

Tekrarlayan Gebelik Kayiplari?

Trombofili ve Antifosfolipit Sendromu Iliskisi & Tedavi

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

**Professor of Obstetrics & Gynecology and Radiology
Director, Division of Maternal Fetal Medicine
Medical Director, Labor and Delivery Unit
Director, Fellowship Training Program
Director, Obstetrical Ultrasound Suite
Penn State University College of Medicine, USA**

TGK

- 20. haftadan evvel ve/veya 500 gr'dan az ağırlık
- Genetik
- Immunolojik – Antifosfolipit Antikor Sendromu
- Anatomik
- Enfeksiyon
- Çevresel
- Endokrin
- Hematolojik - Trombofililer

Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

- TGK %10-20
- Otoimmün hastalık
- Dolasimdaki antifosfolipid antikorlar (APA) nedeniyle bulgular
- Antifosfolipid antikor sendromu (APAS) %70 kadınlarda
- Trombofili grubunda
- Klinik komplikasyonlar/bulgular
- Laboratuvar bulguları
- Tedavi yöntemleri

Gebelikte Antifosfolipid Antikor Sendromu

- Gebelikte fizyolojik koagulan faktor artışı %200 seviyesinde
- VTE riski 5-6 kat daha fazla
- Obezite, BMI >30
- Cerrahi fatal PE %1
- 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 olum
 - İntrauterin gelişme geriliği (IUGR <5th 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

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 antikorudur (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

Klinik Bulgular- Yeni 2006 Kriterleri

■ **Obstetrik bulgu:**

- <10 gebelik haftasi, >2 spontane dusuk
- >10 gebelik haftasi, sebebi bilinmeyen intrauterin fetal olum (IUFD)
- <34 gebelik haftasi, sebebi bulunamamis preterm dogum, preeklampsi nedeniyle dogum, intrauterin gelisme geriligi (IUGR)—uteroplasental yetmezlik

■ **Vaskuler tromboz: (%2 APAS)**

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

- Wilsin W, Brancg 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

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
 - Anticardiolipin 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
- Trombofilier 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



TGK & Trombofilii

Antithrombin III deficiency

Factor V Leiden mutation

Homozygote
Heterozygote

Protein C deficiency

Protein S deficiency

Prothrombin G20210A gene mutation

Thrombophilia

- IUGR - %30
- Severe preeclampsia - %25
- HELLP syndrome - %25
- Eclampsia - %25
- Spontaneous ab - %15

Specific Spontaneous Ab/IUFD Risk

Disorder	Prevalence of SAB	Risk of SAB	Prevalence of IUFD	Risk of IUFD
F.V Leiden	10%	0.9-fold	1.2%	2.0-fold
ATIII	17%	1.7-fold	2.3%	5.2-fold
PC	16%	1.4-fold	1.2%	2.3-fold
PS	15%	1.2-fold	1.9%	3.3-fold
MTHFR	Increased	Increased	Increased	Increased
Prothrombin	Increased	Increased	Increased	Increased
Control	11.6%	1.0-fold	0.6%	1.0-fold

Journal Minerva Ginecologica

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

A review of thromboembolic complications in pregnancy

D. JURUS¹, A. DUPLI², S. H. URAL³

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.

¹Department of Obstetrics and Gynecology
Pennsylvania State University College of Medicine
Hershey, PA, USA

²Department of Obstetrics and Gynecology
Ocean-Permatology, New York, NY, USA

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

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 Tedavi

- **Eger gebelikte APAS teshisi var ise, ama tromboz hikayesi yoksa proflaktik 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 terapotik 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**

Gebelik ve Postpartum Donem'de Tedavi

- APAS (-) tromboz hikayesi disinda, aspirinin DMAH'e eklenmesi ekstra yarar saglamamaktadır
- Steroid, IVIG, ile yarar gorulmemis

LMWH & Pregnancy

- Prophylactic treatment
 - Faktor V Leiden heterozigot
 - Protrombin G20210A heterozigot
 - Protein C eksikligi
 - Protein S eksikligi
 - Hiperhomosistinemi

LMWH & Pregnancy

- **Therapeutic treatment**
- Trombofili:
 - AT-III eksikligi, tromboz hikayesi (+) ya da (-)
 - Faktor V Leiden homozigot mutasyon
 - Protrombin G20210A gen homozigot mutasyon
 - Compound Heterozigot Faktor V Leiden ve Protrombin G20210A gen homozigot mutasyon



TGK: DMAH & Gebelik

- Warfarin
- UFH
- Dusuk molekuler agirlikli heparin (LWH/DMAH)

- Passam F et al. Laboratory tests for APLS; current concepts. Pathology 2004, 36;129-38

Warfarin

- Plasenta ve fetus'a gecer
- Reverzibl olamayan fetal antikoagulasjons
- Intrakraniyal hemoraji riski
- ABD'de postpartum
- Konjenital malformasyonlar

DMAH & Gebelik

- Kumadin 1st trimester yan etileri; %5-29
 - Embryopati
 - Mental retardasyon
 - Optik atrofi
 - Nasal hipoplazi
 - Iskelet anomalileri
 - CNS anomalileri
 - Fetal hemoraji

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

Unfractionated Heparin

- Kısa yarı omur
- Siklikla doz ayarlamasi ve yakin takip gerekir
- Osteoporoz, 5%
- Heparin'e bagli trombositopeni (HIT), 3%
 - 4 hafta trombosit sayimi
- Otoimmun immunoglobulin tromboz sendromu
- Sistemik allerji

Dusuk Molekuler Agirlikli Heparin

- Subkutan verilir, Intravenoz'e gerek yok
- Faktor Xa inhibisyonu
- Biyoyararlaniligi daha fazla, gebelik/anne fizyolojisinden etkilenmiyor
- Daha uzun plazma yari omru

LMWH & Pregnancy

- Osteoporoz ve HIT riski UFH'a göre minimal
- Kanama riski heparin'e göre çok daha az
- Plasenta/fetus'a gecmez
- Anne süt'üne gecmez
- Sistemik araştırma; 64 yayında 2777 hasta incelenmiş, güvenilirlik teyit edilmiş
- 2012 yılında en son çalışmada metaanaliz= güven tam

LMWH

- Proflaksi için gebelikte en uygun
- Cochrane Database
- 2014 Subat
- 19 randomize calismanin derlemesi

DMAH & Gebelik

- LMWH daha az maternal yan etki, fetus'a gecmez, daha efektif, faktor Xa inhibisyonu
 - Proflaktik dozaj;
 - Dusuk doz proflaksi;
 - Enoxaparin 40 mg gunluk
 - Dalteparin 5000 IU gunluk
 - Tinzaparin 4500 IU gunluk

LMWH & Pregnancy

- Terapotik doz;
 - Tedavi/yuksekk doz;
 - Anti-factor Xa peak level goal 0.8-1.0 IU/ml
 - Enoxaparin 1 mg/kg gunde 2 defa
 - Dalteparin 100 IU/kg gunde 2 defa ya da 200 IU/kg gunde 1 defa
 - Tinzaparin 175 IU/kg gunluk

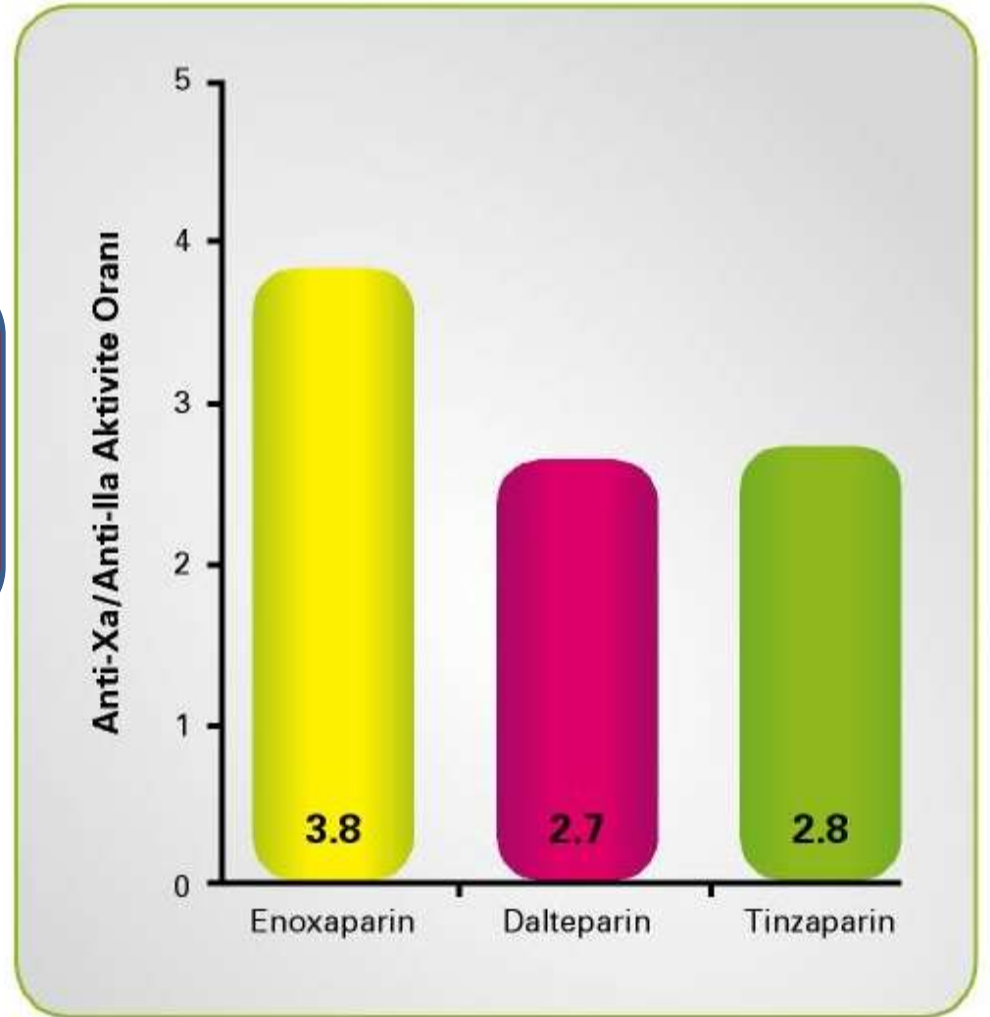
Moleküler Farklılıklar

Farmakolojik Özellikler-DMAH

Molekül	Enoksaparin	Dalteparin	Nadroparin	Tinzaparin
Üretim prosesi	Alkalin Hidrolizin takip ettiği benzilasyon	Nitrik asid depolimerasyonu	Nitrik asid depolimerasyonu	Heparinaz ile parçalanma
Ortalama Molekül Ağırlıkları (daltons)	4.500	6.000	4300	6.500
Eliminasyon yarılanma ömrü (h)	4,5	3-5	3,5 - 11,2	3,4
Bioyararlanım (%)	90-92	87	89	87
Anti-Xa / anti-IIa oranı	3,8	2,7	3,5	2,8

Moleküler Farklılıklar

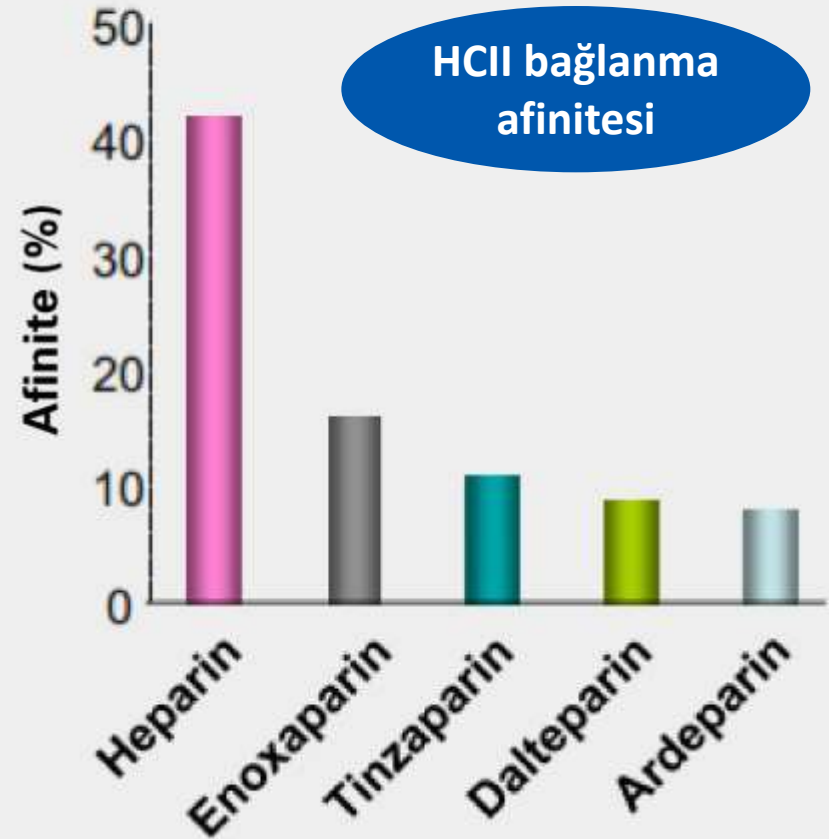
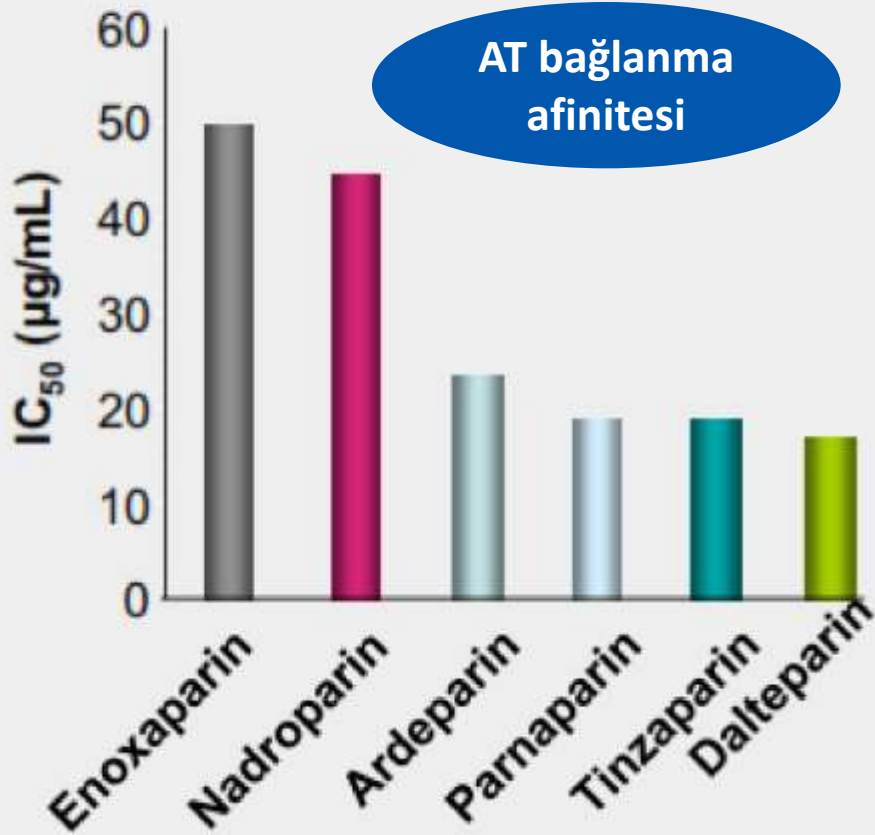
**ENOKSAPARİN,
daha yüksek
anti-Xa aktivitesine sahiptir.***



Grafik ref. 1'den uyarlanmıştır.

(Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin farmakolojik ve klinik farklılıklarını inceleyen bir derlemedir.)

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLERİN ANTİTROMBİN ve HCII BAĞLANMA AFİNİTELERİ



IC₅₀ = Maksimum inhibisyonun %50'sini yapan konsantrasyonu

Young E, et al. Thromb Haemost. 1994;71:300-4.
Linhardt RJ, et al. J Med Chem. 1990;33:1639-45.

Antitrombotik Terapi

- British Journal of Hematology
- 2014 Mart
- TGK için ATT mutlak lazimdir
- Bilhassa Trombofili olduğu bilinen hastalarda
- LMWH su an için altın standard olmaktadır
- Yılların deneyimi, araştırmaları

- Yan etki halen minimal

- Greer I, March 2014, Brenner B, Gris J. Antithrombotic treatment for pregnancy complications

Gebelikte Dusuk Molekuler Agirlikli Heparin Yonetimi

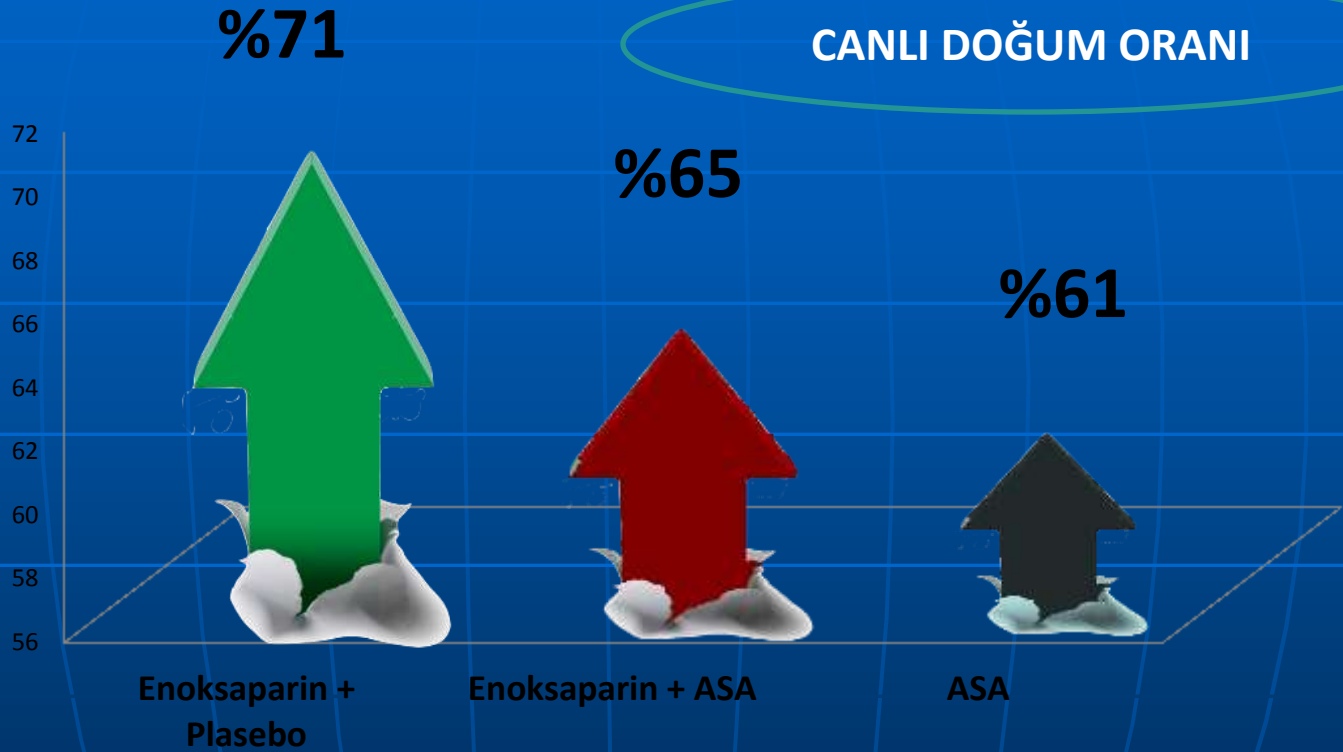
- Journal of Thrombosis & Heamostasis
- Subat, 2010
- LMWH
- Gebelik kaybi sonrasi (1 yada daha fazla) canli dogum orani
- Canli dogum sayisinda artis
- Mantha, Bauer, Zwicker, Lahey Clinic, Massachusetts

Gebelikte Dusuk Molekuler Agirlikli Heparin Yonetimi

- Blood
- Ocak 2014

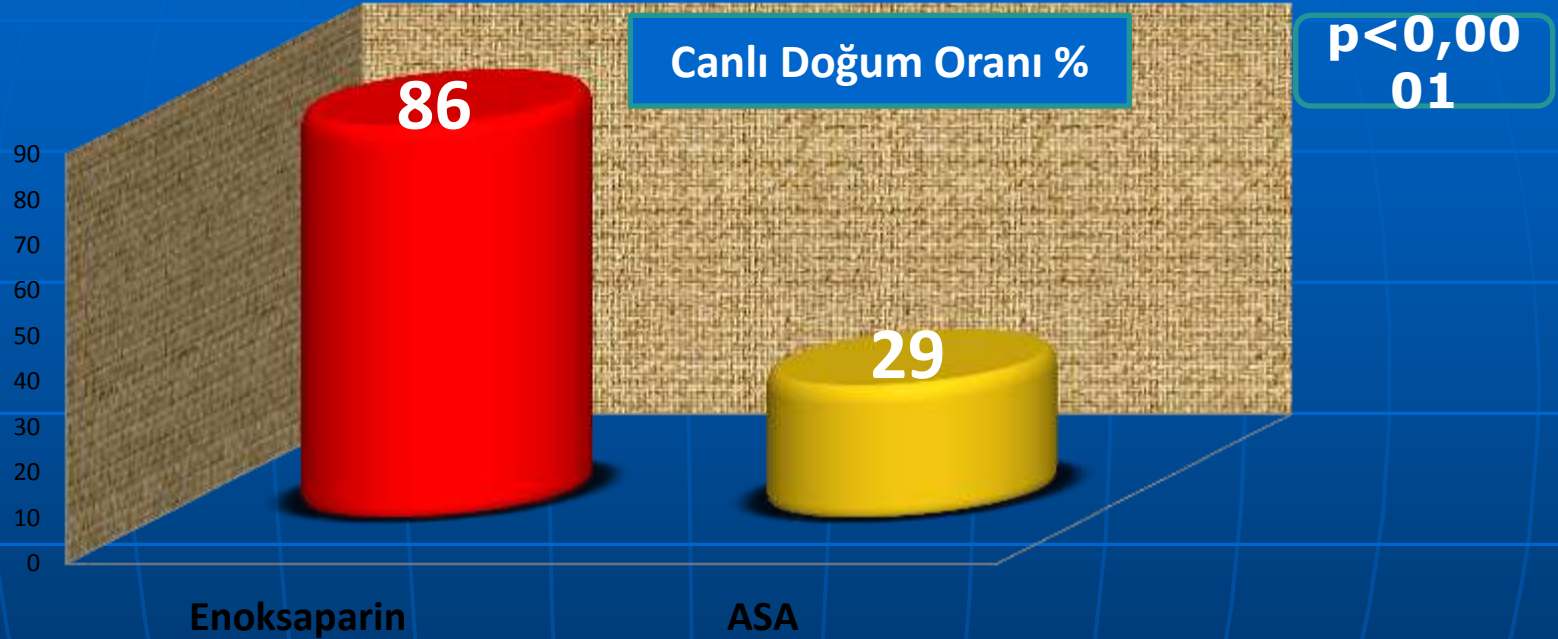
- Rekurren gebelik kayiplari
- LMWH/DMAH
- APLS teshisi konmussa

Habituel Abortus- (Trombofilisi olan ve ya olmayan) Tromboflaksi-Enoksaparin vs ASA



Randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada 1.trimester da 3 veya daha fazla tekrarlayan düşük, 2.trimesterda 2 veya daha fazla tekrarlayan düşük olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.Hastalara Enoksaparin 40mg, ASA 100mg ve plasebo verilmiştir.

Habituel Abortus- (Trombofilisi olan) Tromboflaksi-Enoksaparin vs ASA



Trombofili için genetik risk faktörü olan ve 10. ve > gestasyonel haftada 1 açıklanamayan düşük yapan 160 gebenin değerlendirildiği çalışmada hastalara Enoksaparin 40mg/g (n=80) ve ASA 100mg/g (n=80) verilmiştir.

Human Reproduction Update Advance Access published August 2, 2013

Human Reproduction Update, Vol.0, No.0 pp. 1–11, 2013

doi:10.1093/humupd/dmt032

human
reproduction
update

Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis

**Neelam Potdar^{1,*}, Tarek A. Gelbaya¹, Justin C. Konje²,
and Luciano G. Nardo³**



Genel Sonuc

- TGK, Preeklampsi, gibi genel komplikasyon oranında azalma
 - Tedavi (-) %93
 - %80 risk azalması

- Canlı doğum oranı tedavi ile %75-86
 - Kontrol grubu %20
 - Aspirin grubu %29

Conclusion

- Gözden geçirdiğimiz TGK/APAS hasta grubunda DMAH ile tedavi seçeneği ağır basıyor
- Genel anlamda komplikasyonlarda azalma ve tedavi %75
- Yan etki sıfır gibi

Referans

- **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. Am J Obstet Gynecol 2007;197;457-469**
- 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 gynecol 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

