

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu ve Yonetimi

**Serdar H. Ural, M.D., F.A.C.O.G.**

Director, Division of Maternal Fetal Medicine

Medical Director, Labor and Delivery Unit

Vice Chair, National Thrombosis and Pregnancy Working Group

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology

Penn State University College of Medicine

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

- Otoimmün hastalık
- Dolasimdaki antifosfolipid antikorlar (APA) nedeniyle bulgular
- Antifosfolipid antikor sendromu (APAS) %70 kadınlarda
- Trombofili grubunda
  
- Klinik komplikasyonlar/bulgular
- Laboratuvar bulguları
- Tedavi yöntemleri

- Levine J, Branch D et al. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002, 346; 752-63
- Lockshin M. Antiphospholipid antibody. Babies, blood, clots, biology. JAMA 1997; 277;1549-51

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

- Gebelikte fizyolojik koagulan faktor artışı %200 seviyesinde
- VTE riski 5-6 kat daha fazla, fatal PE %1
- Obezite, BMI >30
- Cerrahi
- Yatak istirahati
- Sigara
- İkiz, ucuz

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

- Klinik komplikasyonlar/bulgular
- Arteriyel ve venoz tromboz, %70 venoz
- Arteriyel tromboz; retinal-amorosis fugax, felc, orta serebral arter-transiyent iskemik kriz
- Gebelikte tedavisiz %25 tromboz riski
- Otoimmün trombositopeni %45 oranında görülür
- Fetal ölüm
- Intrauterin gelişme geriliği (IUGR <5<sup>th</sup> percentile) %30
- Plasental yetmezlik
- Preterm doğum
- Preeklampsi oranı %25
- Rekürren abortus %20
- Katastrofik APAS %6

- Lima F et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996, 14; 131-6
- Hughes G et al. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986,13; 486-9

# Journal Minerva Ginecologica

Italy, Nisan 2010; 62; 2; 121-8

## A review of thromboembolic complications in pregnancy

D. JURUS<sup>1</sup>, A. DUPLI<sup>2</sup>, S. H. URAL<sup>3</sup>

Combined with the enlarging uterus compressing the venous system of the pelvis and the vessel trauma incurred in delivery, an increase in clotting factor production in pregnancy predisposes the gravid patient to the peril of thromboembolism. When a patient has an inherited thrombophilia and becomes pregnant, this combination of risk factors in the presence of pregnancy may be the tipping point, pushing the coagulation cascade into an activated state. All thrombophilias, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism are factors associated with complications in pregnancy that may lead to catastrophic consequences. This review reports on the most frequent thromboembolic complications in pregnancy.

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology  
Pennsylvania State University College of Medicine  
Hershey, PA, USA

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology  
Ocean-Permatology, New York, NY, USA

<sup>3</sup>Division of Maternal Fetal Medicine  
Department of Obstetrics and Gynecology  
and Radiology  
Labor and Delivery Unit  
Pennsylvania State University College of Medicine  
Hershey, PA, USA

# Assessment of the 2006 Revised APLS Classification Criteria

- 200 APAS (+) hasta
- 1999 orijinal Sapporo kriteri ile yeni 2006 APAS klasifikasyon kriteri karsilastirma analizi

# Assessment of the 2006 Revised APLS Classification Criteria

- 1999 kriterine uygun hastalardan %59'u 2006 kriterlerine uygun
- Laboratuvar kriter uygunlugu; %60 2006 kriterine uygun
- %50 hasta tromboz risk faktor grubuna girdi, 2006 kriterleri
- Selektif kriterler, gercekci yaklasim, gereksiz tedaviyi azaltabilir

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

## Klinik Bulgular- Yeni 2006 Kriterleri

### ■ Obstetrik bulgu:

- <10 gebelik haftası, >2 spontane düşük
- >10 gebelik haftası, sebebi bilinmeyen intrauterin fetal olum (IUFD)
- <34 gebelik haftası, sebebi bulunamamış preterm doğum, preeklampsi nedeniyle doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR)—uteroplazental yetmezlik

### ■ Vasküler tromboz: (%2 APAS)

- Sebebi bilinmeyen venöz tromboz (%70)
- Sebebi bilinmeyen arteriyel tromboz (%30)
- Kapiller dahil, herhangi doku veya organ

- Wilsin W, Branch D et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome; report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 1309-11

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

## ■ Antifosfolipid Antikorlar

- Her ne kadar degisik antikorlar (AB) bulunsa da, sadece 3 tanesi spesifik olarak APAS ile iliskilidir
- Lupus antikoagulan (LA)
- Antikardiyolipin antikor(ACA)
- Anti-beta2-glikoprotein1 (AGP)

- Alarcon S et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within SLE. Semin Arthritis Rheum 1992, 21; 275-86
- Asherson R et al. The primary antiphospholipid syndrome; major clinical and serological features. Medicine (Baltimore) 1989, 68; 366-74

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

## Laboratuvar Kriterleri

- Anti-Beta2-glikoprotein1 antikor:
  - IgG ya da IgM, %>99 percentile
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum
  - 2 pozitiflik lazim IgG ya da IgM icin
- Antikardiyolipin antikor:
  - IgG, IgM izotip, (>40 GPL ya da >40 MPL, ya da %>99 percentile)
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum
  - 2 pozitiflik lazim IgG ya da IgM icin
- Lupus antikoagulan;
  - (+) ya da (-)
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum, International Society on Thrombosis and Hemostasis normlarına uygun
  - 2 pozitiflik lazim

- Viard J et al. Association of anti beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus type circulating anticoagulant and thrombosis in SLE. Am J Med 1992, 93,181-6
- 2006 APLS Criteria, J Thromb Hemost, 4: 295



# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu Tanisi

- Kesin APAS tanisi en azından 1 klinik kriter ve en azından 1 laboratuvar kriter bulunmasıyla gerçekleşir
- Diğer antikorlar bazen APAS ile birlikte bulunsa da kuvvetli korelasyon şu anda mevcut değildir
- APAS tespiti için laboratuvar tetkikleri sadece klinik kriter bulguları olan kişilere uygulanmalıdır
- Trombofililer ile birlikte değerlendirmeye alınmalıdır

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu Tanisi

- APAS'ın laboratuvar teshisi acisindan pozitif olmasi icin, LA, AGP, ve ACA tetkiki en az 12 hafta arayla tekrar edilmeli, ve de her iki defada da en azindan ya LA ya ACA ya da AGP pozitif sonuc vermelidir
- APAS olmayan hastalarda bazen bu AB'lar bulunabilir, en az 12 hafta arayla testlerin tekrar edilme sebebi budur. Bu yolla yalanci pozitiflik minimum'a indirgenmektedir
- Pierangeli S et al. Are immunoglobulins with lupus antocoagulant activity specific for phospholipids? Br J Hematol 1993; 85; 124-32

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu Tedavi

- Kumadin 1<sup>st</sup> trimester yan etileri; %5
  - Embryopati
  - Mental retardasyon
  - Optik atrofi
  - Nasal hipoplazi
  - Iskelet anomalileri
  - CNS anomalileri
  - Fetal hemoraji
- Normal heparin subkutan 5000U q 12 saat

■ Hayes E et al. LMWH, the most cost effective treatment of VTE. Presented at SMFM Meeting, 2006

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu Tedavi

- LMWH daha az maternal yan etki, fetus'a gecmez, daha efektif, faktor Xa inhibisyonu
  - Proflaktik dozaj icin seviye olcumune luzum yok
    - Tinzaparin 4500 IU q gun
    - Enoxaparin 40 mg q gun
    - Dalteparin 5000 IU bid
  - Terapotik anti-faktor Xa peak seviye hedefi 0.8-1.2 IU/ml
    - Tinzaparin 175 IU/kg q gun
    - Enoxaparin 1 mg/kg bid
    - Dalteparin 100 IU/kg q bid

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu Tedavi

- Eger gebelikte APAS teshisi var ise, ama tromboz hikayesi yoksa profilaktik doz heparin ya da dusuk molekuler agirlikli heparin (LMW) ve de 81mg gunluk aspirin tedavisi uygundur. Bu tedavi postpartum 8'ci haftaya kadar devam etmelidir
- Eger APAS teshisi ve de tromboz hikayesi mevcut ise o zaman terapeutik doz antikoagulasyon tedavisi gebelik suresince ve de postpartum 8'ci haftaya kadar uygulanmasi onerilmektedir
- APAS'una sahip kadinlar gebelik sonrasi reproduktif senelerinde estrojen ihtiva eden dogum kontrol yontemlerini kullanmamalidirlar
- Chamley L et al. Separation of lupus anticoagulant from anticardiolipin antibodies by ion exchange and gel filtration chromatography. Hemostasis 1991; 21; 25-9

November 2007

www.AJOG.org

Obstetrics REVIEWS

## **Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes**

Adam J. Duhl, MD; Michael J. Paidas, MD; Serdar H. Ural, MD; Ware Branch, MD; Holly Casele, MD; Joan Cox-Gill, MD; Sheri Lynn Hamersley, MD; Thomas M. Hyers, MD; Vern Katz, MD; Randall Kuhlmann, MD, PhD; Edith A. Nutescu, PharmD; James A. Thorp, MD; James L. Zehnder, MD;  
for the Pregnancy and Thrombosis Working Group

# Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

## Gebelikte Takip

- IUGR riski nedeniyle fetus'un ultrason takibi gereklidir
- 32'ci gebelik haftasından itibaren diger antenatal tetkikler
- APAS'in vaskuler bir etyolojiye sahip olmasından oturu, uteroplasantal yetmezligin tetkik edilmesi ancak bu yolla gerceklesebilir.

# Gebelik ve Postpartum Donemde Tedavi

- Tedavi amaci preterm dogum, dusuk, preeklampsi, plasental yetmezlik, trombozun onlenmesi icindir
- APAS (+), tromboz (-), proflaktik doz heparin ya da dusuk molekuler agirlikli heparin (LMW) ve de 81mg gunluk aspirin tedavisi dusuk riskini %50 azaltir
- LMW tedavisiyle gebelikte DVT/PE riski ortalama %75 azalmaktadir

# Gebelik ve Postpartum Donemde Tedavi

- Gebelik oncesi terapinin yarari kanitlanmis degildir
- APAS ve tromboz (+), terapotik doz antikoagulasyon tedavisi, aspirinin eklenmesi ekstra yarar saglamamaktadır
- Steroid ve IVIG, heparin-LMW + aspirinden daha etkili oldugu saptanmamistir, data az



# APAS İçin Kim Test Edilmeli?

## ■ Obstetrik bulgu:

- <10 gebelik haftası, >2 spontane düşük
- >10 gebelik haftası, sebebi bilinmeyen intrauterin fetal ölüm (IUFD)
- <34 gebelik haftası, sebebi bulunamamış preterm doğum, preeklampsi nedeniyle doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR)—uteroplazental yetmezlik

## ■ Vasküler tromboz: (%2 APAS)

- Sebebi bilinmeyen venöz tromboz (%70)
- Sebebi bilinmeyen arteriyel tromboz (%30)
- Kapiller dahil, herhangi doku veya organ

- Silver R et al. ACA; clinical consequences of low titers. Obstet gynecol 1996; 87; 494-500

# APAS Icin Hangi Laboratuvar Kriterleri Gerekir?

- **Anti-Beta2-glikoprotein1 antikoru:**
  - IgG ya da IgM, %>99 percentile
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum
  - 2 pozitiflik lazim IgG ya da IgM icin
- **Anticardiolipin antikoru:**
  - IgG, IgM izotip, (>40 GPL ya da >40 MPL, ya da %>99 percentile)
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum
  - 2 pozitiflik lazim IgG ya da IgM icin
- **Lupus antikoagulan;**
  - (+) ya da (-)
  - En azından 12 hafta arayla 2 defa olcum, International Society on Thrombosis and Hemostasis normlarına uygun
  - 2 pozitiflik lazim
- Coulam C et al. Interlaboratory inconsistencies in detection of ACA. Lancet 1990;335; 865

# Antifosfolipid Antikor Sendromu

- Uzun vadeli tedavi ve takip
  - 3-10 sene icinde %50 tromboz, felc, %10 SLE
  - Tam olarak nasıl tedavi gerektiği, hatta gerekip gerekmediği henüz tespit edilmiş değildir
  - Antikoagulan tedavinin riski uzun vadede ne derece azalttığı tam bilinmemekte
  - Genelde 8'ci postapartum haftalık peryottan sonra tedavi durdurulur
  - Bir daha ki gebelikte aynı yöntemler

# Sonuc

- APAS için yapılan laboratuvar analizleri sadece klinik kriterlere uyan kisilerde yapilmali
- LMWH normal heparin'e gore, bilhassa yan etki acisindan daha cok tercih edilmekte; trombositopeni, osteoporoz riski daha azdir
- Heparin ile trombositopeni %5
- Eger klinik kritere uyulmadan lab analizi yapilmissa, ornegin trombofili analizi icin, proflaktik LMWH ya da aspirin
- Tedavi ile %70-80 saglikli dogum

# Referanslar

- Duhl A, Paidas M, Ural SH. Antithrombotic therapy and pregnancy. Consensus report and recommendations for prevention and treatment of VTE and adverse pregnancy outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. In Press
- Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite APLS. J Thromb Hemost 2006, 4, 2, 295-324
- Levine J, Branch D et al. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002, 346; 752-63
- Lockshin M. Antiphospholipid antibody. Babies, blood, clots, biology. JAMA 1997; 277;1549-51
- Lima F et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996, 14; 131-6
- Hughes G et al. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986,13; 486-9
- Alarcon S et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within SLE. Semin Arthritis Rheum 1992, 21; 275-86
- Asherson R et al. The primary antiphospholipid syndrome; major clinical and serological features. Medicine (Baltimore) 1989, 68; 366-74
- Wilsin W, Branch D et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome; report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999, 42, 1309-11
- Viard J et al. Association of anti beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus type circulating anticoagulant and thrombosis in SLE. Am J Med 1992, 93,181-6
- Branch D et al. Outcome of treated pregnancies in women with APLS; an update of the utah experience. Obstet Gynecol 1992,80, 614-20
- Pierangeli S et al. Are immunoglobulins with lupus antocoagulant activity specific for phospholipids? Br J Hematol 1993; 85; 124-32
- Chamley L et al. Separation of lupus anticoagulant from anticardiolipin antibodies by ion exchange and gel filtration chromatography. Hemostasis 1991; 21; 25-9
- Passam F et al. Laboratory tests for APLS; current concepts. Pathology 2004, 36;129-38
- Silver R et al. ACA; clinical consequences of low titers. Obstet gynocol 1996; 87; 494-500
- Coulam C et al. Interlaboratory inconsistencies in detection of ACA. Lancet 1990;335; 865
- Yasuda M et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1995, 86; 555-9
- Rai R et al. APA and beta 2in 500women with recurrent miscarriage; results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod 1995, 10, 2001-5

