



Reumatológiai gyulladáshoz vezető megbetegedések és családtervezés – a szülész szemével: csökken a fertilitás

Dr. Pajor Attila egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségek többnyire nőkben fordulnak elő, és gyakran a családtervezés időszakában. Míg a rheumatoid arthritis (RA), a juvenilis idiopathiás arthritis és a spondyloarthritis ízületi gyulladással és kevés szervi manifesztációval, addig a kevert, differenciálatlan kötőszöveti betegségek, a szisztémás lupus erythematosus (SLE), az antifoszfolipid szindróma (APS), a szisztémás sclerosis, a Sjögren-szindróma, a gyulladáshoz vezető myopathiák és a vasculitisek különféle autoantitestek megjelenésével és különböző szervi érintettséggel járnak. A krónikus gyulladáshoz vezető autoantitestek képződése és a szervi elváltozások, valamint a betegek kezelése egyaránt kockázatot jelentenek a családtervezés szempontjából, akár infertilitás, akár terhességi szövődmények miatt (1). Az alábbi áttekintés a női infertilitással foglalkozik, döntően az SLE és az RA vonatkozásában, mivel a többi kórkép esetén még nem áll rendelkezésre kellő számú adat. A gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségek közös vonása a fokozott immunreaktivitás és a gyulladás, ezért az alábbi megfigyelések a többi fenti kórképre is vonatkoztathatók. Annál is inkább, mert Behçet-kórban, RA-ban spondylarthritisben egyaránt kimutatták a petefészkek-működés károsodását (2).

Infertilitás

Az infertilitás annyit jelent, hogy a megtermékenyítés tervezése idején egy éven túl sem jön létre terhesség rendszeres védekezés nélküli coitus esetén. SLE-ben és RA-ban szenvedő nőknek kevesebb biológiai gyermekük van, mint másoknak, és kevesebb, mint amennyit szerettek volna (3). Ez a megfigyelés arra utal, hogy RA és SLE esetén gyakoribb a fertilitás csökkenése, illetve az infertilitás, továbbá SLE-ben fokozott a vetélsékkockázat is.

A gyulladáshoz vezető autoimmun betegekben önállóan vagy együttesen több faktor vezethet infertilitáshoz (4). Az immunműködés zavara és a különböző típusú infertilitás összefüggésére több megfigyelés utal. Az in vitro fertilizációra (IVF) váró nők egy csoportjában szűrővizsgálattal 1,5%-ban diagnosztizáltak addig fel nem ismert SLE-t (5), ami az általános népességhez képest nagyságrendekkel magasabb előfordulást jelent. Továbbá,

az infertilitás különböző csoportjaiban az autoantitestek jelenléte és/vagy a természetes ölösejtszám (NK) emelkedése a fertilis nőkhöz képest (10%) feltűnően gyakori ovarium-diszfunkcióban (81%), endometriosisban (74,4%), idiopathiás infertilitásban (70%), sikertelen IVF után (74,2%) és habituális vetélséshoz (75,6%) (6).

A fertilitáscsökkenés okai

Az SLE krónikus gyulladáshoz vezető betegség, aminek sokféle klinikai és immunológiai megjelenése van. Már a betegség enyhébb állapotában is csökkenhet a petefészkekrezerv működése az autoimmun oophoritis következtében. A betegség aktív fázisában pedig a gyulladás megzavarhatja a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely működését, ami hyperprolactinaemiához és anovulációhoz vezethet (7). A betegek 20%-ában mutatható ki anovuláció, és az ilyen esetek felében idő előtti petefészkek-elégtelenség (POF) bizonyítható (8), amit az anti-Müllerian hormonszint csökkenése előz meg. Az SLE-s betegek jelentős részét érinti a lupus nephritis. Ha krónikus veseelégtelenség alakul ki, akkor a hypothalamus-hypophysis működészavar miatt anovuláció és hyperprolactinaemia jön létre (9).

Súlyos SLE-manifesztáció esetén a betegeket ciklofoszfamidval vagy más toxikus szerrel kezelik, amik károsítják a petefészket. Ezekben a betegekben a iatrogén idő előtti petefészkek-elégtelenség vezethet infertilitáshoz.

A koncepció szempontjából az az optimális időpont, amikor a beteg legalább fél éve remisszióban van, ami miatt általában idősebb életkorra tolnak a terhességeket. Ugyanakkor a szülőképes életkor előrehaladásával a gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségekben a petefészkekrezerv működése citotoxikus kezelés nélkül is csökken (2).

Az SLE-s betegek az immunszuppressziós kezelés következtében gyakrabban kapnak fertőzést, ezért a szexuálisan átvihető kórokozónak kitett betegek infertilitásában ez is szerepet játszik. A *Chlamydia trachomatis* okozta méhnyakgyulladás és a petevezető-elzáródás okozhat infertilitást. Ezenfelül pszichoszociális tényezők és az RA-ban szenvedőkben a fájdalom és a fáradtság által korlátozott szexuális funkció is hozzájárul az infertilitáshoz.

Az antifoszfolipid antitestek (APA) jelenléte throm-

bosist és többféle szülészeti szövődményt okozhat, főleg koraszülést, magzatelhalást és praecclampsziát (10). Az APA a trophoblastsejtekhez kötődik, és gátolja a sejtek proliferációját, inváziós készségét és végső soron elősegíti az apoptózist. Ezáltal habituális vetéléshez vezethet. Az SLE-s betegek közel egyharmadában, más szisztémás autoimmun betegségeknél változó gyakorisággal mutatható ki APA. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte gyakran társul idő előtti petefészek-elégtelenséggel, és így hátrányosan befolyásolja a fertilitást és az implantációt (11). Az APA ugyan nem gátolja a koncepciót (12), mégis a reproduktív szervek vénáiban kialakult thrombosis révén ritkán gátolhatja az implantációt, és infertilitást okozhat (4, 13).

A fiatal nőkben a polycystás ovarium szindróma (PCOS) az egyik leggyakoribb hormonális rendellenesség, és gyakran vezet infertilitáshoz. PCOS esetén gyakran lehet különböző autoantitesteket kimutatni, valószínűleg az ösztrogéntúlsúly következtében, főleg antinukleáris antitesteket (ANA) és antithyreoida-peroxidáz antitesteket (anti-TPO), ritkán antispermium antitesteket is (14). Ez pedig arra utal, hogy a gyulladásos reumatológiai betegségeknél a fertilitás romlása a betegséghez társuló PCOS következménye is lehet.

A reproduktív korban lévő nők között a pajzsmirigy ellen irányuló autoimmunitás a leggyakoribb autoimmun zavar és a pajzsmirigy működési zavarának fő oka. Az anti-TPO-t hordozókban gyakoribb a vetélés és a kis születési súlyú gyermek, az emelkedett thyreostimuláló hormon (TSH) -szint és a magasabb életkorban bekövetkezett terhesség. Magas TSH-érték és anti-TPO-szint esetén kevesebb terhesség jön létre. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a romló fertilitás szoros kapcsolatban van a szubklinikai hypothyreosisal, az emelkedett TSH- és anti-TPO-szintekkel (15).

Egy vizsgálat szerint visszatérő implantációs elégtelenségben, ha anti-TPO és/vagy antithyreoglobulin antitestek mutathatók ki, akkor az csökkent citotoxikus T-sejt (Tc) -arányal kapcsolódik, míg pajzsmirigy ellen irányuló autoimmunitás hiányában ez nem következik be. Ez arra utal, hogy a Tc-sejtszám csökkenése, illetve a Th/Tc arány növekedése hozzájárul az implantációs elégtelenség kialakulásához (16). Primer infertilitásban és visszatérő vetélés esetén gyakran észlelnek a perifériás vérben emelkedett NK-sejtszámot. Ilyen esetekben gyakori a szubklinikai hypothyreosis is. Ezekben a betegekben a >15% NK a szubklinikai hypothyreosishoz kapcsolódik, de nem a pajzsmirigy ellen irányuló autoimmunitással, hanem a pajzsmirigy-működéssel mutat kapcsolatot (17).

Az endometriosis olyan nőgyógyászati betegség, amely az immunrendszer megváltozott működésével jár. Sőt, az immunműködés zavara hozzájárul a betegség kialakulásához és az infertilitáshoz is. Az endometriosisban szenvedő nők jelentős részében ugyanazok az autoantitestek mutathatók ki, mint az SLE-ben vagy az RA-ban, továbbá az endometriosis laparoszkópos diagnózisa után az SLE és az RA kockázatának növekedését figyelték meg (18). Kö-

vetkezésképpen, a szisztémás autoimmun betegségeknél az infertilitás hátterében akár tünetmentes endometriosis is meghúzódhat, ami gyulladásos összenövést eredményez a kismemencében, vagy a tüszőérést zavarja meg (19). Ugyanakkor a csökkent regulatórikus T-sejtek aránya is szerepet játszik az infertilitásban (20), az endometriosisplakkok helyén lévő gyulladásos reakcióval együtt.

Az RA-ban szenvedők csökkent fertilitása a megváltozott immunreaktivitással (gyulladás) és a petefészek működését hátrányosan befolyásoló gyógyszerekkel magyarázható, valamint azzal, hogy a kívánt terhesség eléréséig eltelt idő megnyúlása miatt a betegek életkora kitolódik. A gyulladásos reakció önmagában és hosszú távon is rontja a petefészek rezervjét (21). A gyulladásos reumatológiai betegségeknél a nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-) kezelés alatt 35,6%-ban fordul elő tüszőérési zavar, úgynevezett luteinizált, meg nem repedt folliculus szindróma, szemben a kezelés nélküli betegek 3,4%-ával. A luteinizált, meg nem repedt folliculus szindróma előfordulása a gyulladásos betegség inaktív fázisában 46% és az aktivitás idején 15% (22). Különösen a COX-2-inhibitor okoz igen magas, 94,2%-os kockázatot a kórkép kialakulására. Következésképpen, terhesség tervezése esetén kerülendő az NSAID-kezelés. Az RA-ban szenvedő nők szubfertilitása miatt a tervezett terhesség azonban gyakran csak egy év után következik be, és a várakozási idő alatt a betegek kezelése nem mindig optimális. Ugyanis a terhesség vállalása akkor optimális, ha a gyulladásos betegség inaktív fázisban van, mert a terhesség alatt a betegség gyógyszeres kezelését a magzati érdek korlátozza. A terhesség tervezésétől a fogamzásig eltelt idő azonban növeli az idősebb életkor, a nulliparitás, a betegség magasabb aktivitása, az NSAID- vagy a napi 7,5 mg-ot meghaladó prednisonkezelés. Nem befolyásolja viszont a várakozási időt a betegség időtartama és az előzetes methotrexatkezelés (23). A tervezett terhesség előtt legalább három hónappal le kell állítani a methotrexat (MTX) -kezelést, és gondoskodni kell a folsavpótlásról (24). RA-ban sem a gyulladásos periódus, sem az MTX-kezelés nem csökkenti a petefészek rezervjét (25). A gyulladásos reumatológiai betegségek kezelése során használt azathioprin, chloroquin, ciklosporin és sulfasalazin nem befolyásolja a női infertilitást (26). Sulfasalazinkezelés során azonban folsavpótlásról szükséges gondoskodni családtervezés esetén.

Az RA kezelésére használt tumornekrózis- α -gátló (anti-TNF- α) szerek fertilitásra gyakorolt hatása még nem ismert kellően, de az eddigi tapasztalatok alapján az etanercept, az adalimumab és az infliximab nincs hatással a női fertilitásra (27, 28). Legtöbb tapasztalat az etanercepttel van (29).

Az infertilitás kezelése

A gyulladásos reumatológiai nőbetegek infertilitásának kezelésében az anatómiai és andrológiai okok feltárásán és kezelésén kívül figyelembe kell venni a fent említett spe-

ciális patomechanizmusokat, különös tekintettel az autoimmun betegség aktivitására és a betegség által okozott szervkárosodásra.

A betegek csökkent fertilitásának kezelésére több módszer áll rendelkezésre: ovulációindukció időzített kohabitációval, intrauterin inszemináció, in vitro fertilizáció (IVF), illetve intracitoplazmatikus spermiuminjekcióval végzett IVF (IVF-ICSI). Egy vizsgálat szerint 65 infertilis SLE-s betegből a fenti eljárásokkal 20 nőnek sikerült a terhesség (8). Az ovulációindukció és az IVF-kezelés során alkalmazott kontrollált petefészek-stimuláció magas ösztrogénszinttel jár, ami SLE-ben elméletileg növeli a fellángolás kockázatát, mivel az ösztrogén kötődik a B-lymphocytákhoz, ami elősegíti az autoantitestek és a gyulladáshoz vezető citokinek termelését. Ennek ellenére ma válogatott esetekben biztonságosnak tartják a kezelést (7, 8, 12), bár nem áll rendelkezésre prospektív vizsgálat arról, hogy az IVF nem befolyásolja az SLE manifesztációját vagy fellángolását. Mindenesetre, törekedni kell az IVF-re váró SLE/antifoszfolipid antitest szindrómás betegekben a leggyengébb, de még hatékony petefészek-stimulációt alkalmazni, azaz alternatív „barátságos” protokollokat, továbbá esetleg a stimuláció nélküli ciklusból is meg lehet próbálni petesejteket nyerni (30). Ez azért is lényeges, mert a petefészek-stimuláció következtében ritkán előforduló súlyos szövődmény, az úgynevezett ovarium hiperstimulációs szindróma autoimmun betegekben különösen veszélyes lehet, ascitisszel és thromboembóliával járhat. SLE/antifoszfolipid antitest szindrómában végzett IVF kapcsán a fellángolás 8–31%-ban, hiperstimuláció 3%-ban és thrombosis 5%-ban fordult elő (31).

Az életkor előrehaladásával csökken a petefészek tüszőrezervje, ami a mesterséges megtermékenyítési technikák hatékonyságát csökkenti. Ez pedig az autoimmun betegekben akadály lehet a sikeres terhességeknek. Mivel SLE-ben és más gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségekben szükség lehet gonádtoxikus kezelésre, a fiatal nők fertilitásának megőrzése céljából lehetőség van arra, hogy a ciklofoszfamid-kezelés előtt, hormonális petefészek-stimulálás után érett petesejteket szűrésnek, és ezeket mélyfagyasztva tárolják (vitifikáció), illetve ha a beteg állapota miatt a hormonkezelés kontraindikált, akkor a természetes menstruációs ciklus alatt nyerjenek éretlen petesejteket, és in vitro érlelés után a petesejteket vitifikálják. Ha a betegnek van elérhető férfi partnere, akkor elvégezhető az in vitro fertilizáció és a zigóták/embriók mélyfagyasztva tárolhatók a jövőbeni felhasználásig (4, 32). Az előzetes intravénás ciklofoszfamid-kezelés önmagában nem gátja a későbbi fertilitásnak, de az átmeneti vagy tartós amenorrhoea és a koraszülés kockázatát növeli, különösen a fertilitás korábbi szakaszában és magas kumulatív dózisok esetén (33). A ciklofoszfamid ugyanis az életkortól és a kumulatív dózistól függően károsítja a petefészkeket; 3,5–7,0 g kumulatív adagban 25 éves kor alatt alkalmazva ritkán

okoz amenorrhoeát (30). A petefészek-károsító hatást enyhíteni lehet GnRH-agonista együttes adásával (34), valószínűleg a petefészek-perfúzió csökkenése révén.

Az SLE-hez társuló idő előtti petefészek-elégtelenség válogatott eseteiben az immunmoduláló kezelés visszaállíthatja a petefészek működését és a fertilitást. Az immunkezelés hiányában viszont az IVF-hez szükséges, szokásos petefészek-stimuláló kezelés hatástalan marad. Ha mégsem sikerül megfelelő petesejtet nyerni a betegből, akkor csak petesejt-donációval végezhető el az IVF (35, 36).

A pajzsmirigy autoimmun érintettség nem befolyásolja IVF-ICSI esetén a petesejtnyerést, a megtermékenyítést, a beágyazódást és a klinikai terhesség kialakulását, viszont habituális vetéléshez vezethet (37). Megfigyelték, hogy infertilis nőkben a petefészek funkcionális rezervje magasabb TSH-szint (>3,0 mNE/ml) esetén csökken, és az ilyen eredetű infertilitás tiroxinbevitellel javítható (38).

Az antifoszfolipid antitestet hordozók, antifoszfolipid-szindrómában szenvedők várandósság alatt történő kis molekulatömegű heparinkezelése nemcsak a thrombosis megelőzése céljából hasznos, hanem megakadályozza az antitestek trophoblastokhoz kötődését (39), ezáltal megelőzi a gyulladáshoz vezető citokinek termelését, így nem károsodnak a trophoblastok. A tünetmentes antifoszfolipid antitest hordozókban a mesterséges megtermékenyítés során alkalmazott hormonális manipuláció elméletileg thrombosit okozhat, de legutóbb kiderült, hogy a gyakorlatban nem fokozza a thrombosis-előfordulást (12). Antifoszfolipid antitest szindrómában viszont az IVF-kezelés során is ajánlott a kis molekulatömegű heparinprofilaxis.

Összefoglalás

Gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségekben csökkenhet a nők fertilitása, amit önállóan vagy együttesen több faktor idézhet elő. Szisztémás lupus erythematosusban a betegség aktív fázisában és krónikus veseelégtelenségben anovuláció alakul ki, de az infertilitás oka lehet a társuló idő előtti petefészek-elégtelenség, a polycystás ovarium szindróma, az endometriosis és a látens hypothyreosis, valamint az antifoszfolipid antitestek hordozása is. Az autoimmun petefészek-gyulladás, a nagy adag kortikoszteroid- és a ciklofoszfamidkezelés károsíthatja a petefészek működését. A ciklofoszfamidkezelés károsító hatását csökkenteni lehet egyidejű GnRH-agonista adásával. A gonádtoxikus kezelés előtt mód van arra, hogy petesejteket aspiráljanak és tároljanak jövőbeni in vitro fertilizáció céljából. A krónikus reumatológiai gyulladások hosszú távon csökkentik a petefészekrezerv funkcióját. A rheumatoid arthritisben maga a gyulladáshoz vezető állapot és a kezelésére használt nem szteroid gyulladásgátlók zavarják meg a petefészek-működést. A methotrexat-, a sulfasalazin-, az azathioprin-, a chlo-

roquin- és a kisebb adagú kortikoszteroid-, valamint a TNF- α -gátló kezelés nem rontja a női fertilitást. Ovulációindukció és mesterséges megtermékenyítési technikák alkalmazhatók a gyulladásoos reumatológiai betegekben, azonban szisztémás lupusban és antifoszfolipid antitesteket hordozókban egyedileg választandó meg az

IVF-kezelési protokoll, adott esetben petefészek-stimuláció nélküli petesejtnyeréssel. Ajánlott alacsonyabb adagú gonadotropint alkalmazni a koraszülési kockázattal járó többes terhesség, az ovarium hiperstimulációs szindróma, a fellángolás és a thrombosis kockázat megelőzésére.

Irodalom

1. Østensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2015;29:658-70.
2. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1709-12.
3. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:668-74.
4. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1551-8.
5. Geva E, Lerner-Geva L, Burke M, et al. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in a cohort of infertile women. *Am J Reprod Immunol* 2004;51:336-40.
6. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, et al. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:335-46.
7. Oktem O, Guzel Y, Aksoy S, et al. Ovarian function and reproductive outcomes of female patients with systemic lupus erythematosus and the strategies to preserve their fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:196-210.
8. Ragab A, Barakat IR, Ragheb M, et al. Subfertility treatment in women with systemic lupus erythematosus. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:569-71.
9. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1381-8.
10. Nilia F, L. McLeod, O'Connell C, et al. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2013;6:225-30.
11. Chernyshov VP, Radysh TV, Gura IV, et al. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:220-5.
12. Levine AB, Lockshin MD. Assisted reproductive technology in SLE and APS. *Lupus* 2014;23:1239-41.
13. Andre M, Delevaux I, Amoura Z, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:183-6.
14. Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica (Cairo)* 2016;2016:4071735.
15. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, et al. Impaired Fertility Associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy* 2015;2015:132718.
16. Huang C, Liang P, Diao L, et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:10352-61.
17. Triggianese P, Perricone C, Conigliaro P, et al. Peripheral blood natural killer cells and mild thyroid abnormalities in women with reproductive failure. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:65-75.
18. Harris HR, Costenbader KH, Mu F. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1279-84.
19. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, et al. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci* 2009;16:216-29.
20. Fazleabas AT, Braundmeier A, Parkin K. Endometriosis-induced changes in regulatory T cells - insights towards developing permanent contraception. *Contraception* 2015;92:116-9.
21. Provost M, Eaton JL, Clowse ME. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:308-14.
22. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1334-8.
23. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1836-41.
24. Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S80-4.
25. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1534-8.
26. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:136.
27. Grünwald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:277-90.
28. Cantini F, Niccoli L, Carlotta Nannini C, et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2016;45:519-32.
29. Jerzak M, Ohams M, Górski A, et al. Etanercept immunotherapy in women with a history of recurrent reproductive failure. *Ginekol Pol* 2012;83:260-4.
30. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology* 2008;47:iii38-iii41.
31. Orquevaux A, Maseaub V, Le Guern V, et al. Fécondation in vitro au cours du lupus érythémateux systémique ou du syndrome des antiphospholipides: mise au point in vitro fertilization and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: An update. *P. La Revue de médecine interne* 2015;36:154-8.
32. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, et al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1506-9.
33. Alarfaj AS, Khalil N. Fertility, ovarian failure, and pregnancy outcome in SLE patients treated with intravenous cyclophosphamide in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol* 2014;33:1731-6.
34. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:624-7.
35. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med* 2015;13:461-72.
36. Hernández-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *Indian J Med Res* 2016;143:420-7.
37. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016 Jun 20. [Epub ahead of print].
38. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, et al. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:26.
39. Pantham P, Abrahams VM, Chamley LW. The role of anti-phospholipid antibodies in autoimmune reproductive failure. *Reproduction* 2016;151:R79-90.