

Antifosfolipid Sendromu

Antiphospholipid Syndrome

Belgin SELAM, Ata TOPÇUOĞLU

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bolu

ÖZET: Antifosfolipid sendromu, arteriyel ve venöz tromboz nedeniyle fetal ölüm ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açan otoimmün klinik bir patolojidir. Gebelikte tromboz, felç, preeklampsi, fetüste gelişme geriliği ve preterm eylem gibi potansiyel maternal ve fetal riskler taşımaktadır. Antifosfolipid sendromunun teşhisi, konsepsiyon öncesi ve sonrası hastaların detaylı bilgilendirilmesi, gebeliğin yakın takibi ve tedavisi anne ve fetüsün sağlığı için çok önemlidir. Bu derlemede, antifosfolipid sendromu tanısında kullanılan kriterler, obstetrik komplikasyonların patolojisi, antifosfolipid antikorlarının bakılmasını gerektiren endikasyonlar, gebelikte anne ve fetüs yönünden taşıdığı riskler, tedavi ve takip yönünden güncel yaklaşımlar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorlar, tekrarlayan gebelik kayıpları, tromboz.

ABSTRACT: Antiphospholipid syndrome is an autoimmune clinic pathology that leads to fetal death and recurrent pregnancy loss due to arterial and venous thrombosis. The syndrome has potential maternal and fetal risks like thrombosis, stroke, preeclampsia, intrauterine growth retardation and preterm labor in pregnancy. Diagnosis of antiphospholipid syndrome, preconceptional and postconceptional consultation, follow-up of pregnancy and treatment of the syndrome are very crucial for fetomaternal health. The criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome, pathology of obstetric complications, indications for screening antiphospholipid antibodies, fetomaternal risks in pregnancy, current diagnosis and treatment of the syndrome are summarized in the current review.

Key Words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, recurrent pregnancy loss, thrombosis.

GİRİŞ

Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorların üretimi, gebelik kayıpları (fetal ölüm, tekrarlayan gebelik kayıpları), arteriyel ve venöz tromboz özellikleriyle karakterize otoimmün klinik bir patolojidir. Beraberinde otoimmün trombositopeni, sifiliz için yalancı pozitif test ve livedo retikularis görülebilir. Antifosfolipid antikorlarının gebelik kayıplarına yol açtığı ilk olarak 1970'lerde öne sürüldü. Antifosfolipid sendromu ise ilk olarak 1986'da tanımlandı. Uluslararası klinik ve labrotuvur tecrübelerine dayanarak 1999 yılında ise antifosfolipid sendromunu belirleyen kriterler yayınlandı (Tablo 1) (1).

Tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları yönünden antifosfolipid sendromu önemli bir tanıdır. Trombozların tekrarlama riski nedeniyle uzun süreli antikoagülan tedavi gerekir (2). Tekrarlayan gebelik kayıplarında ise tedavi sonraki gebelik sonuçlarını, gebelikte trombozu içeren potansiyel maternal riskleri etkiler (3,4). Sağlıklı kontrol gruplarının %5'inde, SLE vakalarının ise %35'inde antifosfolipid antikorları tesbit edilebilmektedir (5).

Antifosfolipid antikorları negatif yüklü fosfolipidlere, fosfolipid-bağlayan proteinlere ya da her ikisine karşı oluşan otoantikorlardır. Antifosfolipid otoantikorlarının varlığını doğrulamak için lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikorlarını araştırmak gerekir. Antifosfolipid sendromu tanısı için hastada orta ya da yüksek titrede antifosfolipid antikorlar ile sendromun klinik özelliklerinden en az birisinin bulunması gerekmektedir.

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA OBSTETRİK KOMPLİKASYONLARIN PATOLOJİSİ

Antifosfolipid sendromunda obstetrik komplikasyonların etiolojisinde antikorların rolü tartışmalıdır. İnsanlardan elde edilen antifosfolipid antikorların farelere uygulandığı çalışmalarda fetal kayıpları da içeren antifosfolipid sendromu klinik bulguları izlenmiştir (6,7).

Antifosfolipid antikorlarının gebelik kaybı ve tromboza sebep olmasında değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Antifosfolipid antikorları koagülasyonu kontrol eden fosfolipidler ve fosfolipid-bağlayıcı proteinlerinin fonksiyonları üzerinde etki gösterebilirler. β_2 -glikoprotein I,

prostasiklin, protrombin, protein C, aneksin V ve doku faktörü etkilenen faktörler olabilir. Antifosfolipid antikorları endotel hücrelerini aktive etmesi sonucu adezyon moleküllerinin sentezinde, sitokinlerin salınımında, arakidonik asit metabolitlerinin üretiminde artış gözlemlenebilir. Antifosfolipid antikorları damar endotelinin oksidasyon üzerinden hasarında rol alabilirler (8).

Tablo 1- Antifosfolipid Sendromu Sınıflamasındaki Kriterler Üzerine Uluslararası Görüş Birliği Bildirisi

Klinik kriterler
1. Vasküler tromboz: Herhangi doku ya da organda meydana gelen 1 ya da daha fazla sayıda arteriyel, venöz ya da kapiller tromboz oluşumudur. Yüzeysel venöz tromboz dışında tromboz, radyoloji, Doppler ya da histopatoloji ile doğrulanmış olmalıdır. Histopatolojik olarak damar duvarında ciddi bir inflamasyon bulgusu olmaksızın tromboz varlığı gösterilmelidir.
2. Gebelik morbiditesi: A) 10. gebelik haftası ya da sonrasında 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetüs kaybı. B) 34. gebelik haftası ya da öncesinde 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal prematür yenidoğan. C) 10. gebelik haftası öncesinde 3 ya da daha fazla sayıda açıklanamayan ardışık spontan abortus.
Laboratuvar kriterleri
1. Antikardiolipin antikorları: Kanda IgM ya da IgG tipi antikardiolipin antikorlarının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda orta ya da yüksek titrede tesbit edilmesi. (β_2 -glikoprotein I-bağlı antikardiolipin antikorlarına karşı standard ELISA yöntemi ile ölçüm yapılır.)
2. Lupus antikoagülan antikorları: Plazmada lupus antikoagülanın en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin aşağıda belirtilen kriterlerine göre tesbit edilmesi; A) Tarama testinde fosfolipid-bağımlı koagülasyonun uzaması (ör: aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, dilüe protrombin zamanı (PT)) B) Tarama testinde tesbit edilen uzamış koagülasyon zamanının normal, trombosit sayısı az plazma ile karışım sonrasında düzelmemesi C) Tarama testinde tesbit edilen uzamış koagülasyon zamanının fazla miktarda fosfolipid eklenmesi sonrasında kısılması ya da düzelmesi D) Diğer koagülopatilerin ya da heparinin ayırıcı tanıda ekarte edilmesi

Antifosfolipid antikorlarının in vivo hedefleri bilinmemektedir. Canlı hücreler üzerinde normalde antifosfolipid antikorlara bağlanan fosfolipidlerin ekspresyonu yoktur. Aktive olmuş trombositlerde, iskemi, apoptosis, travma, inflamasyon, enfeksiyon ve ilaç etkileşimleri sonrasında hücrelerde antikorların bağlanacağı fosfolipidler eksprese edilir. Antifosfolipid sendromunda kompleman sisteminin önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. Fare modelinde gebelik kaybı için C3 aktivasyonu gerekmektedir (9).

Antifosfolipid sendromunun gebelik üzerindeki etkisi anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkili görünmektedir. Desidua spiral arteriollerde daralma, intimada kalınlaşma, akut ateros, ve fibrinöz nekroz, sendroma bağlı fetal kayıp vakalarında izlenmektedir. Plasentada yoğun nekroz, enfarktlar ve tromboz meydana geldiği vakalar rapor edilmektedir. Bu vakalara maternoplental dolaşımın oluşumunda plasentada çok miktarda olan trofoblastik aneksin V'nin etkisi ya da trofoblastların hormon salınımı ve invazyonun engellenmesi sebep olabilir (10,11).

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARININ BAKILMASINI GEREKTİREN ENDİKASYONLAR

1. Tekrarlayan gebelik kayıpları (3 ya da daha fazla sayıda spontan abortus ile beraberinde 1'den fazla canlı doğum olmaması).
2. Açıklanamayan 2. ya da 3. trimester fetüs kaybı
3. Erken gebelik döneminde başlayan preeklampsi (34. gebelik haftasından önce)
4. Açıklanamayan venöz ya da arteriyel tromboz
5. Açıklanamayan felç
6. Açıklanamayan geçici iskemik atak (TIA) ya da amorozis fugax
7. SLE ya da diğer kollajen doku hastalıkları
8. Otoimmün trombositopeni
9. Otoimmün hemolitik anemi
10. Livedo retikularis
11. Korea gravidarum
12. Yalancı pozitif VDRL
13. Koagülasyon testinde açıklanamayan uzama
14. Açıklanamayan ağır intrauterin gelişme geriliği (IUGR)

MATERNAL RİSKLER

Maternal riskler tromboz, felç, preeklampsi, postpartum sendrom ve katastrofik antifosfolipid sendromu içermektedir. Antifosfolipid sendromunda %20-%50 oranlarında görülen preeklampsi %32-%65 gibi yüksek oranlarda preterm eyleme yol açmaktadır (5,6,12-15). Düşük doz aspirin ya da heparin tedavileri preeklampsi oranını önemli derecede azaltmamaktadır. Gebeliğin 34. haftası ya da öncesinde erken başlayan preeklampsi vakalarında %11-17 oranında antifosfolipid antikorları görülmesi nedeniyle test edilmesi gerekmektedir.

Venöz tromboz, komplikasyonların yaklaşık %65-70'ni içermektedir. En sık alt ekstremitelerde görülmektedir. Arteriyel tromboz da antifosfolipid sendromu ile ilişkilidir ve felç vakaları için zemin hazırlamaktadır. Arteriyel ve venöz trombozun yanısıra geçici iskemik ataklar ve amorozis fugax da bu sendromla bağlantılıdır. Trombotik atakların yaklaşık yarısı gebelik ya da kombine oral kontraseptif kullanımı ile beraber görülür. Gebelerde tromboz ve felç oranları %5 ve %12 olarak tesbit edilmiştir. Antifosfolipid sendromu tanısı alan kadınlarda gebelikten 6. postpartum döneme kadar heparin tromboprofilaksisi ya da antikoagülasyon önerilmektedir.

Doğumun hemen sonrasındaki dönemde, otoimmün alevlenmeyi yansıtan komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlar ateş, pulmoner infiltrasyonlar, plevral efüzyon, tromboz ve kardiyomyopati olarak sıralanmaktadır. Böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon da sendroma eşlik edebilir.

Koagülasyon vaskülopatisinde artışla karakterize katastrofik antifosfolipid sendromu ender olarak görülmektedir. Bu hastalarda yüksek titrede antifosfolipid antikorları, aniden kötüleşen malign hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği, yaygın tromboz ve dissemine intravasküler koagülopati mevcuttur (16). Yüksek mortalitesi nedeniyle acil yaklaşım gerekmektedir.

FETÜS YÖNÜNDEN RİSKLER

Antifosfolipid sendromundaki fetal riskler fetüs ölümü ve intrauterin gelişme geriliğidir. Gebeliğin 10-12. haftaları sonrasında fetüs ölümü, erken embriyo kaybına göre antifosfolipid sendromuna bağlı gebelik kaybı için daha spesifiktir (17). Popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen tekrarlayan ilk trimester gebelik kayıplarında da sendrom tesbit edilmektedir fakat bu sendrom için spesifitesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Antikardiolipin, lupus antikoagülan ya da her ikisinin seviyeleri yüksek olan hastalarda antifosfolipid sendromu düşünülmelidir.

Antifosfolipid antikorları IUGR ile bağlantılı olabilir (18). Tedavi edilen gebeliklerde bile canlı doğumların yaklaşık %30'unda fetüste büyüme geriliği izlenmektedir. Tedavi bu komplikasyonların oranını azaltmamaktadır.

TEDAVİ

Antifosfolipid sendromu olan kadınlarda konsepsiyon öncesi danışma potansiyel maternal ve fetal risklerden özellikle tromboz, felç, preeklampsi, fetüs ölümü, fetüste gelişme geriliği ve preterm eylemini içermelidir. Hastalar anemi, trombositopeni ve böbrek fonksiyonları için bazal testlerle değerlendirilmelidir (tam kan sayımı, idrar analizi, serum kreatinin seviyesi, 24 saatlik idrarda kreatinin kleransı ve total protein).

Antifosfolipid sendromu olan gebelerin kontrol muayeneleri birinci ve ikinci trimesterde her iki haftada, daha sonrasında ise haftada bir yapılmalıdır (19). Hastalar tromboz, tromboemboli, geçici iskemi atakları, amorozis fugax ve preeklampsi semptom ve bulguları hakkında eğitilmelidir. Hastalığın prognozu ve tedavisinde antifosfolipid antikorlarının seri takipleri yararlı değildir. Gebede hipertansiyon ve idrarda protein ölçümleri hayati önem taşır. Gebeliğin 18-20. haftalarından itibaren fetüste gelişme geriliği değerlendirilebilir. Antifosfolipid sendromu olan bütün kadınlarda heparin tromboprofilaksisi düşünülmelidir.

Heparin ve düşük doz aspirin antifosfolipid sendromlu kadınlarda en yaygın kullanılan tedavi rejimidir. Antifosfolipid antikorları pozitif olan gebelerde farklı klinik hikayelere göre heparin, aspirin ya da her ikisi birlikte kullanılabilir. Cuadrado ve Lopez-Pedra'nın önerdikleri protokole daha önce tromboz ya da gebelik kaybı olmayan hastalarda tedavisiz yakın takip veya düşük doz aspirin tedavisi kullanılmaktadır (20). Tekrarlayan gebelik kayıpları ve düşük titrede antifosfolipid antikorları dışında yakınması olmayan gebelerde düşük doz aspirin ile plasebo arasında canlı doğum oranı yönünden fark izlenmemiştir (21). Tromboz hikayesi, tekrarlayan gebelik kaybı, geç dönemde fetüs kaybı, ciddi preeklampsi, IUGR hikayesi olan gebelerde düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Gebelikte antifosfolipid sendromu için önerilen heparin dozları Tablo 2'de özetlenmektedir (19).

Tablo-2 Gebelikte antifosfolipid sendromu için önerilen heparin (sc) dozları (19)

<p><i>Profilaksi rejimleri</i> <i>Tromboz hikayesi olmayan tekrarlayan embriyo ya da fetüs kayıpları, preeklampsi ya da şiddetli plasenta yetmezliğine bağlı preterm doğum yapan kadınlarda</i> Standard heparin 1. 7500-10000 U gebeliğin ilk 3 ayında 2x1, 2. ve 3. trimesterde 10000 U 2x1 Düşük moleküler ağırlıklı heparin 2. Enoxaparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 U 1x1 ya da 3. Enoxaparin 30 mg 2x1 veya dalteparin 5000 U 2x1</p>
<p><i>Antikoagülasyon rejimleri</i> <i>Tromboz hikayesi olan kadınlarda</i> Standard heparin 1. aPTT izlemine tedavi aralığında her 8-12 saatte bir Düşük moleküler ağırlıklı heparin 2. Ağırlığa göre (enoxaparin 1 mg/kg 2x1 ya da dalteparin 200 U/kg 2x1 3. Ortalama doz (enoxaparin 40 mg 1x1, ya da 16. gebelik haftasına kadar dalteparin 5000 U 1x1, 16. gebelik haftasından sonra 2x1)</p>

Osteoporoz riskine maruz kalmadan fetüsün gelişimi için gerekli, heparin optimal dozu net olarak bilinmemektedir. Vaka takdimlerinde günlük ortalama 17.000-25.000 ünite heparin dozu rapor edilmektedir. Bununla beraber heparin tedavisi zararsız değildir. Gebelik sırasında heparin kullanan kadınların %1-2'sinde heparine bağlı osteoporoz ve kırıklar oluşabilir. Günlük kalsiyum ve vitamin D takviyesi verilmeli, kas iskelet sistemi için ağırlık egzersizleri önerilmelidir. Heparine bağlı trombositopeni de ender olmayan bir riskdir, tedavi sırasında hastaların %5'inde gözlenir. Bu komplikasyon bağışıklık sistemine bağlantılıdır ve heparin tedavisinin başlangıcından sonra 3-15 gün içerisinde görülür. Trombositopeni vakaların çoğunda hafif ve iyi prognozlu olsa da, ciddi ve hayatı tehdit edici şekilde de seyredebilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinin trombositopeni riski daha azdır (22).

Antifosfolipid sendromunda yüksek doz intravenöz immünglobulin tedavisi gebelikte kullanılabilir fakat bu tedavi çok pahalıdır, ve diğer tedavi alternatiflerine göre avantajlı olduğunu destekleyecek veri bulunmamaktadır. Branch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük doz aspirin, heparin, intravenöz immünglobulin verilen hastalara göre düşük doz aspirin, heparin, plasebo uygulanan hastalarda obstetrik sonuçlar yönünden fark görülmemiştir (23). Triolo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise aspirin ve heparin tedavisi verilen grupta canlı doğum oranı immünglobulin verilen gruba göre daha yüksek bulunmuş ve düşük doz aspirin ve düşük

moleküler ağırlıklı heparinin antifosfolipid sendromuna bağlı tekrarlayan gebelik kayıplarında standart tedavi olduğu vurgulanmıştır (24).

Birden çok organ yetmezliğine bağlı mortalite oranı %50'nin üzerinde olan katastrofik antifosfolipid sendromunda semptom ve bulguların erken tanısı hayati önem taşır (16). Katastrofik antifosfolipid sendromunda en sık böbrekler (%78) olmak üzere, akciğerler (%66), santral sinir sistemi (%56), kalp (%50) ve cilt (%50) küçük çaplı damarlarında akut trombotik mikroanjyopati sonucu hasar meydana gelir (25). Böbreklerde trombotik mikroanjyopati, ARDS (adult respiratory distress syndrome), serebral mikrotrombuslar, mikroinfarktlar ve miyokarda mikrotrombuslar meydana gelir. Böbrek tutulumu olan hastalarda genellikle malign hipertansiyon görülür ve bu hastaların yaklaşık %25'inde dializ gerekir. Dissemine intravasküler koagülasyon katastrofik antifosfolipid sendromlu hastaların %25'inde görülür. Hiperkoagülasyon zemininde başlayan trombozun hemostazı bozarak vücuttaki pek çok organda koagülasyonla ilgili olayları etkilediği öne sürülmektedir (26). Hastaya özgü tıbbi tedavi uygulanmalıdır fakat belli kriterlere uymak faydalıdır. Öncelikle kan basıncındaki ciddi artışlar antihipertansif tedavi ile kontrol edilmelidir. Kontraendikasyon olmadığı sürece intravenöz heparin tedavisi başlanmalıdır. İnflamasyon metilprednison (günde 10-30 mg/kg) ile tedavi edilmelidir. Katastrofik antifosfolipid sendromunda bu tedavilere ek olarak plazmaferez ya da intravenöz immünglobulin düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999; 42:1309-1311.
2. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995;332:993-997.
3. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*, 1992;80:614-620.
4. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 1996;14:131-136.

5. Levine JS, Rauch J, Branch DW. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002;346:752-763.
6. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, et al. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB/c mice: A model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;163:210-216.
7. Blank M, Cohen J, Toder V, et al. Induction of antiphospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991;88:3069-3073.
8. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1996;98:815-825.
9. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*, 2002;195:211-220.
10. Rand JH, Wu S, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*, 1997;337:154-160.
11. di Simone N, Meroni PL, Del Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*, 2000;43:140-150.
12. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost*, 2001;86:1379-1384.
13. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;160:439-443.
14. Caruso A, de Carolis S, Ferrazzani S, et al. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*, 1993;82:970-977.
15. Huong DLT, Wechsler B, Bletry O, et al. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 2001;28:2025-2030.
16. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1998;77:195-207.
17. Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod*, 1995;10:3301-3304.
18. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 1991;78:1108-1111.
19. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management and Controversies. *Obstet Gynecol*, 2003;101:1333-1344.
20. Cuadrado MJ, Lopez-Pedraza C. Antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Med*, 2003;3:129-139
21. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183:1008-1012.
22. Sanson BJ, Leusing AW, et al. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost*, 1999;81:668-672.
23. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;182:122-127.
24. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 2003;48:728-731.
25. Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002;346:752-763.
26. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*, 1998;104:381-385.

