

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU 126 GEBENİN PERİNATAL SONUÇLARI

PERINATAL OUTCOMES OF 126 PREGNANCIES WITH SISTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ayşegül Özel , Ebru Alıcı Davutoğlu , Hakan Erenel , Mehmet Fatih Karlı ,
Sevim Özge Korkmaz , Rıza Madazlı 

ÖZET

Amaç: Sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı almış ve gebe olan olguların maternal ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2002-2016 yılları arasında üniversitemizin perinataloji kliniğinde gebelikleri takip edilmiş 126 SLE olgusunun dosya verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle yapıldı. Hastaların klinik karakteristikleri, obstetrik ve perinatal sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $29,1 \pm 4,6$ yıl ve nulliparite oranı %45,2 idi. Gebelik sırasında hastalığın alevlenmesi hastaların %11,1'inde görüldü. Lupus antikoagulanı, antikardiyolipin IgG ve IgM antikörlerinin pozitifliği sırasıyla; %23,8, %18,2 ve %18,2 olarak saptandı. Ortalama doğum haftası $37,2 \pm 3,7$, ortalama doğum kilosu 2813 ± 856 gr bulundu. Fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, ölü doğum, preeklampsi görülme oranları sırasıyla; %16,6, %10,3, %10,3, %9,5 olarak bulundu. **Sonuç:** SLE tanılı gebelik olgularının yönetiminde multidisipliner yaklaşım ile takip ve tedavinin sağlanması olumlu maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, perinatal, maternal, gebelik

ABSTRACT

Objective: To evaluate maternal and fetal outcomes in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and Methods: This retrospective clinical study included 126 consecutive cases of pregnant women with SLE and was performed in the perinatology clinic of our university hospital. We evaluated lupus pregnancies that were followed and delivered from 2002 to 2016.

Results: The mean patient age was 29.1 ± 4.6 years, and the nulliparity rate was 45.2%. Disease flare-up occurred in 11.1% of patients. Lupus anticoagulants and anticardiolipin IgG and IgM antibodies were positive in 23.8%, 18.2%, and 18.2% patients, respectively. The mean gestational age at delivery was 37.2 ± 3.7 , and the mean birth weight was 2813 ± 856 g. Fetal growth restriction, preterm delivery, stillbirth, and preeclampsia rates were 16.6%, 10.3%, 10.3%, and 9.5%, respectively.

Conclusion: A multidisciplinary approach to the care of pregnant women with SLE is mandatory for good maternal and fetal outcomes.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, perinatal, maternal, pregnancy

Cite this article as: Özel A, Alıcı Davutoğlu E, Erenel H, Karlı MF, Korkmaz SÖ, Madazlı R. Perinatal outcomes of 126 pregnancies with sistemik lupus erythematosus. J Ist Faculty Med 2018; 81(2): 51-5.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 17.10.2017 – Dergiye kabul edildiği tarih/Date accepted: 05.03.2018
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinataloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ozelaysegul@hotmail.com)

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) cilt, eklem, kalp, böbrek ve sinir sistemini tutabilen multisistem otoimmün konnektif doku hastalığıdır (1). Çoğunlukla fertil çağıdaki kadın popülasyonunun hastalığı olan SLE, spontan abortus, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi gibi artmış gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (2). Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikörlerinin fetusa geçişi ile konjenital kalp blokları ve neonatal lupus eritematozus görülebilir (3, 4). Son yıllarda, özellikle 4-6 ay remisyonu takiben oluşan gebelikler için olumlu sonuçlar bildirilmektedir (5-9). Bazı çalışmalar hastalığın gebelik sırasında alevlenmesinin arttığını (10, 11), bazıları ise artmadığını bildirmektedir (12, 13). Hastalığın remisyonda olmadığı periyotta gebe kalınması, alevlenme ihtimalini arttırarak maternal ve fetal mortalite ve morbidite oranlarını da arttırmaktadır (3). Hipokomplementemi, renal tutulum, antifosfolipid antikör varlığı, fetal kayıp öyküsünün bulunması, obstetrik komplikasyonlar için bilinen diğer risk faktörleridir (12).

Biz bu çalışmamızda SLE'li gebe olguların gebelik seyirlerinin hastalık tarafından ne şekilde etkilendiğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

2002-2016 yılları arasında üniversitemizin romatoloji kliniğinde SLE nedeniyle takip edilen ve gebe olan 126 olgunun perinataloji kliniğimizdeki dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesiyle perinatal sonuçları değerlendirildi. Çalışmamız Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Kliniğimizde muayene edilen hastalardan muayene öncesi muayene verilerinin klinik çalışmalarda kullanılabilmesine dair onam alınmaktadır. SLE tanısı Amerikan Romatoloji Derneği'nin kriterlerine uygun olarak konuldu (13).

Demografik veriler, obstetrik öykü, renal hastalık öyküsü, gebelik sırasında aktivasyon olup olmadığı, gebelik sırasında aldıkları medikal tedavi kayıtları, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyleri, idrar analizleri, lupus antikoagulanı, antikardiyolipin IgG ve IgM gibi laboratuvar kayıtları kaydedildi. Gebeliğin 22-24. haftasındaki uterin arter doppler kayıtları irdelendi. Preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, fetal kayıp, preterm doğum, neonatal kayıp varlığı obstetrik-perinatal sonuçlar olarak değerlendirildi.

Lupus alevlenmesi akut gelişen artrit, malar raş, vas-külit, serozit, psikoz, eklampsi dışında konvülsiyon veya diğer nörolojik bulgular, lökopeni ($< 4000 \text{ mm}^3$),

coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ($< 100.000 \text{ mm}^3$) varlığında tanımlandı. Renal tutulum; preeklampsi yokluğunda $> 500 \text{ mg / gün}$ proteinüri, dismorfik hematüri, hücresel silindirik varlığından en az birinin bulunması şeklinde tanımlandı.

Büyüme eğrisinde 5. persentilin altında olma durumu fetal büyüme kısıtlılığı olarak tanımlandı. Preeklampsi, 20. Gebelik haftası sonrası farklı iki zamanda ölçülen kan basıncının $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ olması ve günlük 300 mg 'dan fazla proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlandı. Patolojik uterin arter doppleri bilateral çentik varlığı ve ortalama S/D oranının 2,6 üzerinde olması olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Veriler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket istatistik programı, 17. sürüm (Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Parametrik veriler için ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler için yüzdelik oranlar hesaplanmıştır.

BULGULAR

Olguların klinik karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama yaş $29,1 \pm 4,6$ idi., Hastaların %45,2'i nullipar gebeler idi. Hastalarda lupus süresi ortalama $5,2 \pm 4,2$ yıl idi. Hastaların % 3,9 'unda üç ya da daha fazla abortus öyküsü bulunuyordu. %16,6 'ında patolojik uterin arter doppleri bulunuyordu. Olguların %11,1 'inde hastalık gebelik sırasında alevlenme gösterdi. Lupus antikoagulanı pozitifliği % 23,8, antikardiyolipin IgG pozitifliği % 18,2, antikardiyolipin IgM pozitifliği %18,2 olarak bulundu. Hastaların %10,3'ünde böbrek tutulumu saptandı.

Tüm gebeler medikal tedavi almaktaydı (Tablo 1). Medikal tedavide kullanılan ilaçlar; kortikosteroidler, hidroklorokin ve azotiyoprin olarak görüldü. Hastaların %30,1'i sadece kortikosteroid, %9,5'i ise üç ilacı birlikte kullanıyordu.

Obstetrik ve perinatal sonuçlar Tablo 2' de özetlendi. Ortalama doğum haftası $37,2 \pm 3,7$, ortalama doğum kilosu $2813 \pm 856 \text{ gr}$ idi. 34 'üncü gebelik haftasından önce doğum oranı % 10,3 olarak saptandı. 21 olguda (%16,6) fetal büyüme kısıtlılığı, 12 olguda (%9,5) ise preeklampsi geliştiği görüldü. 4 olguda (%3,2) fetal kayıp, 1 olguda (%0,8) ise neonatal kayıp görüldü. Fetal kayıp olgularının ikisi antifosfolipit sendromu bulunan olguda, ikisi ise konjenital kalp bloğu bulunan olgularda görüldü. Neonatal kayıp ise prematürüteye bağlı idi.

Tablo 1. Hastaların klinik karakteristikleri

Yaş (yıl, ortalama±SD)	29,1±4,6	73
Nulliparite (n, %)	57 (45,2)	35
Hastalık süresi (yıl, ortalama±SD)	5,2±4,2	19
Abortus öyküsü (n,%)	14	17
1.	23 (18,2)	15
2.	14 (11,1)	11
≥3	5 (3,9)	7,5
Patolojik uterin arter doppleri (n,%)	21 (16,6)	
Hastalığın gebelikte alevlenmesi (n,%)	14 (11,1)	
Lupus nefriti (n,%)	13 (10,3)	
Lupus antikoagulanı (n,%)	30 (23,8)	
Antikardiyolipin IgG (n,%)	23 (18,2)	
Antikardiyolipin IgM (n,%)	23 (18,2)	
Medikal tedavi (n,%)		
Kortikosteroid	38 (30,1)	
Hidroksiklorokin	20 (15,8)	
Kortikosteroid + Hidroksiklorokin	28 (22,2)	
Kortikosteroid + Azotiyoprin	10 (7,9)	
Kortikosteroid + Heparin	9 (7,1)	
Kortikosteroid + Hidroksiklorokin + Azotiyoprin	12 (9,5)	
Kortikosteroid + Diğer	9 (7,1)	

Tablo 2. Obstetrik ve perinatal sonuçlar

Ortalama doğum haftası	37,2±3,7
Ortalama doğum kilosu (gr)	2813±856
Preeklampsi (n,%)	12 (9,5)
Sezeryan ile doğum (n,%)	56 (44,4)
≤ 34 haftada doğum (n,%)	13 (10,3)
< 38 haftada doğum (n,%)	42(33,3)
Fetal büyüme kısıtlılığı (n,%)	21 (16,6)
Düşük (n,%)	0 (0)
Fetal kayıp (n,%)	4 (3,2)
Neonatal kayıp (n,%)	1 (0,8)
Konjenital kalp bloğu (n,%)	2 (1,6)

TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozuslu kadınların gebelikleri yüksek fetal kayıp ve prematür doğum oranları ile riskli

gebelik kategorisinde değerlendirilmektedir (2).Hastalık en çok 20-40 yaş arasında doğurgan çağıdaki kadınları etkilemektedir (1). Bizim çalışmamızda da, bunu doğrular nitelikte olup, ortalama hasta yaşı 29,1 olarak görüldü. SLE hastalarının gebeliklerinde abortus oranları genel popülasyondan daha yüksek (%6-35) rapor edilmiştir (14). Çalışma grubumuzdaki multipar gebelerin % 33,2' inde en az bir abortus öyküsü bulunmasına rağmen hastalarımızın takip edilen gebeliklerinde abortus saptanmadı. Gebe ve SLE tanılı olgularla yapılmış daha önceki çalışmalarda antifosfolipid antikor pozitifliği %21 ve %17 olarak bildirilmiştir (15, 16). Bizim çalışmamızda ise bu oran %36,4 olarak bulundu.

Sistemik lupus eritematozis tanılı gebe popülasyonda daha önce bildirilmiş canlı doğum oranları 72 gebe ile yapılmış retrospektif bir çalışmada %85, benzer olarak prospektif yapılmış bir çalışmada ise %85,6 olarak bildirilmiştir (17, 18). Bizim çalışmamızda canlı doğum oranı %96,8 dolayısıyla fetal kayıp oranı %3,2 olarak bulundu. Daha önce yapılmış bir çalışmada fetal kayıp oranı %0-22 arasında bildirilmiştir (14). Bu farklılık çalışma gruplarındaki hasta seçimleri ya da modern obstetrik bakımın uygulanılabilirliği ile ilişkili olabilir. Fetal büyüme kısıtlılığı için %10-30 oranları bildirilmiştir (19). Bizim çalışma popülasyonumuzda bu oran %16,6 olarak literatürle uyumlu bulundu. Preeklampsi görülme olasılığının lupus hastalarında arttığı, insidansın % 5 ile 38 arasında değiştiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (14, 20). Bizim çalışmamızda preeklampsi görülme oranı literatürle uyumlu olarak %9,5 olarak bulundu. Lupus hastalarında preterm doğum oranı yaklaşık altı kat artmıştır (20). Bizim çalışma grubumuzda 34 hafta ve öncesinde doğum oranı %10,3 olarak bulundu. 38 hafta altında doğum oranı ise %33,3 olarak bulundu.

Sistemik lupus eritematozis hastalığının gebelik sırasında aktive olma oranı çalışmamızda % 11,1 olarak bulundu. Bir olgu doğumdan iki ay sonra hastalığın alevlenmesi ve kardiyak tutulum neticesinde kaybedildi. Daha önceki çalışmalarda hastalığın gebelik sırasında alevlenmesi için %13-33 arasında oranlar bildirilmiştir (21). Oranların farklı olması çalışmalar arasında hastalık aktivasyonunun tanımındaki farklılıklardan ya da profilaktik kortikosteroid kullanılıp kullanılmaması ile ilgili olabilir. Ayrıca, hastalığın remisyonunun sağlanıp gebeliğin remisyon sağlandıktan sonra planlanması da düşük aktivasyon oranlarını açıklayabilir. Bizim çalışma grubumuzda aktivasyon oranının düşük olmasında, üniversitemizin romatoloji kliniğinde etkin prekonsepsiyonel danışmanlık verilmesinin rolü bulunmaktadır.

SLE ve gebelik olguları

Sistemik lupus eritematozisli gebelik olgularında anti-inflamatuvar ilaçlar, anti-malaryaller, immünsüpresifler, antikoagulanlar gibi uygulanabilecek medikal tedavi seçenekleri vardır. İlaçların olası fetal yan etkileri göz ardı edilerek, gebe kalma nedeniyle medikal tedaviden vazgeçme önerilmemektedir (1). Prednizon ve prednizolon plasentada inaktive olur ve geçişi azdır, bu nedenle tercih edilirler (1). Bizim çalışma grubumuzda tek başına kortikosteroid kullanım oranı % 30,1 iken, tek başına ve diğer ilaçlarla birlikte kullanım oranı ise % 84 idi. İlaç kullanımı ile ilişkili herhangi bir teratojenik etkiye rastlanmadı.

Sezaryen ile doğum oranı çalışma grubumuzda %56 olarak saptandı. Aggarwal ve arkadaşları sundukları bir çalışmalarında 35 SLE tanılı kadının 71 takip edilen gebeliğinde sezaryen ile doğum oranını %18,6 olarak vermişlerdir (22). Çalışmalar göstermiştir ki SLE tanılı gebeler ağırlıklı olarak sezaryen ile doğurtulmaktadır (> %33, OR 1,7). Oranların yüksek olmasında SLE hastalarının gebeliklerinin komplike gebelikler olması rol oynamaktadır (23).

SONUÇ

Gerek bizim çalışmamız gerekse daha önce yayınlanmış çalışmalarda hasta sayıları yeterli olmadığından SLE ve gebelik sonuçları açısından kesin yargılara varmak mümkün olamasa da SLE tanılı gebeler yüksek riskli olarak kabul edilmelidir. Lupus hastalarının gebeliklerinin yönetimi prekonsepsiyonel dönemden itibaren uygun şekilde planlanmalıdır. En az altı aylık remisyon dönemi mutlaka gebelik öncesinde sağlanmalıdır. SLE hastalarının çoğu günümüzde yakın ve uygun obstetrik, romatolojik ve neonatal izlem ile başarılı bir şekilde gebelik geçirip sağlıklı çocuklar doğurabilmektedir. Gebelik takipleri ve bakım hizmetinin multidisipliner yaklaşımla koordineli olarak sağlanmasının önemi büyüktür.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – A.O., E.A.D., R.M.; Tasarım – A.O., E.A.D., H.E., M.F.K., S.Ö.K., R.M. Denetleme – A.O., R.M.; Kaynaklar – A.O.; Malzemeler – A.O.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – H.E., M.F.K., S.Ö.K.; Analiz ve/veya Yorum – A.O., E.A.D., R.M.; Literatür Taraması – A.O., H.E., M.F.K., S.Ö.K.; Yazıyı Yazan – A.O.; Eleştirel İnceleme – A.O., R.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: thics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Istanbul University Cerrahpaşa School of Medicine.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – A.O., E.A.D., R.M.; Design – A.O., E.A.D., H.E., M.F.K., S.Ö.K., R.M.; Supervision – A.O., R.M.; Resources – A.O.; Materials – A.O.; Data Collection and/or Processing – H.E., M.F.K., S.Ö.K.; Analysis and/or Interpretation – A.O., E.A.D., R.M.; Literature Search – A.O.; Writing Manuscript – A.O.; Critical Review – A.O., R.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369(9561):587–96. [\[CrossRef\]](#)
2. Smyth A, Garovic VD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Minerva Urol 2009;Nefrol 61(4):457–74.
3. Doria A, Tincani M, Lockshin MD. Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology 2008;47(3):9–12. [\[CrossRef\]](#)
4. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis. A prospective study of 100 women. Arthritis Rheum 2001;44(8):1832–5. [\[CrossRef\]](#)
5. Derksen RH, Bruinse HW, de Groot PG, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus 1994; 3(3):149–55. [\[CrossRef\]](#)
6. Wong CH, Chen TL, Lee CS, Lin CJ, Chen CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Taiwan J Obstet Gynecol 2006;45(2):120–3. [\[CrossRef\]](#)

7. Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J* 2008;2:89–98. [\[CrossRef\]](#)
8. Teh CL, Wong JS, Ngeh NK, Loh WL. Systemic lupus erythematosus pregnancies: a case series from a tertiary, East Malaysian hospital. *Lupus* 2009;18(3):278–82. [\[CrossRef\]](#)
9. Ambrosio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and pregnancy—15 years of experience in a tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(2-3) 77–81. [\[CrossRef\]](#)
10. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1538–45. [\[CrossRef\]](#)
11. Ruitz-Iratorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium. *Br J Rheumatol* 1996;35(2):133–38 [\[CrossRef\]](#)
12. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;177(12):e1–e6.
13. Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725. [\[CrossRef\]](#)
14. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77(905):157–65. [\[CrossRef\]](#)
15. Mauragani CP, Dafni UG, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune disease. A retrospective cohort study. *Br J Rheumatol* 1998; 37(7) 740–45. [\[CrossRef\]](#)
16. Georgiou PE, Politi EN, Saka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology* 2000; 39(9):1014–9. [\[CrossRef\]](#)
17. Cavallasca J, Laborde H, Ruda-Vega H, Nasswetter G. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2008;27(1) 41–6. [\[CrossRef\]](#)
18. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the HopkinsLupus Cohort. *Obstetric Gynecol Surv* 1993; 48(4):717–8. [\[CrossRef\]](#)
19. Witter FR, Petri M. Antenatal detection of intrauterine growth restriction in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Gynaecol Obstet* 2000;71(1):67-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6):1897–1904 [\[CrossRef\]](#)
21. Priyadarshani Galappatthy, Jayan D. D. Jayasinghe, Sampath C. Paththinige, Rezvi M. H. Sheriff and Lalith S. Wijayarath. Pregnancy outcomes and contraceptive use in patients with systemic lupus Erythematosus, rheumatoid arthritis and women without a chronic illness: a comparative study. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017;20(6):1-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Aggarwal N, Raveendran A, Suri V, Chopra S, Sikka P, Sharma A. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: Asia’s largest single centre study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(2) 281-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Caroline L Knight, Catherine Nelson-Piercy. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2017;9(1) 37-53.