

Gebelikte Antifosfolipid Sendromu

Tuncay NAS*. Haldun GÜNER**

* E/.Dr.,Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Proi.Dr.Ciazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. ANKARA

Antifosfolipid sendromu, (antiphospholipid syndrome=APS) otoimmüne bir hastalık olup orta veya yüksek seviyelerde antifosfolipid (aPL) antikor üretimi ve spesifik klinik özelliklerle karakterize bir hastalıktır. APS iki şekilde ortaya çıkabilir:

1. Primer APS

2. Sekonder APS (SLE gibi otoimmüne hastalıklarla birlikte)

Literatürde ilk vaka Nilsson (1) tarafından 1975 yılında bildirilmiştir. Daha sonra Soulier ve Boffa (2) lupus antikoagulantı pozitif olan kadınlarda gebelik kaybı ve tromboz öykülerinde ciddi ilişki tesbit etmişlerdir. Nihayet Asherson'un (3) 1988 de önerdiği "antifosfolipid sendrom" tanımı günümüzde de uluslararası alanda da kabul edilmiş bir temidir.

Patogenez

Gebelikle ortaya çıkan olumsuz, etkilerin temelinde plasental yetmezliğe yol açan tromboz ve enfarktlerin yattığı düşünülmektedir. APS'de görülen hipoksik sonuçların maternal spiral arterlerde tromboza sekonder kan akımının bozulmasından kaynaklandığı, trombozun ise aPL antikoruna bağlı gelişen 3 mekanizma ile ortaya çıktığı sanılmaktadır (4).

1. Normalde endotel hücreler arazidonik asitten prostasiklin yaparak trombosit agregasyonu önler. APL antikorları endotelin prostasiklin sentezini inhibe ederek tromboza neden olabilir.

2. APL antikorları trombositlerden kuvvetli bir agregan olan trombosan salınımını artırabilir.

3. Normal bir pıhtılaşmada trombin endotel üzerinde bulunan trombomodulin denilen reseptörüne bağlanır. Bu kompleks dolaşımda bulunan protein C'yi aktive eder. Protein C ise endotel ve trombositlerde bulunan protein S'c bağlanır. Protein C-S kompleksi dolaşımda pıhtılaşmada önemli rol oynayan faktör Va ve VIIa'nın yıkılmasını sağlar. APL antikorları protein C'nin protein S'c bağlanmasını engelleyerek dolaşımda faktör Va ve VIIa'nın artmasına böylece tromboza eğilime yol açar.

APS'de görülen plasental vasküler patoloji, in-utero ölüm, in-utero gelişme geriliği, pre-eklampsi hatta abruptio placentae gibi obstetrik komplikasyonları açıklar niteliktedir.

Tanı

APS tanısı konulabilmesi için hastada en az bir ana klinik bulgu ile birlikte orta veya yüksek seviyelerde aPL antikorları tesbit edilmelidir (Tablo 1). Ancak tanıda zorluklar vardır. Bunlardan en önemlisi normal gebeliklerin %2'sinde IgG antikardiolipin antikorları (aCL IgG), %4'ünde ise IgM antikardiolipin antikorları (aCL IgM) pozitifdir. Ancak, normal gebelik vakalarının sadece %1'den daha azında antikorları orta- veya yüksek-pozitiflik gösterirler. Buna rağmen normal gebelerde bu kadar yüksek oranda aPL antikor pozitifliği genel popülasyonda tarama testi olarak kullanılmasını engellemektedir. Diğer önemli bir sorun ise enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi nedenlerden dolayı geçici aPL

Gelis Tarihi: 01.05. Ktvk

Yazışına Adresi: Dr.Tuncay NAS

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum AD. ANKARA

riskini artırır. Gebelikte uygun tedavinin bunu önlemediği iddia edilmektedir. Ware Branch (9) 39 hastadan 29'tunda tromboz/ «Syküsü olmasına karşın tedavi ile hiçbirinde rekürrens olmadığını bildirmiştir. Buna karşın diğer çalışmalar bu kadar başarılı sonuçlar elde edememiştir (10.11).

3 Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

APS'nin erken dönemde ortaya çıkan gebeliğin indüklediği hipertansiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir. Erken dönemde ortaya çıkan ağır preeklampsi vakalarının "olb'sında yüksek oranda aPL antikor teshil edilmiştir (12). Daha sonra yapılan iki büyük çaplı çalışmada (13.14) preeklampsi ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon oranları sırasıyla %4S ve ".ı40 bulunmuştur. Ancak son zamanlarda \anılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kayıpları ve aLM. antikor pozitifliği olan gebeliklerde preeklampsi oranının bu kadar yüksek olmadığı bildirilmiştir (15. 16). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların sebebi olarak hasta seçimindeki farklılıklar gösterilebilir. Kabul edilen bir gerçek mediiını-yüksek aGl. IgG ve LA pozitifliğinde major doğum endikasyonu (preterm doğum da dahil) preeklampsidir (13. 14). Bu hastalarda düşük-doz aspirin, glukokortikoid ve heparin tedavilen preeklampsi insidansını düşürme/.

3. Trombositopeni

Literatürde APS'de trombositopeni görülmesi' ile ilgili az sayıda çalışma vardır (17), Gebelik sırasında bazı farklı mekanizmalarla daha önceden var olan trombositopeni ağırlaşmaya eğilimli için dikkatli takip gereklidir. Bu mekanizmalar: splenik makrofajların özellikle üçüncü trimesterde fizyolojik aktivasyonu nedeni ile trombosit ömrünün kısalması veya preeklampsi nedeni ile ortaya çıkabilecek sınırlı dissemine intravasküler koagülasyona sekonder trombosit tüketiminin artmasıdır.

4. Plasental abnıptio (1 S s

'*ciü/ komplikit*- y>ıhr

Petal komplikasyonları sadece plasental vaskülopati ile sınırlı olmayıp fetus ve yenidoğan dolaşımında birtakım trombotik olaylardan da kaynaklanabilir (19.20.21).

1. Tekrarlayan abortus

Tekrarlayan abortus öyküsü olan kadınların %15'inde aPL antikor pozitifliği tespit edilmiştir.

APL antikor pozitif olan ve tekrarlayan abortus öyküsü bulunan gebeler tedavi edilmezler ise "o90 oranında gebelik kaybı ile karşı karşıyadır (22). Yapılan kontrollü çalışmalar aPL antikorun tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (23,24). Daha önce bahsedildiği gibi utero-plasental vasküler yapıdaki tromboz ve plasental infarkt suçlanmakla birlikte, vakaların hepsinde gebelik kayıplarını sadece bu mekanizma ile açıklamak zordur (25). Rai RS ve ark (26) 500 tekrarlayan abortuslu kadında yaptıkları çalışmada: %62 LA, %15 aCL Igü. %9 aCL IgM. %14 LA • aCL antikor pozitifliği tespit etmişlerdir. Bu nedenle tekrarlayan abortus vakalarında rutin antikor taraması önerilmektedir.

2. Fetal gelişme gecikmesi ve fetal distress

'APS'li gebeler plasental yetmezliğe sekonder fetal gelişme gecikmesi ve fetal distress riski altındadır (13, 14). APS'de fetal gelişme gecikmesi oranı %30 civarındadır (13,44). Ancak preeklampside olduğu gibi bazı çalışmalarda tekrarlayan gebelik kayıp ve aPL antikor pozitifliği öyküsü olan kadınlarda beklenildiği kadar yüksek oranda gelişme «enliği ve fetal distress olmadığı bildirilmiştir (13).

3. Preterm doğum

• Yukarıda bahsedilen komplikasyonlardan dolayı APS'li gebelerde preterm doğum oranı yüksektir. Tedavi edilen APS gebelerinin yaklaşık %10'u preterm olarak doğurtulmak zorundadır (13. 14). Tekrarlayan abortus öyküsü olup, aPL antikor pozitifliği olan gebelerde idrojenik preterm doğum hızını daha düşük bulan çalışmalar da vardır.

4. Fetal ölüm

Bir kez olan ve sebebi açıklanamayan fetal ölümlerde aPL antikorun ciddi bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Lladlow ve ark (27) fetal ölüm vakaları ile canlı doğumları incelediklerinde aPL antikor yönünden bir kırk bulamamışlardır. Bunu destekleyen başka yayınlar da vardır. Ancak daha önce iki ya da daha fazla gebelik kayıpları olan (erken veya geç trimester) gebelerde aPL. antikor pozitifliği olanlarda fetal ölüm oranının anlamlı olarak yüksek olduğu (p<001) gösterilmiştir (28),

Infertilite: Sebebi açıklanamayan infertilitede ve başarısız IVL-Lf sikluslarının aPL antikor pozitifliği ile ilgili olduğu bildirilmiştir (29.30).

Tablo 2. APS'nın nıedikal tedavisinde endikasyonlar ve kontrendikasyonlar

İndikasyon	Kontrendikasyon
(»ebelik sırasında tedavi	
Düşük-doza aspirin APS (tromboembolik öykü yok)	Aspirin allerji Trombositopeni <1(K) 000 Hemorajik bozukluklar
Düşük-doza aspirin ve prokıkıkıkık ilozıkı heparin Al'S (tromboembolik öykü var) Daha önceki tedavide obstetrik başarısızlık	Aspirin allerji Orta derecede Trombositopeni >100 000 Hemorajik bozukluklar Heparin karşı allerji öyküsü
Düşük-doza aspirin ve düşük-doza kortikosteroid Orta derecede trombositopeni veya SLk ile birlikte «örülen APS	Aspirin allerji Hemorajik bozukluklar Diabetes mellitus Yakın zamanda geçirilmiş Tokoplasmosis
Düşük-doza aspirin ve immunosupresif dozlarda kortikosteroidler Yukarıda bahsedilen tedavilerde başarısızlık Ağır trombositopeni veya aktif SLE ile birlikte ortaya çıkan APS	Aspirin allerji Hemorajik bozukluklar Diabetes mellitus Yakın zamanda geçirilmiş Tokoplasmosis Preklampsi öyküsü
Prepartum tedavisi	
Gebeliğin 32. haftasında aspirin dozlarının yerine krombositopeni dozlarda heparin başlanır	Heparin karşı immunoallerji öyküsü
Postpartum tedavisi	
İlk ileri dozlarda heparin Daha önce kortikosteroidli baskı ise doz artırılmalıdır.	

Tedavi

İdeal olarak APS'li hastalar gebelik öncesi değerlendirme ve danışmanlığa tabi tutulmalıdır. Detaylı tıbbi ve obstetrik öykü alınmalı yüksek değerlerde aPL antikor düzeylerinin varlığı teyid edilmelidir. Bu kadınlar potansiyel maternel ve obstetrik problemler olan tromboz ve stroke, fetal kayıp, preklampsi, fetal gelişme geriliği, ve preterm doğum riskleri yönünden bilgilendirilmelidir.

Gebeliğin erken dönemlerinde bütün hastalar anemi, trombositopeni, ve altta yatabilecek bir böbrek hastalığı (idrara analizi, serum kreatinin, 24 saatlik idrarda kreatinin klerans ve total protein düzeyleri) yönünden incelenmelidir.

APS'li hasta gebelik kalır kalmaz ilk ve ikinci trimesterlerde en az haftada iki kez, son trimesterde her hafta kontrollere çağrılmalıdır. Hasta tromboz, tromboembolizm, transient iskemik atak, veya amaurosis fugaxın bulgu ve semptomları yönünden uyarılmalıdır. APS tanısı konulduktan sonra iyi bir klinik bakım için seri aPL antikor tayini gereksizdir.

Antenatal takiplerin primer amacı 15.-20. gebelik haftalarında ortaya çıkabilecek hipertansiyon, proteinüri ve fetal gelişme geriliğini tesbit etmektir. Fetal ultrasonografi 18.-20. haftalarda başlamak üzere her 4-6 haftada bir tekrarlanmalıdır. Başka bir komplikasyon ortaya çıkmaz ise fetal izleme 30-32. haftalarda başlanmalıdır. Fıçır hasta-

Tablo 3. Gebelikte APS tedavisi ile ilgili önemli çalışmalar

Araştırmacı	(lebelik sayısı)	Tedavi	(ki nh doğum (%)	İTeek (%)	htiR ("id
Cowehoek 1992	20	II. I'	75	17	0
Branch' k k>92	S 2	A. II, P	73	36	i -
Caruso'El 993	28	A T	82	60	13
Lima'' 1996	60	A, A İH	70	18	31
Kuitelk'e 1996	50	A, A+H	62	10	13
Reece" 1997	18	A. A T	77		
Rai 'A W	90	A. A+H	56		

,-E (ispirin. II: heparin, I': jirednisou

da kötü obslctrik öykü. preeklampsi bulgusu veya fetal gelişme genliği varsa tıltrason ve fetal testlere daha erken başlanmalı ve daha sık tekrarlanmalıdır.

.Medikal tedavi (5 I):

1. Düşük-doz aspirin (80-100 mg/gün)
2. Heparin (10,000-1 5,000 Ü/gün)
3. Prednison (20-40 mg/gün)
4. İmmunoglobulin

Yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine medikal tedavinin tekrarlayan gebelik kayıplarında bir yaran olmadığını, hatla bazı komphkasyonlarda artış olduğunu bildiren yayınlar da vardır (36, 37). Reece (34) ve Govvchock (38) aPL pozitif ancak bir kez düşük öyküsü olup, tromboz veya trombositopeni bulunmayan düşük riskli hasta gruplarında düşük-doz aspirin tedavisinin prognozta etkilemediğini göstermişlerdir. Uzun süreli heparin ve prednison kullanımının osteoporozu yol açacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle medikal tedavi için hasta seçimi özenle yapılmalıdır.

APS'ye bağlı gebelik kayıplarında aspirin, heparin ve kortikosteroidlerin tedavideki relatif önemi hakkında lam bir il kır birliği yoktur.

Sonuç

1. APS tanısı sadece laboratuvar değerlere bakılarak konulamaz. Normal gebeliklerde de aPL pozitif olabilir. Klinik bulgular, özellikle tekrarlayan fetal kayıp öyküsü tam için önemlidir.

2. Normal gebelerde yüksek titreli aCL IgG ve LA nadir görülür. Bu nedenle rutin tarama gerekli ve uygun değildir.

3. Gebelik kayıp öyküsü aPL pozitifliğinde şimdiki gebelikte kayıp riski için en önemli prediktördür. İki ya da daha fazla erken dönem fetal kayıp veya bir abortus ile birlikte sebebi açıklanamayan gelişme geriliği, ikinci veya üçüncü trimester fetal ölüm öyküsünde rutin tarama gereklidir

4. Gebelik sırasında aCL litresinde düşme gebeliğin sorunsuz geçeceğini göstermez. ACT veya LA'nın normal düzeylere inmesi tedavinin bittiği anlamına gelmez. Aksine NST, USG gibi yöntemlerle in-ıtero fetal değerlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nilsson İM, Astedt B, Hedner U, Berzin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). Acta Med Scand 1975; 197:153-9.
2. Soulier B,IP. Boffa ML. Recurrent abortion, thrombosis and circulating antithromboplastin-type anticoagulant. N'ouv Presse Med 1980; 9:859-64.
3. Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome.' Rheumatol 1988; 15:1742-6.
4. Rote NS. Pregnancy associated immunological disorders. Curr Opin Immunol 1989; 1:165.
5. Lockshin ML). Druzin M1, Ooei S, et al. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:439-43.
6. Silver RM. Porter TF. Van Leeuwen I, et al. Anucardiolipin antibodies: Clinical consequences of "low tilters" Obstet Gynecol 1996; 87:494.
7. Love PR, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anti-cardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1990; 112:682-98.
8. Khasmasha M, Caudrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. N Eng J Med 1995; 332:993-7.
9. Ware Branch D. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. Maternal Sem Perinatol 1990; 4:139-46.

10. IocF. icki M. Dnizm VII. VLua I). Wright J. Lamberg RII, VleGiure.F Prcunamw complicated by primary antiphospholipid antibody. *wndfomc. Obslet GMICCOI* 1094; NCS04-5.

11. Kipleimite MI. I er \JJ. <nven I). IVaem.m A M. Severe postpartum punctionary cardiac and renal s\mimine associated with antiphospholipid antibodies. *Obslet (ynecol* 1904; 85:800-7.

12. AVare Branch I), Andies Y. Ditme KB. Rote \S. Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obslet (ynecol* 1<89; 73 A 4 EE

15 Branch D\V. Silver RM. Blacwell .ll. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obslet (ynecol* 1992; 80:614-20.

14. Iuna b. Khamashla MA. Buchanan N M M. el al. A study of sixiv pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin bxp Rbenmalol* 1996; 14:131-6.

1vKosovc MIL Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: cluneal course after the first tbaumboic event in '0 patieius. *Ann Intern Med* ;00: . ! j ~5t>3-8.

10. KuneH Wfl. Aitiphospholipid amibody-associated recurrence pregnancy loss: Ireauneil with heparin and low-dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet (ynecol* 096;]74:EN-E9.

I- 11. Iiris UN. Aslmon R \ tiharavi AH. Moigan Sib Derue li. Iiuyes GRY I laoinhom lopenia m SIM and related disorder: association nub aulicardiolipiii antibody. *J llaematol* 19X5: 5*>:22"-3ü.

i S. Birtşa I! Yl. ibiiscn \. tliemlay b. Antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ausl NZ j Obstet (ynaectil* 1992; 32:528-30.

I". Silver RK. MaeGregor SN. Pasternak .IF. N'eely Sil. Fetal stroke associated w idi elet acid maternal anticardiolipin antibodies. *Obstet («ynecol* 1992: X0:407-9

20. i biue ML, km R. Marciieschi DC, Bowie ,ll). AllenNB. Ylaci B(i. (etal renal \cin thrombosis, hydrops fetalis, and maternal lupus anticoagulant. A case report. *Prenal Diagn* 1994; 14:573-77.

2kiabbim S. (nswok.I WE. Ogm MI'. Mendoza AIE Allen .IB. Reziuk WYE Multiple thromboses in a premature infant associated Willi maieruai phospholipid antibody svndrome. *J IVrmniol* 1994; j4:66-70

22, R;u RS. Clifford K. Cohen II. Regan k. High prospective tend loss rate m untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and ailihospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1095; 10:53(11-4.

25. Pelri YE CJoIKirs \ I. Anderson R. et al. Aitimiclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipiu aiuibov in women with idiopathic habitual abortus: a controlled prospective snub or' 44 women. *Arthritis Rheum* 1987; 50:601-A

24. I'arazzim k, Acai B. Laden I). et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77:K54-S.

25. (urt HJ, Koojiman CD. Bruinse HW, Derkseu RII. Idistopathological findings in placentae from patients with intrauterine fetal death and aitiphospholipid antibodies, kur *J Obslet (ynecol Reprod Biol* 1091; 4I:179-Kfi.

26. Rai RS. Regan k. Clifford K. Pickering W, Macku I. MeNally T. Cohen II. Antiphospholipid antibodies and Ieta2-glycoprotein-1 in 500 women with reeurrem miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Ihni Reprod* 1995: 10:2001-5.

27. Haddow NS, Rote NS, Dostal-Johnson I): Ikdoinaki GIk Pulkkinen A.k Knight G.k Lack of an association between late fetal death, and antiphospholipid antibody ineastirements in the second trimester. *Am J Obstet GMICCOI* 1991, 165:1308.

2K. OsInro BT. Sliver RM, Scott JR. Yu II. Branch I)W. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87:489-93.

29. Birkenfeld A, Mukaida T. Minichiello L, Jackson M, Kase N(k Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in women with failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol* 1994: 3 1:65-S.

30. Gave E, Yaron Y. Lessmy .IB. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure m in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1994: 62:802-6,

31. Ede.man P, Rouquette A M. Evaluation of the obstetrical risks of the aitiphospholipid syndrome and therapeutic management. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995: i "2:690-94.

32. (owchock S. Recce LA. Balaban D. Branch DW. Ploul'ie I. Repeated fetal losses associated with aitiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am. J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318-23.

33. Caruso A, De Carolis S, Eerrazzani S. et al. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocimeiry waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1993: ;s2:9(-y

34. Recce EA, (iarofola .I. Zheng XZ, Assimakopoulos E, Pregnancy outcome. Influence of aitiphospholipid antibody titer, prior pregnancy losses and treatment. *J Reprod Yled* 1997: 42:49-55.

35. Rai R, Cohen H, Dave M. Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnaiu women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies lor aitiphospholipid antibodies). *BMJ ioow* 3 14:253-7.

36. Iaskin C, Bombardier C. YEntdel E et al. A randomized controlled trial of prednisone and ASA in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:350.

37. ,Siilletto N, Granovsky-Grtsaru S. Teoh T(i. Spuizer K. karine D. Iaskin C. Vertebral compression Iraclures in pregnancies complicated by prolonged heparin and corticosteroid therapy. *Am J Obslet Gynecol* 1996; I "4:392.

38. Cowch.ock S. Recce EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Teratmeni d'nal. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1099-100.