vremenu od 5 minuta), jer se pacijentica požalila da unatrag dvije godine ima osjećaj pijeska u očima te osjećaj suhoće u očima. Schirmerov test je bio POZITIVAN, odnosno nije se proizvela dovoljna količina suza u vremenu od 5 minuta. Pacijentica se upućuje na scintigrafiju žlijezda

slinovnica pod sumnjom na Sjogrenov sindrom (autoimuna bolest suhих sluznica- oka, usta, rodnice).

Scintigrafijom žlijezda slinovnica potvrđena je oslabljena funkcija salivacije obje parotidne žlijezde.

Nakon obavljenih raznolikih pretraga. Pacijentici L.B. dijagnosticiran je sistemski eritemski lupus i Sjogrenov sindrom.

Kako sam navela, SLE zahvaća različite organske sustave, zbog toga se pacijentica upućuje na RTG i UZV abdomena.

Od terapije su bili propisani ciklofosfamidi, nesterodini antireumatici i controlog za očuvanje želučane sluznice.

U obiteljskoj anamnezi otac boluje od kronične hipertenzije, a majka ima sistemski eritemski lupus i VTE.

### ***3.2. Sistemski eritemski lupus pacijentice prije začeća***

Pacijentica L.B. savjetovano je planiranje trudnoće 6 mjeseci nakon neaktivnosti bolesti. S dijagnozom SLE bile upućena u primjenjivanje folne kiseline 3 mjeseca prije začeća zbog prevencije oštećenja neuralne cijevi djeteta (spine bifide). Folna kiselina je neophodna za pravilno funkcioniranje organizma jer sudjeluje u proizvodnji genetičkog materijala (DNA), popravku DNA i umnažanju stanica.

Tijekom 6 mjeseci remisije bolesti i uz propisanu terapiju pacijentica se nije žalila na tegobe.

### ***3.3. Sistemski eritemski lupus tijekom trudnoće***

S početkom začeća obavljen je prvi ginekološki pregled i UZV (6 tjedana gestacijske dobi) te se pacijentica hitno šalje reumatologu na detaljnu kontrolu kako bi ginekolozi bili upoznati sa stanjem pacijentice.

Na kontroli kod reumatologa utvrđeno je da su biokemijske pretrage uredne (CRP, sedimentacija eritrocita), pacijentica se nije žalila na tegobe.

Reumatolog, uz biokemijske pretrage i fizikalni pregled pacijentice, propisuje terapiju Hidroklorokinom, 250 mg jednom dnevno te Lupocet 500 mg u slučaju bolnih zglobova. Primjena Hidroklorokina je sigurna u trudnoći, te se do sada nisu pojavile posljedice na plod.

Kontrolni pregled reumatologa obavljati će se svaka tri mjeseca do završetka trudnoće, izuzev pogoršanja bolesti, trudnica će dolaziti po potrebi. Kontrolni pregled ginekologa obavljati će se svaka četiri tjedna uz ginekološki pregled, UZV te kompletna krvna slika.

Na kontrolnom pregledu sa 10 tjedana gestacijske dobi, trudnica se požalila na iznimno jako povraćanje, opću slabost, vrtoglavicu. Uz redovnu hidraciju i brigu za zdravlje trudnice, liječnica predlaže akupunkturu koja je priznata kao moderna znanost od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Akupunktura je korisna za liječenje mnogih stanja u žena reproduktivne dobi (bolne menstruacije, nepravilni i obilni ciklusi, neplodnost, hiperemeza u trudnoći). Nakon tri tretmana akupunkture, koja su se provodila jednom tjedno, pacijentica se više nije žalila na znane početne simptome hiperemeze te joj se opće stanje znatno poboljšalo.

U 12. tjednu trudnoće odbila je rani kombinirni probir na sindrom Down. U 14. i 18. tjednu gestacijske dobi, obavljali su se redovni ginekološki pregled, ultrazvučni pregled, fetalna ehokardiografija zbog rizika od kongenitalnog srčanog bloka, kompletna krvna slika, kontrola vitalnih znakova. Nalazi su bili urednog tijeka. U terapiju je uveden Aspirin 75 mg dnevno radi prevencije visokog rizika od preeklampsije.

U 16. gestacijske dobi napravljen je oralni test tolerancije glukoze, nalaz je bio uredan.

Sa 20. tjedana gestacijske dobi obavljen je redovni reumatološki/imunološki pregled (biokemijske pretrage krvi, urea, kreatinin). Fizikalni pregled urednog tijeka. Pacijentica navodi da se dobro osjeća i ne žali se na tegobe. Dobila je preporuke za isti nastavak liječenja.

U 22. tjednu trudnoće, na redovnoj kontroli, pacijentica je primjetila unatrag par dana edematozne potkoljenice i stopala, bolnost, vene i crvenilo na lijevoj potkoljenici. Pacijentica se upućuje na biokemijske pretrage koagulacije. Nalazom je utvrđeno nedostatak proteina S, nedostatak proteina C i nedostatak antitrombina (AT). Postavljena dijagnoza je trombofilija (lat. Thrombophilia hereditaria). Trombofilija u trudnoći može dovesti do prijevremenog poroda, intrauterini zastoj rasta (IUGR), insuficijencija posteljice, visok krvni tlak, glavobolje, preeklampsije, mrtvorodenost. Zato se pacijentica u trudnoći stavlja pod povećani nadzor.

Uz terapiju Hidroklorokinom uvodi se terapija Fragmniom 5000 iu jednom dnevno. Vitalni znaci uredni, fetalna ehokardiografija uredna.

U 26. i 30. tjednu trudnoće trudnica se nije žalila na tegobe. Terapiju redovno uzima, ne žali se na tegobe, vitalni znaci uredni. Trudnica je bila upućena na fetalnu ehokardiografiju.

U 34. tjednu trudnoće na redovnom ginekološkom pregledu, pacijentica je imala povišeni krvni tlak (150/100) i glavobolju. Primljena je na odjel Fetalne medicine pod sumnjom na preeklampiju. Od terapije je bila propisana Metil dopa 3x250 mg te mjerenje krvnog tlaka tri puta dnevno. Pod sumnjom na dovršetak trudnoće carskim rezom, trudnica je primila Deksametason radi sazrijevanja fetalnih pluća. Drugi dan od prijema, u jutarnjim satima krvni tlak je bio 160/100 te je propisana terapija Nifecardom po potrebi, u slučaju da se tlak ne snižava uz terapiju Metil dopom.

22. 4. 2020., treći dan od prijema, gestacijske dobi 34+3, u poslijepodnevnim satima se požalila na jaku probadajuću bol u truhu i obilno krvarenje. Učinjen je hitni carski rez, dogodila se abrupcija posteljice do koje je doveo visoki krvni tlak koji je bio povremeno povišen unatrag tri dana od prijema na odjel.

Hitnim carskim rezom rodilo se živo muško novorođenče, težine 2600 gr i dužine 47 cm. Novorođenče je bilo urednog općeg stanja i izgleda, no obzirom na gestacijsku dob bilo je prebačeno na odjel neonatologije.

### **3.4. *Sistemska eritemski lupus tijekom babinja***

Završetkom carskog reza, roditeljica je bila urednog općeg stanja. Prebačena je na odjel ginekološke intenzivne na 24-satni nadzor pod sumnjom na moguće preeklampičke napade do kojih bi mogao dovesti visoki krvni tlak i povremena glavobolja.

Tijekom 24-satnog nadzora roditeljica je bila urednog općeg stanja. Krvni tlak se mjerio svaka dva sata monitoringom. Svakim mjerenjem krvi tlak je bio uredan.

23.4.2020., nakon 24-satnog nadzora, babinjača se prebacila na Odjel babinjača.

Prvog dana na odjelu pozvan je reumatolog koji je upoznat sa bolesti pacijentice. Preporukom reumatologa obavljen je fizikalni pregled, kontrola krvnog tlaka, koji je na odjelu babinjača bio uredan, analiza urina, urea i kreatinin te biljeg aktivnosti bolesti (brzina sedimentacija eritrocita, C-reaktivan protein, anti-dsDNA i komplement komplementa C4).

Poznato je da se tijekom razdoblja babinja (6-8 tjedana) razdoblje pogoršanja bolesti, no, također je potvrđeno da razdoblje babinjača može biti i razdoblje mirovanja bolesti. Kako je u ovom slučaju SLE u L.B. bio u fazi mirovanja, reumatolog je i dalje propisao terapiju

Hidroklorokinom jer je taj lijek izlučuje u malim koncentracijama u mlijeko, a babinjača je izrazila izuzetnu želju za dojenjem. Protiv bolova je i dalje bio dozvoljen samo Lupocet 500 mg jer se , također, izlučuje malim koncentracijama u mlijeko.

Kako je mojoj pacijentici tijekom trudnoće dijagnosticirana trombofilija te je bio uveden Fragmin 5000 iu subkutano, po preporuci reumatologa, morala je nastaviti i dalje primati Fragmin 5000 iu do kraja razdoblja babinja (do 8. tjedna).



#### 4. ZAKLJUČAK

U prikazu mog slučaja, u pitanju je trudnoća pacijentice s SLE-om.

Tijekom trudnoće nije došlo do pogoršanja bolesti. Pred kraj trudnoće pacijentica je razvila preeklampsiju. Porod je bio dovršen carskim rezom u 35. gestacijske dobi. Brzom reakcijom perinatologa dogodio se željan ishod trudnoće.

Pacijentice sa SLE -om, osobito one s povezanim lupusnim nefritisom ili APS -om, imaju povećan rizik od neželjenih ishoda trudnoće. Stanje pacijentice trebaju koordinirati opstetričari, primalje i reumatolozi s iskustvom u skrbi o visokorizičnim trudnoćama. Održavanje remisije bolesti i brzo liječenje bilo kakvih izbijanja od uobičajenog je od velikog značaja. Svi kliničari koji su uključeni u upravljanje SLE u trudnoći trebali bi savjetovati pacijentice u vezi s uzimanjem lijekova u trudnoći, a posebno savjetovati pacijenticama da ne prekidaju primjenu antireumatskih lijekova kompatibilnih s trudnoćom.

Pozorno planiranje trudnoće, redovno praćenje trudnica i tijeka trudnoće kao i pravilno liječenje bolesti i komplikacija povezanih s trudnoćom, daju veliku šansu za uspješan ishod trudnoće.

## 5. LITERATURA

1. Mihić D. Mirat J. Včev A. Interna medicina: sistemski eritemski lupus. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 1386-1390 str.
2. Vrhovac B. Jakšić B. Reiner Ž. Vucelić B. editors. Interna medicina: Imunološke, alergološke i reumatske bolesti. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb; 2008. 1284-1286, 1321 str.
3. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. Eur J Clin Invest. 2011;41(6):672–678. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21158850/>
4. Ateka-Barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy. International Journal of Clinical Rheumatology. 2012;7(5):541–558. Dostupno na:  
[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=International+Journal+of+Clinical+Rheumatology&title=Management+of+rheumatologic+diseases+in+pregnancy&author=O+Ateka-Barrutia&author=C+Nelson-Piercy&volume=7&issue=5&publication\\_year=2012&pages=541-558&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=International+Journal+of+Clinical+Rheumatology&title=Management+of+rheumatologic+diseases+in+pregnancy&author=O+Ateka-Barrutia&author=C+Nelson-Piercy&volume=7&issue=5&publication_year=2012&pages=541-558&)
5. Ostensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(5):658–670. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891380/>
6. Clowse i suradnici (2011), The Clinical Utility of Measuring Complement and Anti-dsDNA Antibodies During Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/medicina>
7. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology (Oxford) 2008;47(Suppl 3):iii9–12. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504287/>
8. Clowse M., Magder L., Witter F., Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum. 2005;52(2):514–521. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692988/>
9. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) J Thromb Haemost. 2006;4(2):295–306. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/>

10. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/>
11. Soh M, Pasupathy D, Gray G, Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(9):1642–1647. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681394/>
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015. Dostupno na: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Reducing+the+risk+of+venous+thromboembolism+during+pregnancy+and+the+puerperium.+Green-top+Guideline+No.+37a&publication\\_year=2015&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Reducing+the+risk+of+venous+thromboembolism+during+pregnancy+and+the+puerperium.+Green-top+Guideline+No.+37a&publication_year=2015&)
13. Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 5th ed. Florida, USA: CRC Press; 2015. Dostupno na: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Handbook+of+Obstetric+Medicine&author=C+Nelson-Piercy&publication\\_year=2015&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Handbook+of+Obstetric+Medicine&author=C+Nelson-Piercy&publication_year=2015&)
14. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795–810. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26888948/>
15. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Jan 10; Epub. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26750124/>
16. Andrade R, McGwin GJ, Alarcon G, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII) *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1380–1384. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880189/>
17. Boh E. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22(2):125–128. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354538/#b63-oarr-9-037>
18. Singh A, Chowdhary V. Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):172–181. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545844/>

19. Levesque K, Morel N, Maltret A, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1154–1160. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284740/>
20. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16712713/>
21. FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare) UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC) for contraceptive use. London: FSRH; 2016. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559203/>

## **6. PRILOZI: Popis kratica**

SLE- sistemski eritemski lupus

NSAR- nesteroidni antireumatici

FcR- imunoglobulin na makrofagima

RF- reumatoidni faktor

RA- reumatoidni artritis

ANA- antinuklearna antitijela

Anti-dsD-NA- antitijela na dvostruku uzvojnici DNA

ENA- antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene

IUGR- zastoj u rastu

NLS- sindrom neonatalnog lupusa

NLE- eritematozni lupus novorođenčeta

VTE- duboka venska tromboza

APL- antifosfolipidna antitijela

APS- antifosfolipidni sindrom

CHB- kongenitalni srčani blok

COCP- kontracepcijska injekcija

## **7. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Maria Partić

Datum i mjesto rođenja: 8.4.1994., Osijek

Adresa: Dravska 56, Sarvaš 31000 Osijek

Broj mobitela: 0953800691

E-mail: [maria.osijek1994@gmail.com](mailto:maria.osijek1994@gmail.com)

### **OBRAZOVANJE**

2018.-2021. Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Preddiplomski stručni studij primaljstvo

2009.-2013. Medicinska škola Osijek, smjer primalja-asistentica

2001.-2009. Osnovna škola Ljudevita Gaja u Osijeku

### **VJEŠTINE**

Rad na računalu: Aktivno korištenje

Strani jezici: Engleski jezik

### **RADNO ISKUSTVO**

2014.-2015.- Pripravnički staž u KBC-u Osijek

2015.-2016.- KBC Split

2016. do danas- KBC Osijek



