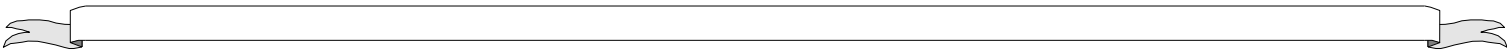


گایدلاین

لوپوس و سندرم آنتی فسفولیپید در بارداری





بخش پریناتالوژی

اساتید:

دکتر حمیرا وفایی

دکتر مریم کسرائیان

دکتر نسرین اسدی

گردآورنده:

دکتر اعظم فرجی

دستیار فلوشیپ پریناتالوژی

اسفندماه ۹۷

مقدمه

لوپوس و سندرم آنتی فسفولپید اختلال اتوایمیون بافت همبند می باشند که یک سری کرایتریای بالینی و آزمایشگاهی جهت تشخیص دارند

این دو بیماری باعث ایجاد عوارض مادری، جنینی و نوزادی می شوند به همین دلیل افراد مبتلا به لوپوس که قصد بارداری دارند باید حداقل ۶ ماه بیماری آنها قبل از حامله شدن در حالت خاموش باشد.

ویزیت مناسب بیماران و تشخیص صحیح و به موقع عوارض بیماری باعث کاهش مورتالیتی و موربیدیتی مادر و جنین می شود.

هدف کلی:

هدف کلی از تهیه این گایدلاین، ارائه راهکار جهت تشخیص، درمان و اداره صحیح بیماران مبتلا به لوپوس و سندرم آنتی فسفولیپید و استفاده از جدیدترین گایدلاین‌ها و مقالات موجود است به طوری که بتوان عوارض جنینی و مادری و نوزادی را کاهش داد.

کاربرد اصلی

با بکارگیری توصیه‌های این راهنما، لوپوس و سندرم آنتی فسفولیپید بر اساس جدیدترین مقالات و شواهد علمی اداره خواهند شد و عوارض جنینی و مادری به حداقل خواهد رسید.

گروه‌های هدف

فلوشیپ‌های پریناتالوژی (طب مادر و جنین)، متخصصین زنان و زایمان، روماتولوژیست‌ها، پزشکان عمومی، پزشکان خانواده، دستیاران رشته زنان و مامایی و کارشناسان مامایی

کاربران اصلی:

فلوشیپ‌های پریناتالوژی (طب مادر و جنین) و متخصصین زنان و زایمان، روماتولوژیست‌ها، دستیاران رشته زنان و مامایی

کاربران فرعی:

پزشکان عمومی، پزشکان خانواده، کارشناسان مامایی

تعریف لوپوس

لوپوس یک اختلال اتوایمیون بافت همبند است که به صورت کرونیک چندید ارگان را درگیر می کند و معمولا در زنان سنین باروری اتفاق می افتد (۱)

کرایتریاهای تشخیص لوپوس به شرح زیر می باشد (۲ و ۳)

جدول یک: تشخیص لوپوس

کرایتریاهای تشخیص لوپوس
*تظاهرات بالینی
بیماری مفصل
درگیری پوست
زخمهای دهانی
آلופشی
سینوویت
کلیه: پروتئین یوریا، کست، بیوپسی
نورولوژی: تشنج، سیکوز، میلیت، نوروپاتی، مرحله گیجی
آنمی همولیتیک
لوکوپنی یا لنفوپنی
ترومبوسیتوپنی
تظاهرات ایمونولوژیک
ANA
Anti-DSDNA
Anti-Sm
آنتی فسفولیپید
کاهش کمپلمان
کومبس مستقیم

در صورت مثبت بودن چهار کرایتیریا از ۱۱ کرایتیریا تشخیص لوپوس داده می شود.

حداقل یک کرایتریای بالینی و یک کرایتریای ایمونولوژیک یا بیوپسی که نشاندهنده نفرت لوپوس باشد باید وجود داشته باشد.

با بهبود در شناخت پاتوژنز لوپوس و استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو که باعث بهبود سروایوال و کنترل بیماری شده اند بیماران لوپوس نباید از فرصت فرزند آوری محروم شوند و لیکن کلیه این بیماران باید پر خطر تلقی شوند. (۱)

دوران قبل از بارداری:

حاملگی باید برنامه ریزی شده باشد. قبل از بارداری باید مشاوره صورت گیرد. اولین ویزیت قبل از بارداری باید توسط روماتولوژیست و سپس پریناتالوژیست انجام شود.

هدف از مشاوره:

- افزایش سلامت فرد
- یافتن افراد پر خطر
- کشف عوارض و جلوگیری از آنها
- کاهش اضطراب افراد
- کاهش مورتالیتی و موربیدتی مادر و جنین (۱)
- تشخیص شدت بیماری و شعله ور بودن آن

بیماران لوپوس به ۳ دسته تقسیم می شوند:

۱- خانم هایی که بیماری آنها در حالت خاموش است یا فعالیت بیماری پایین و ثابت است و تحت درمان دارویی ثابتی هستند. در این گروه باید درمان دارویی مرور شود و متعادل گردد و حاملگی در این ها safe می باشد.

۲- بیمارانی که در مراحل اولیه فعالیت بیماری هستند و یا اخیرا بیماری آنها فعال بوده است.

در این گروه حاملگی باید به تاخیر بیفتد و از روش موثر جلوگیری از بارداری استفاده کنند.

درمان آنها باید مرور شود و داروی ایمونوساپرسیو بگیرند. ایده آل این است که با هیدروکسی کلروکین یا آزایتوپرین درمان شوند. باید مراقب پیشرفت بیماری بود و هرگاه بیماری بهبود یافت اجازه بارداری داد.

۳- بیمارانی که اختلال و آسیب شدید ارگانها دارند.

این افراد نباید حامله شوند و حاملگی در آنها خطرناک است و آنها باید از رحم اجاره ای (با تخمک خود بیمار و یا تخمک اهدایی) استفاده کنند (۴).

بیمار لوپوسی چه زمانی حامله شود؟

اگر بیماری در زمان حامله شدن فعال باشد شانس شعله ور شدن (Flare) بیماری در حاملگی و عوارض مادر و جنین افزایش می یابد.

بیماری باید حداقل ۶ ماه در حالت خاموشی باشد تا فرد حامله شود (۱ و ۵).

ایده آل این است که بیماری ۱۲-۶ ماه با هیدروکسی کلروکین و نه با داروی سیتوتوکسیک در حالت خاموشی باشد (۱).

کنتراندیکاسیون حاملگی در فرد مبتلا به لوپوس:

- ۱- Flare در حد متوسط تا شدید (شامل Flare کلیه و یا سکتته) در ۶ ماه اخیر
- ۲- هیپرتانشن ریوی با فشار عروق ریوی بالاتر از 50mmHg و یا علامتدار
- ۳- نارسایی قلبی متوسط تا شدید و $EF < 60\%$ در بطن چپ
- ۴- نقص دریچه ای شدید
- ۵- بیماری شدید محدود کننده ریه با ظرفیت حیاتی کمتر از ۵٪ و یا کمتر از ۱ لیتر
- ۶- بیماری مزمن کلیه مرحله ۴-۵، $cr > 2.5-28 \text{ mg/dl}$ یا $220-250 \text{ mmol/l}$ ، $GFR < 30 \text{ ml/min}$
- ۷- فشارخون کنترل نشده (۱ و ۳-۵).

افراد پر خطر جهت حامله شدن:

- ۱- بیماران با سابقه قبلی پره اکلامپسی شدید زودهنگام و یا سندرم هلپ قبل از هفته ۲۸ بارداری علی رغم مصرف هیپارین و آسپرین
- ۲- افراد مبتلا به نفریت و یا flare خفیف لوپوس در ۶ ماه اخیر
- ۳- افراد مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید (مثبت بودن (LAC) لوپوس آنتی کواگولان یا هر ۳ آنتی بادی (APL) آنتی فسفولیپید
- ۴- مثبت بودن Anti SS-A و Anti-SS B در مادر (۵ و ۶)

افراد کم خطر جهت حامله شدن:

- ۱- نداشتن سابقه نقص شدید شدید ارگانها
- ۲- بیماری خاموش در زمان باردار شدن (۶)

اقدامات و آزمایشات لازم در اولین ویزیت قبل از بارداری:

باید هیستوری و معاینه بالینی کاملی انجام شود و فشار خون حتما چک گردد.

آزمایشات مورد نیاز:

۱- U/A

۲- PIT و Hb, ESR, Total WBC

۳- Cr و LFT, electrolyte

۴- ادرار ۲۴ ساعته جهت Cr و Pro

۵- Anti-Ds DNA (افزایش آن نشانه بیماری فعال و یا مستعد بودن فرد برای شعله ور شدن بیماری

است).

۶- آنتی بادی Anti-Ro-Anti La

۷- آنتی بادی های آنتی فسفولیپید شامل

Anticardiolipin Ab(ACLA) , Lupus Anti Coagulant (LAC) , Anti B2
microglycoprotein

۸- C3-C4 level (کاهش آن نشانه بیماری فعال و یا مستعد بودن به Flare است).

۹- FBS

۱۰- سطح لیپید در افراد نفرویتک و یا افراد تحت درمان با استروئید

۱۱- سونوگرافی (در افراد منتخب و نه به صورت عمومی)

۱۲- HBS Ag, HCV Ab, HIV Ab , VDRL

۱۳- اکوی قلب و تست ریه در افراد با درگیری قلب و ریه

آزمایشات روتین قبل از بارداری که به صورت عمومی در کلیه خانم های سالم انجام می گیرد در این افراد نیز

انجام می شود.

چک کردن برخی آزمایشات از جمله Anti SSA, Anti SSB می تواند اداره حاملگی را تحت تاثیر قرار

دهد (۴ و ۷ و ۸)

توصیه های قبل از بارداری:

- ۱- ورزش کنند و غذای سالم مصرف کنند.
- ۲- سیگار، الکل و داروی غیر مجاز قطع شوند.
- ۳- ۰/۴ میلی گرم فولیک اسید از ۳ ماه قبل از بارداری و تا ۳ ماه اول بارداری مصرف شود. در افراد زیر نیاز به مصرف دوز ۵ میلی گرم فولیک اسید می باشد:
- افرادی که ۳ ماه قبل از بارداری MTX مصرف نموده اند.
- در افراد دیابتی
- افراد چاق
- سابقه خانوادگی مثبت جهت نقایص لوله عصبی NTD
- ۴- کاهش وزن در افراد مبتلا به اضافه وزن
- BMI ایده آل بین ۱۷/۵-۲۴/۹ باشد.
- ۵- ایمنی روبلا (IgG, IgM) چک شود.
- ۶- واکسن MMR در افراد غیر ایمن استفاده شود و تا ۱ ماه پس از تزریق آن حامله نشوند.
- ۷- ویتامین و مواد معدنی مناسب دریافت کنند.

درمان دارویی:

در مشاوره قبل از بارداری باید به داروهای مصرفی بیمار دقت شود چونکه برخی داروهای مورد نیاز در بیماران لوپوس ممکن است تراتوژن باشند.

داروهای مصرفی افراد لوپوس به شرح زیر می باشند.

NSAID: ایده آل این است که در حاملگی استفاده نشود ولی با احتیاط می توان در ترمستر اول و دوم بارداری تجویز کرد. پس از هفته ۳۲ اصلا تجویز نکرد.

عوارض مادری: احتباس مایع، بدتر شدن HTN و عملکرد کلیه

عوارض جنینی: بسته شدن داکتوس آرتریوسوس و هیپرتانسی ریوی جنین پس از ۳۲ هفته، اثر برگشت پذیر و وابسته به دوز به روی کلیه جنین و ایجاد اولیگوهایدارمنیوس، به صورت نادر نارسایی کلیوی در جنین.

باعث ناهنجاری مادرزادی نمی شود.

زمان شیردهی: می توان استفاده کرد.

ASA: در حاملگی safe است و در افراد پر خطر مانند افراد لوپوس شانس پره اکلامپسی را کاهش می دهد از هفته ۱۲ به بعد روزانه ۷۵ میلی گرم بگیرند (۹ و ۱۰).

Paracetamol: در حاملگی و شیردهی safe است. فقط استفاده طولانی مدت شانس ویزینگ و آسم کودکی را افزایش می دهد.

:Non-fluorinated corticosteroid

شامل پردنیزولون، متیل پردنیزولون و هیدروکورتیزول است. در حاملگی safe می باشند.

پردنیزولون نسبت به استروئیدهای فلورنید مانند دگزا متازون و بتامتازون کمتر از جفت رد می شود ۸۸٪.

آن توسط آنزیمهای جفتی غیر فعالی می شوند و کمتر از ۱۰٪ آن به جنین می رسند.

عوارض مادری: دیابت، HTN، پره اکلامپسی، عفونت و پارگی کیسه آب (۷ و ۹).

عوارض جنینی: استروئید اگزوزن در تریمستر اول شانس شکاف کام و لب را ۳ برابر می کند.

کمی شانس سقط را افزایش می دهد. شانس ناهنجاریهای مادرزادی افزایش نمی یابد.

هدف این است که درمان ایمنوساپرسیو بدون استروئید و یا با حداقل دوز استروئید مثلا $7/5 <$ میلی گرم

پردنیزولون استفاده شود و یا استروئید استفاده نشود (۹). در Flare خفیف دوز پردنیزولون $20 <$ است در

متوسط و شدید دوز بالا و پالس تراپی استفاده می شود (۱۱).

شیردهی: safe است. فقط در دوزهای ۵۰ میلی گرم باید ۴ ساعت بین دارو و شیردهی فاصله باشد و نوزاد

از نظر ساپرنش آدرنال بررسی کرد (۹) و در دوز $60 >$ میلی گرم شیر نداد.

داروهای ایمنوساپرسیو

داروی ضد مالاریا: هیدروکسی کلروکین safe است و در حاملگی باید ادامه داد. بدون مشاوره پزشک

نباید دارو قطع شود چون شانس عود بیماری افزایش می یابد.

در مادران با Anti La و Anti Ro مثبت شانس بلاک کامل قلبی جنین را کاهش می دهد (۹) پروگنوز

نفریت لوپوس را بهتر کرده و از مرگ جلوگیری می کند (۱۱).

شیردهی: safe است

آزایتوپرین: در حاملگی safe است و باید ادامه یابد (۵ و ۳) ولی دوز آن بیش از ۲ میلی گرم بر کیلوگرم نباشد.

شانس سقط و ناهنجاری مادرزادی را افزایش نمی دهد (۹).

شیردهی: safe است

سیکلوسپورین: safe است در پایین ترین دوز موثر در حاملگی می دهیم. این دارو در افراد پیوندی و نفريت لوپوس داده می شود.

شانس سقط و ناهنجاری مادرزادی افزایش نمی یابد.

شیردهی: safe است

سیکلوفسفامید: تراتوژن است و در حاملگی و شیردهی نباید تجویز کرد. ≥ 3 ماه قبل از بارداری باید قطع شود.

اگر در سه ماهه دوم و سوم بارداری شعله ور شدن بیماری داشتیم که به سایر داروها جواب نداد می توان این دارو را مد نظر قرار داد (۹).

متوترکسات: تراتوژن است و شانس NTD را افزایش می دهد (۷) شانس سقط هم افزایش می یابد.

در حاملگی و شیردهی نباید داد. ≥ 3 ماه قبل از بارداری باید قطع شود.

عوارض مادری: شانس ساپرشن مغز استخوان و سیروز کبدی را افزایش می دهد.

اگر در حین گرفتن MTX فرد حامله شود باید دارو سریع قطع گردد. فولیک اسید ۵ میلی گرم شروع شود و به افراد ماهر و توانمند جهت بررسی خطر جنینی ارجاع داده شود (۹).

لفلونامید: تراژون است و تا ۲ سال در خون می ماند (۱۱ و ۱۲).

تاکرولیموس: safe است و در نفريت لوپوس استفاده می شود و باید با پایین ترین دوز موثر داده شود.

عوارض جنینی: تراژون نیست ولی شانس سقط و زایمان زودرس و IUGR افزایش می یابد.

شیردهی: safe است

مایکوفنولات موفتیل: $\geq 1/5$ ماه و به صورت ایده آل ۳ ماه قبل از بارداری باید قطع شود.

در افرادی که قصد بارداری دارند باید دارو را به آزیتوپرین تغییر داد و تا ۳ ماه از روش موثر جلوگیری از بارداری استفاده کرد.

در موارد شعله ور شدن بیماری در سه ماهه دوم و سوم که سایر داروها موثر نباشند با اجازه روماتولوژیست این دارو باید مد نظر قرار گیرد.

دارو تراژون است و شانس سقط و ناهنجاری مادرزادی را افزایش می دهد. در حاملگی و شیردهی نباید استفاده شود (۹).

آنتاگونیست TNF-a: شامل Etanercept، adalimumab و infliximab است.

اینها سیتوکینهای بیولوژیک ضد التهاب هستند. گروه B دارویی هستند.

چون تجربه زیادی راجع به آنها وجود ندارد بهتر است به محض حامله شدن این داروها قطع شوند.

اگر flare بیماری به صورت آرتریت در حاملگی اتفاق افتاد می توان شروع کرد.

نزدیک به زایمان چون شانس عفونت نوزاد را افزایش می دهد نباید داد (۹).

safe:IV IG است و در حاملگی ممکن است نیاز شود.

داروهای ضد فشار خون:

داروهای خط اول لابتولول، متیل دوپا و نیفدیپین هستند که safe می باشند.

داروهای خط دوم هیدرولازین و دوکسازوسین هستند که safe می باشند.

ACE inhibitor ها باید قبل از بارداری قطع شوند در برخی افراد با بیماری کلیوی که نیاز به مصرف

ACE inhibitor دارند می توان دارو را مصرف کرد و به محض مثبت شدن تست بارداری آنرا قطع کرد و

به داروی دیگری تغییر داد.

در شیر دهی می توان استفاده کرد (۴).

دیورتیک ها: در حاملگی استفاده نکرد.

وارفارین: باید به محظ حامله شدن به هپارین زیر جلدی و آسپرین تبدیل شود و پس از هفته ۶ بارداری

استفاده نکرد چون تراژون است.

در شیر دهی می توان داد (۴).

هپارین: مصرف طولانی مدت آن قبل از حاملگی توصیه نمی شود ولی در حاملگی می توان استفاده کرد.

داروهای مهارکننده پمپ مانند لانسوپرازول به داروهایی مانند راینتیدین که در حاملگی safe تر هستند

باید تبدیل کرد.

همه افراد مبتلا به لوپوس مخصوصا افرادی که LMWH و یا گلوکوکورتیکوئید مصرف می کنند vit D روزانه ۱۰۰۰ واحد تا انتهای شیر دهی بگیرند (۱۴) در افراد دچار کاهش ویتامین D دوز بالاتر دارو بگیرند (۴).

- کلیه بیماران روزانه ۱ گرم کلسیم دریافت کنند (۱۴).
- همه بیماران لوپوسی آسپرین باید بگیرند اگر فرد APS داشت یا آنتی بادی آنتی فسفولیپید آن مثبت بود حتی می توان آسپرین را قبل از بارداری شروع کرد (۱۴).
- در افراد دچار نفریت لوپوس حتما باید آسپرین دریافت کنند (۷).
- بیسفسونافتها باید قبل از حاملگی قطع شوند (۸).

حین حاملگی

خطر شعله ور شدن بیماری در حاملگی: flare، فعال شدن غیر قابل پیش بینی بیماری پس از یک دوره خاموشی است. شیوع آن ۰/۱۳-۰/۰۶ بیمار در هر ماه است (۱).

به علت تغییرات هومورنی احتمال Flare در حاملگی ۵۰٪ است.

- اکثرا در حد خفیف تا متوسط است (۱).
 - بیشتر پوست و مفاصل را نسبت به کلیه درگیر می کند (۱)
- در هر تریمستر حاملگی و پس از زایمان احتمال Flare وجود دارد (۱)

در چه کسانی احتمال flare بیماری بیشتر است؟

کسانی که ۶ ماه قبل از بارداری flare لوپوس داشته اند.

- افرادی که قبلا بیماری خیلی فعالی داشته اند.

- افرادی که درگیری کلیه دارند و پروتئین یوریا دارند.
- افرادی که در حاملگی درمان لوپوس را قطع کرده اند (۴).
- افرادی که آلبومین پایین و Anti DSDNA بالا دارند (۱).
- مصرف استروئید (۱)

*افرادی که در حاملگی هیدروکسی کلروکین مصرف می کنند احتمال flare کمتر است و نیاز به دوز کمتر پردنیزولون دارند.

چرا flare بیماری اهمیت دارد؟

- باید flare را تشخیص داد و درمان کرد چون باعث ایجاد عوارضی برای مادر و جنین می شود.
- با flare ، احتمال پره اکلامپسی، زایمان زودرس، IUGR و مرگ جنین افزایش می یابد
- آزمایشات درخواستی قبل از بارداری و حین بارداری جهت تشخیص فعال شدن بیماری است (۴).
- عارضه کننده flare درگیری کلیه و CNS است (۹).

تشخیص flare :

- مهم است که بین شعله ور شدن بیماری و عوارض بارداری مانند پره اکلامپسی افتراق گذاشت.
- ۱/۳ بیماران لوپوس درگیری کلیه دارند که می تواند در دوران بارداری بدتر شود و دچار flare شود.
- flare کلیوی لوپوس و پره اکلامپسی می تواند به صورت همزمان نیز اتفاق بیفتد.
- فعال بودن لوپوس باید از تغییرات فیزیولوژیک طبیعی حاملگی افتراق داد.
- افتراق بین عفونت و التهاب ناشی از flare لوپوس سخت است.
- عفونت یک علت غیر مستقیم مرگ در لوپوس می تواند باشد.

- در صورت ناتوانی از تمایز بین عفونت و التهاب لوپوس استفاده از IVIG به عنوان خط اول درمان پیشنهاد می شود.
- IVIG باعث بهبود التهاب لوپوس می شود بدون اینکه عفونت را بدتر کند بر عکس دوز بالای استروئید می تواند باعث بدتر شدن عفونت شود (۴).
- کورتیکواستروئید برای پروفیلاکسی جهت جلوگیری از flare لوپوس در حاملگی توصیه نمی شود.
- برای جلوگیری از flare باید از تماس با نور خورشید پرهیز کرد و غذای کم نمک و سرشار از ویتامین و املاح معدنی استفاده کرد (۷).

جدول دو: افتراق عود لوپوس از تغییرات فیزیولوژیک طبیعی حاملگی

تغییرات فیزیولوژیک طبیعی حاملگی	علائم فعال بودن لوپوس
<ul style="list-style-type: none"> • خستگی • برافروختگی صورت • پالمارایتما • میالژی • ادم خفیف • دیس پنی خفیف در حالت استراحت • ریزش مو • آنمی خفیف • ترومبوسیتوپنی خفیف • پروتئین یوریا < 300 میلی گرم در ۲۴ ساعت • افزایش فیبرینوژن و کمپلمان • افزایش ضربان قلب و حجم خون (۱۳ و ۱۴). • تورم و افیوژن اندک در زنانو یا علائم سندرم کارپال تونل (CTS) 	<ul style="list-style-type: none"> • تب بدون علامت عفونت • لنفادنوپتی • راشهای پوستی حساس به نور • زخم دهان یا بینی • آرتریت التهابی • سروریت • آنمی همولیتیک • ترومبوسیتوپنی • لوکوپنی • لنفوپنی • پروتئین ادرار > 300 در ۲۴ ساعت • سدیمانهای فعال ادراری • کاهش کمپلمان • افزایش Anti DSDNA (۱۳ و ۱۴) • سینوویت و التهاب مفصل (۳ و ۴)

جدول سه: تشخیص افتراقی عفونت از عود لوپوس

علائم پیشنهاد کننده التهاب ناشی از flare	علائم پیشنهاد کننده عفونت	علائم مشترک
<ul style="list-style-type: none"> -CRP نرمال (ممکن است در -پریکاردیت، پنومونیت یا آرتریت) -افزایش یابد. -پاسخ به ایمونوساپرسیو -کاهش کمپلمان (C3.C4) -افزایش Anti DsDNA 	<ul style="list-style-type: none"> -افزایش CRP -افزایش WBC -پاسخ به آنتی بیوتیک -افزایش پروکلسیتونین (۴ و ۱۲) 	<ul style="list-style-type: none"> -تهوع و استفراغ -درد پلوروتیک -تب -آرتراالژی -کاهش WBC

اگر در ادرار سلول دیده شود اول باید عفونت ادراری رد شود.

افتراق flare لوپوس از پره اکلامپسی: افتراق مهم است چون درمان آن متفاوت است

جدول چهار: افتراق عود لوپوس از پره اکلامپسی

علائم پره اکلامپسی	علائم flare	تظاهرات مشترک
<ul style="list-style-type: none"> • بدتر شدن سریع علائم در عرض چند روز • سر درد شدید • علائم بینایی • درد اپیگاستر یا RUQ • کلونوس > 2 ضربه • AbNI LFT • بالا رفتن اوریک اسید خون $> 4/9\text{mg/dl}$ • علائم همولیز • کاهش فاکتورهای آنژیوژنیک مانند PLGF VEGF • کلسیم ادرار $195\text{mg}/24 < \text{hr}$. • بالا رفتن فشار خون قبل از افزایش پروتئین یوریا (۴) 	<ul style="list-style-type: none"> • شروع کمتر از هفته ۲۰ • ادرار فعال برای سدیمان و کست ادراری • هماچوری • کاهش کمپلمان • افزایش AntiDSDNA • علائم شعله ور شدن در سایر ارگان ها • نوتروپنی-لوکوپنی • اسید اوریک خون معمولا $< 4/9\text{mg/dl}$ • Ca ادرار $> 195\text{mg}/24\text{h}$ • افزایش پروتئین یوریا قبل از افزایش فشار خون (۸) 	<ul style="list-style-type: none"> • افزایش فشار خون • بدتر شدن پروتئین یوریا ادم • اختلال کلیوی • افزایش Cr • ترومبوسیتوپنی

کاهش آنتی ترومبین III بیشتر به نفع پره اکلامپسی می باشد (۳ و ۵).

• اگر علائم ناشی از flare لوپوس باشد درمان با استروئید و داورهای ایمنوساپرسیو انجام می شود.

• اگر علائم ناشی از پره اکلامپسی باشد استروئید باعث بدتر شدن علائم می شود. درمانی اصلی ختم بارداری است ولی ابتدا باید فشار خون کنترل شود (۴).

• اگر فرد لوپوسی دچار علائم نورولوژیک شود مانند سردرد، تشنج، گیجی و TIA (حملات ایسکمی موقت) یا سکته، باید بررسی دقیق صورت گیرد چون علل مختلفی ممکن است داشته باشد مانند:

-فعال شدن لوپوس

-ترومبوز

-اکلامپسی

-سایر عوارض بارداری

این مساله اهمیت چک آنتی بادیهیهای آنتی فسفولیپید قبل از بارداری را پر رنگ می کند. (۴)

ارزیابی بالینی: در افراد مشکوک به شعله ور شدن بیماری اقدامات زیر باید انجام شود:

• هیستوری کامل

• معاینه بالینی کامل

• چک ادرار از نظر سلول، کست و پروتئین

ارزیابی سرولوژیک:

• شمارش کامل سلولهای خونی

• تست ایمونولوژی

• تست بررسی عملکرد کلیه و کبد

نکات مهم:

• در flare ممکن است لوکوپنی دیده شود.

• آنمی و ترمبوسیتوپنی در flare غیر قابل اعتماد است (در حاملگی نرمال هم اتفاق می افتد)

- flare با کاهش C3-C4 همراه است.
- در حاملگی نرمال ۱۵-۱۰٪ سطح کمپلمان افزایش می یابد و سطح آنها حتی در حد lower limit normal می تواند غیر طبیعی باشد.
- افت $>25\%$ در سطح کمپلمانها در حاملگی می تواند نشانه فعال بودن بیماری باشد.
- افزایش Anti DSNA نشانه فعال بودن بیماری است.
- ESR یک تست غیر قابل اعتماد در حاملگی است چون در همه بیماران حامله به صورت غیر اختصاصی افزایش می یابد.
- افراد لوپوسی که قبلا پروتئین یوریا داشته اند حتی بدون flare به علت افزایش GFR پروتئین یوریدی آنها افزایش می یابد مخصوصا در افراد تحت درمان با ACE inhibitor که آنرا در اوایل بارداری قطع کرده اند (۴).

درمان flare :

- می توان پردنیزولون شروع کرد و یا دوز آنرا افزایش داد.
- پردنیزولون شانس HTN، پره اکلامپسی، دیابت، عفونت، استئوپروز، زایمان زودرس را افزایش می دهد بنابراین بیماران تحت درمان نیازمند close monitoring هستند.
- در بیماری فعال و افراد با سطح بالای AntiDSDNA کورتون باعث بهبود پیامد بارداری و کاهش عود بیماری می شود (۳).
- هیدروکسی کلروکین و آزاتیوپرین در حاملگی safe هستند. در بیمارانی که با ادامه مصرف این داروها از flare جلوگیری شده و یا با شروع شعله ور شدن بیماری مصرف این داروها شروع شده است پیامد مادری و جنینی و نوزادی بهتر است (۸).

- از دواهای سیتونوکسیک مانند سیکلوفسفامید در ترمیستر اول پرهیز کرد. مگر در خونریزی آئوئول ریه و یا نفریت سیکلوفسفامید در عود کلیوی و مغزی موثر است (۳ و ۷).
- در عودهای شدید بدون پاسخ به درمان استاندارد، پلاسما فرز و IVIG می دهیم (۳ و ۵).
- در افرادی که $pro\ uria$ قابل توجه دارند مثلا $pro/cr > 100-200\ mg/mol$ یا $pro >$ اداری ۲۴ ساعته $1-2\ gr/day$ باید پروفیلاکسی با LMWH مد نظر باشد (۴).
- عود در حد خفیف تا متوسط بدون علائم CNS و کلیوی با شروع گلوکوکورتیکوئید و یا با افزایش دوز آن درمان می شود (روزانه ۳۰-۱۵ میلی گرم پردنیزولون).
- در عود شدید بدون درگیری کلیه و $CNS\ 1-1.5\ mg/kg$ در دوزهای منقسم می دهیم.
- در درگیری CNS و کلیه پالس متیل پرنیزولون وریدی $10-30\ mg/kg$ ($1000-500\ mg$) برای ۳-۶ روز می دهیم و پس از آن $1-1/5$ میلی گرم/ کیلوگرم پردنیزولون (تقسیم در ۲ وز) می دهیم و در عرض ۱ ماه دوز آن را کاهش می دهیم:

سندرم آنتی فسفولپید:

- یک ترومبوفیلی اکتسابی با واسطه آنتی بادی که باعث ترومبوز مکرر و یک سری موربیدیتی حاملگی می شود.

کرایتریای تشخیص سندرم آنتی فسفولپید:

کرایتریای بالینی:

- ۱- ترومبوز عروقی: یک یا بیش از یک بار اپیزود ترومبوز بالینی شریانی، وریدی و یا عروقی کوچک. ترومبوز بیشتر در اندام تحتانی اتفاق می افتد یا باعث آمبولی ریه می شود اما ممکن است هر سیستم وریدی را درگیر کند.

۲- موربیدیتی حاملگی:

- (a) ≥ 1 بار مرگ بدون توجیه جنین با مورفولوژی نرمال > 10 هفته
- (b) ≥ 1 بار زایمان زودرس کمتر از ۳۴ هفته در جنین با مورفولوژی نرمال به علت اکلامپسی یا پره اکلامپسی شدید یا به علت نارسایی جفت منجر به IUGR یا مرگ جنین
- (c) ≥ 3 سقط بدون توجیه مکرر و متوالی قبل از هفته ۱۰ با رد کردن مشکل آناتومی و هورمونی مادر و مشکل کروموزمی پدر و مادر

کرایتریای آزمایشگاهی

- (۱) وجود لوپوس آنتی کواگولان آنتی بادی (پیش بینی کننده بهتری از تومبوز و موربیدیتی حاملگی نسبت به آنتی بادی های دیگر است) ≥ 2 بار در سرم به فاصله ۱۲ هفته
- (۲) آنتی کاردیو لپین آنتی بادی از نوع IgG یا IgM در سرم در حد متوسط یا بالا ≥ 2 بار به فاصله ۱۲ هفته (بالای ۴۰ یا بالای صدک ۹۹٪ به عنوان متوسط و بالا در نظر گرفته می شود) (۳).
- (۳) آنتی بادی آنتی بتا دو گلیکوپروتئین از نوع IgG یا IgM > 2 بار به فاصله ۱۲ هفته. درمان با آنتی کواگولان می تواند باعث مثبت کاذب شدن LAC شود.
- APS زمانی است که یک کرایتریای بالینی و یک کرایتریای آزمایشگاهی وجود داشته باشد (۳ و ۵).

تاثیر APS بر روی حاملگی:

- ۱- سقط مکرر به خصوص در ۳ ماهه دوم بارداری
- ۲- پره اکلامپسی زود هنگام- فشارخون بارداری
- ۳- IUGR
- ۴- زایمان زودرس (۱۵)

شانس placenta abruption افزایش نمی یابد (۱۶)

بیماران با LAC و مثبت بودن هر ۳ آنتی بادی احتمال عوارض حاملگی حتی با درمان بیشتر است مانند IUFD، پره اکلامپسی، اکلامپسی و نارسایی جفت (۳ و ۵).

در بیمار مبتلا به لوپوس باید بین سندرم آنتی فسفولیپید و آنتی بادی آنتی فسفولیپید (APS و APL) افتراق گذاشت.

APL: زمانی است که هر یک از ۳ آنتی بادی ذکر شده به فاصله ۱۲ هفته در حد متوسط تا بالا مثبت شود ولی علائم بالینی وجود نداشته باشد

APL در ۴۰٪ افراد مبتلا به لوپوس و ۱۰-۸٪ افراد نرمال مثبت می شود.

APS: زمانی است که APL به علاوه یک علامت بالینی همراه باشد (۴).

درمان APS در بیماران لوپوس در حاملگی

درمان احتمال ترمبوز، سقط، مرگ جنین، پره اکلامپسی، نارسایی جفت، نیاز به زایمان زودرس را کاهش می دهد (۵).

کلیه بیماران با لوپوس و APS باید آسپرین بگیرند. زمان شروع آن قبل از بارداری (به خاطر اثر روی لانه گزینی جنین) و یا با مثبت شدن تست بارداری است. دوز ۷۵-۱۰۰ میلی گرم شروع می شود (۱۴ و ۵) و در لوپوس با APS بهتر است قبل از حاملگی شروع شود و دوز ۱۵۰-۱۰۰ موثرتر است.

- با دوز ۸۰-۳۰۰ میلی گرم آسپرین بسته شدن زودرس داکتوس آرتریوسوس دیده نشده است (۱۴).
- در این بیماران باید هپارین پروفیلاکسی و ترجیحا از نوع LMWH شروع شود (به محض مثبت شدن تست حاملگی).
- در APS هپارین با آسپرین باید مصرف شود و هپارین به تنهایی توصیه نمی شود.
- در بیمارانی که قبل از حاملگی وارفارین می گیرند در دوران حاملگی وارفارین به هپارین درمانی تبدیل می شود (قبل از هفته ۶ بارداری) اینها معمولا افرادی هستند که سابقه ترمبوز داشته اند (۵).
- دوز درمانی انوکسپارین ۱ mg/kg دو بار در روز و یا ۱.5 mg/kg روزانه می باشد.

- دوز پرفیلاکسی انوکسپارین 40 mg روزانه است (۱۴).
- در افرادی که APL آنها مثبت است اما APS نیستند فقط آسپرین می گیرند و عوامل خطر دیگر چک می گردد و بر اساس آن هپارین شروع می شود.
- APL به عنوان یک عامل خطر برای ترومبوآمبولی می باشد. اگر ۳ عامل خطر دیگر در کنار آن باشد باید از اول بارداری LMWH شروع شود.
- اگر ۲ عامل خطر در کنار آن باشد از هفته ۲۸ باید LMWH شروع کرد.
- اگر یک عامل خطر در کنار آن باشد هپارین پس از زایمان شروع می شود و تا ۱۰ روز ادامه می یابد.
- اگر یک عامل خطر در کنار آن باشد هپارین پس از زایمان شروع می شود و تا ۱۰ روز ادامه می یابد.
- خانمهایی که در دوران بارداری هپارین می گیرند باید تا ۶ هفته پس از زایمان هپارین ادامه یابد (۴).
- در افراد با سابقه قبلی ترومبوز ممکن است نیاز به مصرف طولانی مدت آنتی کوآگولان داشته باشند.

بیماران با APS از نوع ترومبوتیک:

- معمولا نیاز به آنتی کوآگولان طولانی مدت دارند. در حاملگی و پس از زایمان باید به جهت ترومبوپروفیلاکسی دوز درمانی LMWH بگیرند. پس از زایمان می توان هپارین را به وارفارین تبدیل کرد. (۴)
- در ۵-۷ روز اول پس از زایمان هپارین به وارفارین تبدیل می شود و باید INR به ۲-۳ برسد.
 - شیردهی منعی جهت مصرف آسپرین، هپارین و وارفارین نیست (۱۴).
- بیماران با APS غیر ترومبوتیک به ۲ دسته تقسیم می شوند: (Obstetric APS)
- بیماران APS با ≥ 3 سقط قبلی و یا ≥ 1 بار مرگ جنینی > 10 هفته: آسپرین از قبل از بارداری باید شروع شود، هپارین نیز به محض مثبت شدن تست بارداری و بالا رفتن مناسب سطح B-HCG و یا دیدن جنین زنده در سونوگرافی شروع شود (۳ و ۵).

- در افرادی که با مصرف به تنهایی آسپرین قبلاً دچار سقط شده اند باید هپارین از اول بارداری به آسپرین اضافه شود (۱۶).

۱- بیماران پس از زایمان تا ۶ هفته هپارین باید بگیرند

۲- با زایمان قبل از ۳۴ هفته بدلیل پره اکلامپسی و IUGR و نارسایی جفت:

آسپرین از ابتدای سه ماهه اول و هپارین پروفیلاکسی با مثبت شدن تست بارداری شروع شود و تا ۶ هفته پس از زایمان ادامه یابد (۱۶).

- دوزهای پروفیلاکسی LMWH ۱۲ ساعت و دوز درمانی آن ۲۴ ساعت قبل از سزارین، ابتدا اینداکشن برنامه ریزی شده و یا بی حسی منطقه ای باید قطع شوند.

- هپارین ۴-۶ ساعت پس از زایمان طبیعی و ۶-۱۲ ساعت پس از سزارین و ۴-۶ ساعت پس از برداشتن کاتتر اپیدورال باید شروع شود و تا ۶ هفته ادامه یابد.

- در افراد با خطر بالای ترمبوز (مانند افرادی که در ۲ هفته اخیر دچار ترمبوز شده اند). LMWH به هپارین Unfractionated وریدی تبدیل می شود و ۴-۶ ساعت قبل از زایمان قطع می شود و مجدداً ۴-۶ ساعت پس از زایمان شروع می شود.

- زمانیکه تاریخ زایمان مشخص نیست و احتمال زایمان زودرس وجود دارد می توان LMWH را به هپارین Unfractionated زیر پوستی تبدیل کرد چون اثر آن زودتر از LMWH از خون پاک می شود (۱۴).

آسپرین: پس از هفته ۳۶ قطع می شود تا شانس خونریزی حین زایمان کاهش یابد.

- در افراد با سابقه ترمبوز شدید شریانی مانند سکته قلبی- یا مغزی ASA و هپارین باید تا زمان زایمان ادامه یابد (۱۶).

کاتاستروفیک APS: کرایتریاهای تشخیصی:

۱- درگیری ≥ 3 ارگان یا بافت و یا سیستم به علت ترمبوز عروق کوچک

۲- علائم همزمان و کمتر از یک هفته شروع شود.

۳- اثبات هیستوپاتولوژی انسداد عروق کوچک

۴- علائم آزمایشگاهی به نفع وجود APS

اگر هر ۴ ساعت علامت باشد تشخیص قطعی است (۵).

مرگ و میر ۵۰٪ است، IVIG و پلاسما فرز می تواند موثر باشد ریتوکسیماب به خصوص در افراد با ترومبوسیتوپنی می تواند موثر باشد (۳).

در افراد مشکوک به HUS و TTP باید این عارضه رد شود (۵).

- در افرادی که نیاز به مصرف طولانی مدت ASA دارند باید در هفته اول پس از زایمان آسپیرین به هیپارین اضافه شود.

- در افراد لوپوس با APL و یا APS ممکن است از مصرف روزانه ۱۰ میلی گرم پردنیزولون تا هفته ۱۴ بارداری، و یا مصرف IVIG و یا پلاسمافرز و هیدروکسی کلروکین سود ببرند. این افراد شامل:

۱- Obstetric APS مقاوم به درمان: به این افراد می توان پردنیزولون، هیدروکسی کلروکین و یا

داروی تنظیم کلسترول Pravastatin داد.

۲- ترومبوز قبلی

۳- افراد با Triple APS (مثبت بودن هر ۳ آنتی بادی)

۴- افراد با حوادث مغزی-عروقی جدید یا قبلی (۵و۳و۱۳و۱۵).

ویزیت: هر ۲-۴ هفته تا هفته ۲۴-۲۰ و هر ۲-۱ هفته پس از آن

سونوگرافی: هر ۳-۴ هفته پس از هفته ۱۸-۱۷ (۳).

- در افراد مبتلا به APS داپلر عروق رحمی جهت پیش بینی پره اکلامپسی در هفته ۲۴-۲۰ انجام شود (۱۵).

تست سلامت جنین: از هفته ۳۰-۳۲ روزانه حرکت جنین چک شود.

حداقل هفتگی NST و AFI چک شود.

- در موارد شک به نارسایی جفت زودتر این تست ها شروع شوند (حتی می توان در شرایط مثبت بودن

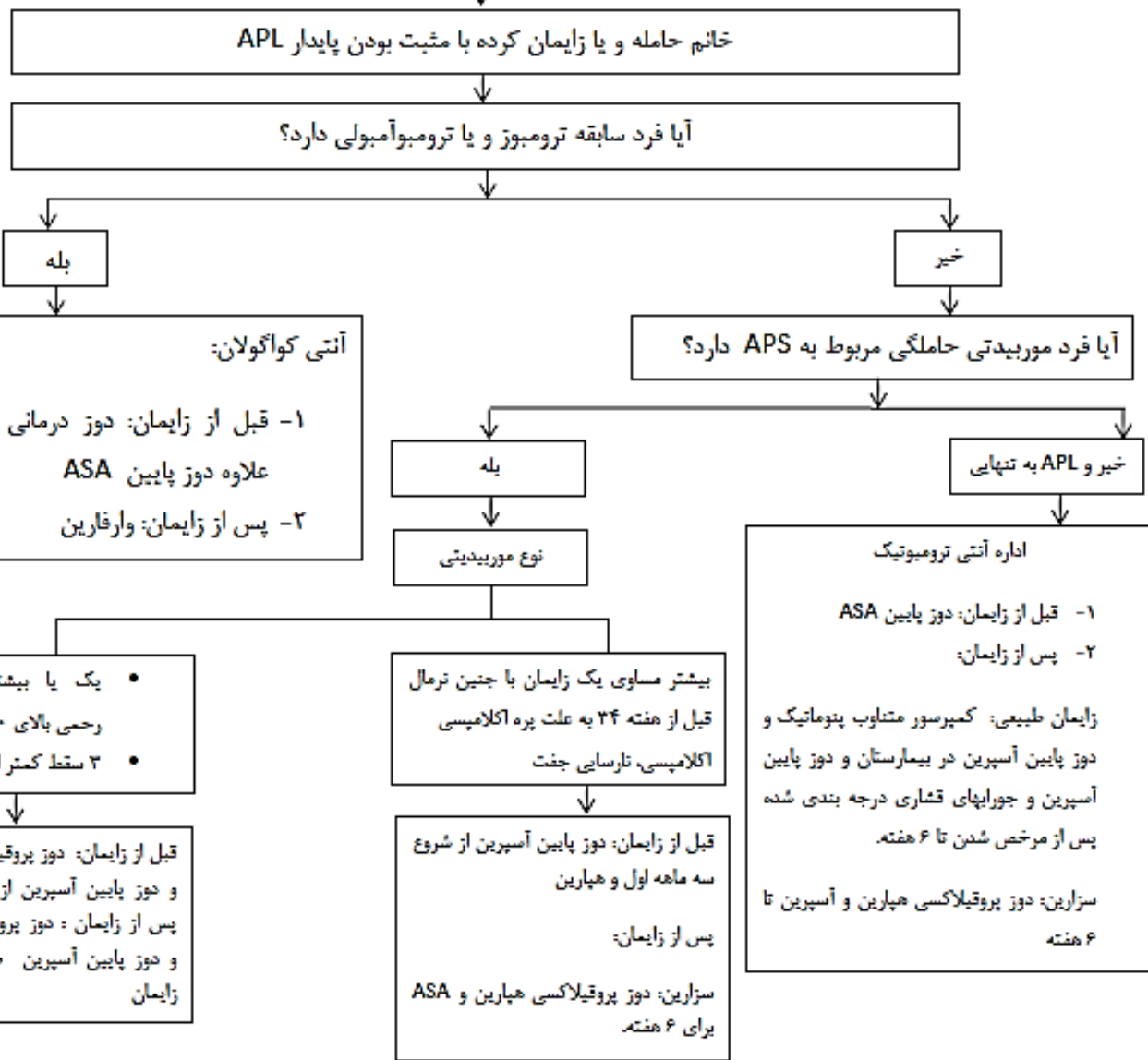
لوپوس و APS) از هفته ۲۴-۲۵ شروع کرد.

حین زایمان: مانیتور دائمی ضربان قلب را انجام داد (۳).

- ختم بارداری در هفته ۳۹ انجام شود و باید از Post date شدن بدلیل شانس مرگ جنین جلوگیری

کرد (۶ و ۱۶).

رویکرد به بیماران مبتلا به APS یا APL به تنهایی (۱۶)



شکل یک: الگوریتم پروقیلاکسی ضد انعقادی در لوپوس

سایر عوارض مادری لوپوس:

هایپرتانشن:

در ۲۵٪ افراد اتفاق می افتد و باید به خوبی درمان شود تا شانس سایر عوارض کاهش یابد مانند IUGR و سزارین

پره اکلامپسی:

- در لوپوس به علاوۀ APS شانس پره اکلامپسی افزایش می یابد.
- باید آنرا از نفریت لوپوس و بیماری فعال افتراق داد.
- در ۳۵٪ موارد پس از هفته ۲۰ اتفاق می افتد.
- عوامل خطر شامل: حاملگی اول، سابقه پره اکلامپسی قبلی، چند قلوبی، مصرف ≥ 10 میلی گرم پردنیزولون روزانه، بیماری قبلی کلیه، فشار خون بالا، APS (۳-۵ و ۸).

دیابت بارداری:

با مصرف پردنیزولون افزایش می یابد به خصوص ≥ 10 میلی گرم
سایر عوارض: عفونت، DVT، آمبولی ریه، حوادث عروق مغزی و سکتۀ هیپرتانشن ریوی، خونریزی قبل از زایمان، سقط (۲،۴،۹ و ۱۲).

Dyspepsia: با مصرف ASA و استروئید احتمال آن افزایش می یابد.

بررسی های دوران بارداری:

بیمار لوپوس نیاز به یک تیم Multi disciplinary دارد که شامل:

متخصص زنان، روماتولوژیست، نفرولوژیست، متخصص قلب اطفال، متخصص نوزادان و ماماهاى اختصاصى مى باشد.

در تریمستر اول بارداری باید بیمار ابتدا به متخصص زنان و روماتولوژی مراجعه کند (۴).

آزمایشات مورد نیاز در اولین ویزیت بارداری:

گرفتن Hx و P/E کامل جهت تمرکز بر شعله ور شدن بیماری الزامی است.

- CBC ،Hb ،ESR

- U/A

- Spot Urine for Urine Protein/ Urine Cr،Serum Cr

- FBS

- CH50 ،anti-Ds DNA ،C3-c4

- Vit D3

- در هفته ۲۴-۲۸ OGTT چک شود.

- Anti LA-Anti R/O

- Uric Acid

- LAC- ACLA

- الکترولیت و LFT

اگر dipstick و یا Spot urine مثبت شد باید ادرار ۲۴ ساعته جمع شود (۱-۴ و ۱۶).

در پایان هر تریمستر باید آزمایشات زیر چک شود:

۱- Spot urine pro/cr

۲- C3-C4 یا CH50

۳- Anti DSDNA

۴- ESR ،CBC

۵- U/A برای چک سدیمان و کست ادراری

۶- Cr و الکترولیت

۷- LFT

۸- Uric Acid

- در افراد با بیماری شدید و یا فعال آزمایشات باید هر ۸-۴ هفته یک بار تکرار شوند.

- بیماران با فشاری خون قبلی، پره کلامپسی و درگیری کلیه باید Bp و U/A مکرر چک شود.

- هر زمان علامت Flare یا پره اکلامپسی دیده شد همان زمان کلیه آزمایشات باید تکرار شوند (۱،۱۱،۴-۱۲).

- افراد تحت درمان با استروئید و یا افراد با دیابت بارداری قبلی باید در اوایل بارداری OGTT چک شود در

صورت منفی بودن مجددا در هفته ۲۸-۲۴ تکرار شود.

ویزیت:

روماتولوژیست: حداقل یک بار در هر تریمستر و اگر فرد علامتدار بود مکرر انجام شود (۵).

زنان: هر ۴-۲ هفته در تریمستر اول و دوم و سپس هر ۲-۱ هفته (۳).

بیهوشی: بیمارانی که دوز درمانی LMWH می گیرند جهت تعیین و بررسی اداره زایمان و در افراد با درگیری

قلبی و ریوی حداقل یک بار توسط بیهوشی ویزیت شوند (۴).

بررسی سونوگرافی:

- ۱- انجام سونوگرافی NT در هفته ۱۱-۱۴
 - ۲- سونوگرافی آنومالی و اولین سونوی رشد در هفته ۱۶-۲۲. در این زمان داپلر عروق رحمی نیز جهت احتمال پره اکلامپسی و IUGR بررسی می شود (۱۴ و ۱۷).
 - ۳- پس از سونوی آنومالی باید هر ۴-۶ هفته یک بار سونوگرافی انجام شود. اگر شک به IUGR یا پره اکلامپسی بود باید هر ۳ هفته یک بار سونوگرافی کرد (۱۲ و ۱۷).
- بررسی سلامت جنین:** شامل NST ، BPP ، داپلر عروق نافی و حرکات جنین می باشد.
- حرکات جنین: باید روزانه توسط مادر از هفته ۳۰-۳۲ چک شود.
- از هفته ۳۰-۳۲ به بعد دو بار در هفته NST گرفت و AFI چک شود (۳).
 - در مواردی مانند Flare، فشارخون، پروتئین یوریا، شک به IUGR و یا APS دفعات تکرار سونوگرافی و تست ها افزایش می یابد (۳).
 - در لوپوس همراه با APS بررسی تست سلامت از ۲۴-۲۵ هفته توصیه می شود (۳).
 - در جنین مبتلا به IUGR بر اساس stage آن تعداد دفعات تست ها تعیین می شود.
 - اگر داپلر شریان نافی نرمال باشد احتمال مرگ جنین کاهش می یابد.
 - در موارد مشکوک به IUGR باید داپلر شریان نافی داکتوس ونوسوس و MCA گرفته شود (۱۰) به خصوص در IUGR قبل از هفته ۳۴
- در صورت نگران بودن از شرایط جنین می تواند هر ۲-۴ هفته یک بار سونوی رشد کرد و هر هفته یا زودتر AFI و داپلر را چک کرد (۴).

اگر فردی در حین مصرف داروی تراتوژن حامله شد اقدام لازم:

- ۱- باید یک سونو جهت تشخیص آنومالی های مازور در هفته ۱۲ و یک سونو در هفته ۲۰ انجام دهد.
- ۲- توصیه می شود یک اسکن زودهنگام در هفته ۱۶ نیز انجام دهد (۴).
- ۳- انجام CVS یا آمنیوسنتز با مصرف داروی تراتوژن توصیه نمی شود مگر با دیدن ناهنجاری ساختمانی در سونوگرافی و یا در غربالگری مشکوک به تریزومی باشد (۴).

تاثیر لوپوس بر جنین:

IUGR: در لوپوس احتمال IUGR افزایش می یابد (۳ و ۵ و ۱۴) در صورت وجود APS، لوپوس فعال در زمان لقاح، HTN و درگیری کلیه احتمال آن بیشتر می شود (۴ و ۱۲).
نارس بودن: در ۲۱-۳۶٪ افراد لوپوس زایمان زودرس اتفاق می افتد.

عوامل خطر: بیماری فعال، درگیری کلیه، HTN، پره اکلامپسی، دوز بالای استروئید زایمان ممکن است خودبخود باشد و یا به دلایل مختلفی مانند IUGR اولیگوهایدرامنیوس، دیسترس جنینی یا ROM الفا شود.

- در مواردیکه احتمال IUFD وجود دارد و جنین به اندازه ای رسید که احتمال زنده ماندن آن در بخش نوزادان وجود دارد القای زایمان و یا سزارین توصیه می شود (۴ و ۱۴).
- زمانیکه مادر دچار پره اکلامپسی شده و یا بیماری Flare پیدا کرده و نیاز به دارویی است که برای جنین خطرناک است ممکن است زایمان زودرس مورد نیاز باشد.

Fetal loss: شامل سقط خودبخود زیر ۱۰ هفته، سقط بین ۱۹-۱۰ هفته و Still birth پس از هفته ۲۰ است و احتمال آن افزایش می یابد (۳ و ۴).

ناهنجاری مادرزادی: به جز بلاک قلبی سایر ناهنجاری ها شایعتر نیست. به جز در صورت مصرف داورهای تراتوزن (۳ و ۴ و ۵).

بلاک کامل مادرزادی قلبی جنین (CCHB):

بلاک دائمی است و در ۲٪ افراد با Anti La و Anti Ro مثبت اتفاق می افتد. چون آنتی بادی از جفت رد می شود و معمولا بین هفته ۲۴-۱۶ این اتفاق می افتد.

- قبل از هفته ۱۶ آنتی بادی نمی تواند از جفت رد شود.
- بلاک قلبی در ۸۰٪ موارد قبل از هفته ۳۰ تشخیص داده می شود ولی ممکن است پس از تولد نیز مشخص شود (۵-۳ و ۱۲ و ۱۸).

افراد با Anti La، Anti Ro مثبت:

- باید از هفته ۱۸ تا ۲۶ بارداری هفتگی اکو شوند.
- اگر اکو در دسترس نبود باید هفتگی سونوگرافی داپلر شوند و اگر ضربان قلب کمتر از ۱۱۰ بود جهت اکوکاردیوگرافی سریعا ارجاع داده شوند (۱۸).
- می توان اکوی هفتگی را تا هفته ۲۸ نیز ادامه داد (۱۸) و از هفته ۱۶ شروع کرد.
- در صورت در دسترس نبودن سونو می توان هفتگی FHR را مانیتور کرد و در صورت برادی کارد بودن جهت اکو ارجاع داد. در این موارد انجام حداقل ۲ بار اکوکاردیوگرافی در هفته ۲۰-۱۸ و ۲۶-۲۸ الزامی است.
- اگر ضربان قلب کمتر از ۵۵-۵۰ شود احتمال هیدروپس و مرگ جنین افزایش می یابند
- در مادران با آنتی بادی مثبت باید از نوزاد پس از تولد EKG بگیرند (۴).
- مادر با آنتی بادی مثبت می تواند به نوزاد خود شیر دهد (۱۸).

در کدام بیمار باید Anti La , Anti Ro چک کرد؟

- ۱- بیماران لوپوس
- ۲- شوگرن
- ۳- روماتوئید آرتريت
- ۴- اختلال مختلط بافت همبند
- ۵- بیماری اتوایمیون نامشخص
- ۶- سابقه نوزاد قبلی با بلاک قلبی یا لوپوس جلدی
- ۷- کاهش ضربان قلب جنین و تائید بلاک قلب با اکوی جنین
- بلاک قلبی جنین می تواند اولین علامت لوپوس در مادر باشد (۱۸).
- در مادر با Anti Ro و یا Anti La مثبت و یک فرزند با CHB احتمال ۲۰٪ جهت درگیری فرزند بعدی وجود دارد.
- در صورت داشتن فرزند با لوپوس جلدی احتما به ۱۵-۱۰٪ می رسد.
- پروگنوز طولانی مدت این بچه ها ضعیف است.
- بلاک قلبی می تواند درجه ۱، ۲ (بلاک ناکامل) و یا درجه ۳ (بلاک کامل) باشد.
- در بلاک درجه ۱ درمان کورتیکواستروئیدی کنترالرسی است و در کل توصیه به درمان نمی شود.
- در بلاک درجه ۲ می توان روزانه ۴ میلی گرم دگزامتازون و یا ۳ میلی گرم بتامتازون داد و هفتگی اکو کرد.
- در بلاک کامل قلبی کورتیکواستروئید توصیه نمی شود و درمان انتظاری است و درمان پس از تولد گذاشتن پیس میکراست (۱۸).

- اگر علائم بلاک ناکامل قلبی، میوکاردیت، آسیت و یا هیدروپس و یا کاردیومیوپاتی و اندوکاردیال فیبروالاستوز دیده شد درمان با استروئید باید مد نظر قرار گیرد تا به سمت بلاک کامل قلبی نرود (۴ و ۱۰).
- هیدروکسی کلروکین در مادران با آنتی بادی مثبت و فرزند مبتلا به بلاک قلبی شانس بلاک در فرزند بعدی را کاهش می دهد. بنابراین کلیه این مادران باید روزانه ۴۰۰ میلی گرم هیدروکسی کلروکین دریافت کنند و باید قبل از هفته ۱۶ شروع شده و در کل بارداری ادامه یابد.
- در این مادران بررسی سلامت جنین هم زودتر شروع می شود.
- IVIG شانس بلاک قلبی در حاملگی بعدی را کاهش نمی دهد.
- اگر ضربان قلب جنین کمتر از ۵۵-۵۰ بود می توان به مادر بتاآگونیست تجویز کرد (۲-۴ و ۱۸).

لوپوس نوزادی:

- به علت رد شدن Anti La و Anti Ro از جفت پس از هفته ۱۶ است. در کمتر از ۵٪ نوزادان با مادر لوپوس اتفاق می افتد و در ۲۰٪ نوزادان با آنتی بادی مثبت اتفاق می افتد. معمولاً در ۲ هفته اول تولد خود را نشان می دهد.
- سندرم ممکن است به صورت راش گذرا، CHB، اختلال کبد، لوکوپنی و یا پلاکت پایین باشد. احتمال پلاکت پایین نادر است و بیشتر در مادرانی که APS و یا ITP هستند دیده می شود.
- در نوزادان با مادر مثبت زمانی که در معرض نور خورشید و یا لامپ UV برای درمان زردی قرار می گیرند دچار راش می شوند.
- راش هفته های کمی و تا پاک شدن آنتی بادی از بدن نوزاد می ماند و معمولاً تا ۶ ماه از بین می رود. شانس راش در فرزند بعدی ۱۰٪ است (۳-۵).

مادران با سابقه قبلی نوزاد مبتلا به لوپوس نوزادی باید از هفته ۲۸-۱۶ هفتگی اکوی جنین شوند (۵).

حین زایمان:

- زایمان باید به روش NVD باشد و سزارین باید بر اساس اندیکاسیونهای مامایی، جنینی و یا در افراد با بیماری شدید لگنی انجام شود (۸ و ۱۰).
- زایمان باید در زمان ترم باشد از Post date شدن باید جلوگیری کرد (۳).
- در افراد با بیماری فعال و یا مبتلا به APS جهت جلوگیری از Still birth باید القای زایمان در هفته ۳۸-۳۹ بارداری انجام شود (۸ و ۱۶).
- مانیتور دائم ضربان قلب حین زایمان توصیه می شود (۳).
- اگر سن بارداری زمان زایمان بین $24-36^{+6}$ روز باشد باید ۲ دوز بتامتازون و یا دگزامتازون تزریق کرد.
- ایده آل این است که تزریق >24 ساعت و کمتر از ۷ روز قبل از زایمان باشد.
- دادن این کورتون ربطی به مصرف پردنیزولون در طول بارداری ندارد چون کمتر از ۱۰٪ پردنیزولون از جفت رد می شود.
- اگر سن بارداری کمتر از ۳۲ هفته باشد می توان سولفات منیزیوم به عنوان نوروپروتکتیو داد. و این دارو به خانم مبتلا به پره اکلامپسی و اکلامپسی هم می دهیم.
- اگر بیمار لوپوس طولانی مدت استروئید مصرف می کند باید حین زایمان دارو را تنظیم کرد و در زمان لیبر دوز استرس استروئید بدهیم. معمولاً افرادی که بیش از ۲۰-۱۰ میلی گرم روزانه پردنیزولون برای بیش از ۳ هفته می گیرند. نیاز به دوز استرس دارند (۳).
- اگر دوز پردنیزولون ۱۰-۷/۵ میلی گرم بوده باید هیدروکورتیزون ۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت و اگر >10 میلی گرم هر ۸ ساعت تا ۳ دوز داد (۳ و ۴).

اگر فرد روزانه یک بار LMWH می گرفته باید در شروع لیبر و یا شب قبل از القای زایمان و یا سزارین الکتیو آنرا قطع کرد. ۱۲ ساعت پس از قطع آن می توان اپیدورال و اسپینال داد. افرادی که دوز درمانی ۲ بار در روز می گرفته اند باید به محض شروع درد زایمانی یا ۲۴ ساعت قبل از القای زایمان یا سزارین الکتیو آنرا قطع کرد. پس از ۲۴ ساعت می توان اسپینال و اپیدورال داد (۴).

پس از زایمان:

- دوران نفاس احتمال Flare وجود دارد حتی زمانی که بیماری قبل و حین بارداری خاموش بوده است (۸ و ۱۰).
- داروهایی مانند هیدروکسی کلروکین، آزایتوپرین و استروئید باید در شیردهی ادامه یابند.
- افرادی که در حاملگی استروئید می گرفته اند در حین زایمان باید استرس دوز هیدروکورتیزون به صورت وریدی بگیرند و در ۲-۳ روز اول پس از زایمان دوز پردنیزولون مصرفی را ۲ برابر کنند به خصوص در بیمارانی که خیلی حال مساعدی ندارند و لیبر طولانی داشته اند و یا زایمان سخت داشته اند و پس از ۲-۳ روز دوز معمول دارو را داد.
- قبل از مرخص شدن یک تیم Multidisciplinary باید زائو را ببیند.
- F/U را ۴-۶ هفته بعد بر اساس عوارض حین بارداری و حین زایمان داد.
- باید پس از زایمان P/E Hx کامل انجام داده و آزمایشات CBC, ESR, BUN cr U/A, LFT, Electrolyte, C3-C4, و AntiO DSDNA چک شود.
- کلیه خانمهایی که در بارداری LMWH می گرفته اند باید تا ۶ هفته پس از زایمان هم روزانه بگیرند به صورت پروفیلاکسی
- اگر در بارداری هپارین نمی گرفته اند پس از زایمان باید خطر ترومبوز بررسی شود اکثر خانمها نیاز دارند تا ۱۰ روز هپارین بگیرند.

- بیماران با VTE قبلی ممکن است نیاز به آنتی کوآگولان طولانی داشته باشند وقتی احتمال خونریزی کاهش یافت باید LMWH را به وارفارین تبدیل کرد و معمولا روز ۷-۵ پس از زایمان است.
- تا زمانیکه INR فرد با مصرف وارفارین به حد درمانی برسد (۲/۵-۱/۵ برابر) هپارین را ادامه می دهیم.
- پس از زایمان در صورتیکه علائم DVT یا آمبولی ریه مشاهده کردیم درمان سریع با هپارین باید شروع شود.

شیردهی:

مادر می تواند شیر بدهد.

منافع شیردهی برای مادر: کاهش دیابت II، سرطان سینه، سرطان تخمدان، افسردگی پس از زایمان.

منافع جنینی: کاهش شانس عفونت، آتوپیک درماتیت، آسم، چاقی، دیابت II، لوکوپنی کودکی، سندرم

مرگ ناگهانی شیرخوار

- مصرف پردنیزولون، هیدروکسی کلروکین، هپارین، وارفارین و آزاتیوپرین در شیردهی منعی ندارد (۸).

جلوگیری از بارداری:

روشهای **Barrier**، روشهای سالمی هستند ولی ۳۲-۱۸٪ شانس fail شدن دارند.

روشهای **هورمونی**، روشهای پروژسترونی کاملا SAFE هستند مخصوصا در افراد با سابقه VTE،

فشارخون می توان داد.

قرصهای ترکیبی استروژن و پروژسترون در بیماران لوپوس یا بیماری ثابت، ملایم و کنترل شده می توان

داد.

- در این افراد استفاده از قرص ترکیبی کنترااندیکاسیون دارد:

خانمها با APS یا APL ، بیماری فعال در حد متوسط تا شدید، HTN ، سیگاری، چاق، سابقه قبلی VTE (۴ و ۱۴).

IUD: مسی و پروژسترونی می توان استفاده کرد.

IUD مسی چون خونریزی قاعدگی را افزایش می دهد و در بیماری که تحت درمان طولانی مدت هپارین و وارفارین است ممکن است مناسب نباشد (۴ و ۱۴).

Conclusion

با حاملگی برنامه ریزی شده و مراقبت دقیق اکثر خانمهای مبتلا به لوپوس می توانند حاملگی موفق داشته باشند، باید مطمئن بود که لوپوس برای ۶ ماه غیر فعال است و فرد داروی مناسب قبل و حین بارداری می گیرد.

مهم است که بین عوارض بارداری و فعال شدن لوپوس بتوانیم افتراق قائل شویم تا بتوانیم درمان مناسب را شروع کنیم. افراد SLE نیاز به مانیتورینگ دقیق قبل، حین و پس از بارداری دارند.

نکات کلیدی:

قبل از حاملگی:

- بیماری حداقل ۶ ماه غیر فعال باشد .
- بررسی از نظر درگیری کلیه و درمان آن
- درگیری جدی ریه و قلب رد شود.
- مطمئن بود فشارخون BP نرمال است.

- عوارض از جمله آنتی بادی موجود و شانس ترومبوز را شرح داد.
- همه داروها را تنظیم کرد.
- برای حمایت حین و پس از بارداری برنامه ریزی کرد.

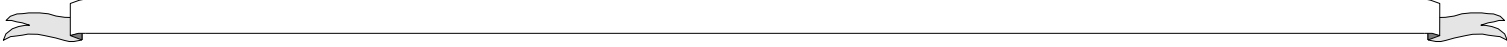
حین حاملگی:

- فعالیت بیماری مخصوصا درگیری کلیه را مانیتور کرد.
- استروئید، آزاتیوپرین، هیدروکسی کلروکین را ادامه کرد.
- از نظر پره اکلامپسی، بلاک قلبی و IUGR اسکرین کرد.
- مراقب ترمبوز بود.

پس از حاملگی:

- توصیه به شیردهی و جلوگیری از بارداری کرد.
- مراقب شعله ور شدن بیماری و ترومبوز بود.

- 1- Mohindra R, Marwah S. Systemic lupus erythematosus in pregnancy - intricate, but wieldy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2015;4(2):295-300.
- 2- Gary Cunningham. F, Kenneth Leveno. J, Steven Bloom. L, Catherine Spong . Y , Jodi Dashe .S, Barbara Hoffman. L, et al., *Williams Obstetrics,* 25th Edition 25th Edition.2018:1185-1192.
- 3- David J , Philip Steer. J, Weiner Carl .P, Bernard Gonik, Robson Stephen C . *High-Risk Pregnancy with Online Resource: Management Options* 5th Edition.2018:1112-1134.
- 4- Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:37-53.
- 5- Robert R, Charles Lockwood. J, Thomas M, Michael F , Joshua C, Robert M. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice,* 8th Edition. 2018: 1192-1200.
- 6- Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2016;8:265-72.
- 7- Sree R.J, Pratim Das P, Datta A. SLE in Pregnancy. *BSMMU J* 2010; 3(1): 54-59.
- 8- UK group. *Lupus a Guide to Pregnancy.* www.lupusuk.org.uk. 2015.
- 9- Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(2):99-108.
- 10- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N. et al., *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(3):476-485.
- 11- Bonnie L Bermas, Nicole A Smith, Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus.2019. www.uptodate.com.
 - 12- Jill P Buyon, Neonatal lupus: Management and outcomes. 2019. www.uptodate.com
 - 13- Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018 Sep;93:16-23.
 - 14- Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun;31(3):397-414.
 - 15- Michelle P, Umair Q. Management of Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.* 32 (2006) 591–607.
 - 16- Chsrles L, Michael L. management of antiphospholipid syndrome in pregnant and postpartum women.2019. www.uptodate.com.
 - 17- Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):435-47.
 - 18- Jill P Buyon. Neonatal lupus: Management and outcomes. 2019. www.uptodate.com.
 - 19- Wu J, Ma J, Zhang WH, Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 May 11;14:885-901.