

¹Klinički odjel za reumatologiju, imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

²Klinički odjel za bolesti srca i krvnih žila s intenzivnim liječenjem ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

³Klinički odjel za gastroenterologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

⁴Odjel za ginekologiju i opstetirciju
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

⁵Odjel za transfuzijsku medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

⁶Odjel za patološku anatomiju
Opća bolnica "dr. Tomislav Bardek" ♦ Dr. Željka Selinger 1 ♦ 48000 Koprivnica

DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP TRUDNICAMA SUSPEKTNIM NA ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO PREGNANT WOMEN SUSPECT ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Marija Glasnović¹ ♦ Ivica Bošnjak² ♦ Aleksandar Včev³
Maja Košuta⁴ ♦ Bahrija Lenz⁵ ♦ Elizabeta Glasnović-Horvatić⁶

Sažetak

Antifosfolipidni sindrom predstavlja pojavu antifosfolipidnih antitijela, vaskularne tromboze i pojavu problema s reprodukcijom žene. Cilj rada bio je prikazati naša iskustva u dijagnostici i liječenju ovog sindroma. U studiju je uključeno 62 bolesnica, 32 s primarnim (PAPS) i 30 sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (SAPS). 36 bolesnica bilo je trudno, te prospektivno praćeno kroz trudnoću i šest postpartalnih tjedana. 23 bolesnice (71,9%) je bilo lupus-antikoagulant (LA) pozitivno u PAPS-u, a svega 10 (33,3%) u SAPS-u. Antikardiolipin (aCL) je imao češću pojavu u SAPS-

u 8 (26,6%) u odnosu na PAPS 3 (9,4%). U tri bolesnice (3,3%) PAPS-u je dijagnosticiran pozitivnošću na antibeta2glikoprotein1 (antiβ2GP1). Najčešća manifestacija u prijašnjim trudnoćama bila je spontani abortus: 25 bolesnica (69,4%), preeklampsija 7 bolesnica (19,4%) koja je u tri bolesnice bila praćena unutarmaterničnim zastojem rasta (IUGR). U četiri bolesnice radilo se o intrauterinoj smrti fetusa (11,1%). Prosječna duljina trajanja trudnoće iznosila je 37,06±0,7 tjedana. Uspješnost terapije aspirinom i niskomolekularnim heparinom je bila 97,2%.

Ključne riječi

antifosfolipidni sindrom, trudnice, antitijela

Summary

Antiphospholipid syndrome includes the presence of antiphospholipid antibodies, vascular thrombosis and reproductive function disturbances. The aim was to show our diagnostic and therapeutic experiences. 62 women were included in study, 32 with primary antiphospholipid syndrome (PAPS), and 30 with secondary antiphospholipid syndrome (SAPS). 36 were pregnant and studied prospectively throughout pregnancy and

six weeks after the delivery. Lupus-anticoagulant (LA) was positive in 23 patients with PAPS (71.9%), and in 10 patients with SAPS (33.3%). In SAPS group anticardiolipin antibodies (aCL) was positive in 8 patients (26.6%) compared to PAPS group with 3 aCL positive patients (9.4%). Antibeta2glycoprotein1 (antiβ2GP1) was positive in 3 patients with PAPS. Complications in previous pregnancies were in 25 cases (69.4%) sponta-

doc.dr.sc. Marija Glasnović

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek
e-mail: glasnovic.marija@kbo.hr

neous abortion, in 7 cases (19.4%) preeclampsia with intrauterine growth restriction (IUGR) in 3 patients. In 4 cases the complication was fetal death in utero. Aver-

age pregnancy lasted $37,06 \pm 0,707$ weeks. Therapy with low dose aspirin and low-molecular-weight heparin was successful in 97.2%.

Key words

antiphospholipid syndrome, pregnant women, antibodies

Uvod

Prema internacionalnom konsenzusu za antifosfolipidni sindrom (APS) dijagnoza antifosfolipidnog sindroma može se postaviti ako su ispunjena najmanje dva kriterija: trajna prisutnost umjerenog ili visokog titra imunoglobulina G ili imunoglobulina M antikardiolipinskih protutijela (aCL) ili lupus antikoagulant (LA) i kliničke manifestacije kao vaskularne tromboze ili problema vezanih uz trudnoću (1). Razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Primarni antifosfolipidni sindrom (PAPS) isključuje postojanje druge osnovne bolesti, dok se sekundarni (SAPS) javlja u sklopu autoimunih bolesti, infekcija, maligniteta i lupusu sličnog sindroma. Opstetrične manifestacije antifosfolipidnog sindroma ne obuhvaćaju samo fetalni gubitak, već i rani porod izazvan preeklampsijom, intrauterinim zastojem rasta i fetalnim distresom (1). Cilj rada bio je

prikazati naša iskustva u dijagnostici i liječenju ovog sindroma u žena koje su imale nepovoljnu reproduktivnu anamnezu. Svim ženama suspektim na antifosfolipidni sindrom učinjena je laboratorijska obrada, kako za antifosfolipidni sindrom tako i za druge kliničke entitete koji mogu imati sličnu kliničku sliku. Učinjen je profil protutijela, te ukoliko su zadovoljavale kriterije za APS započeta je terapija niskomolekularnim heparinom (LMWH) i aspirinom niske doze (LDA). Različita terapija je predlagana za prevenciju fetalnog gubitka u antifosfolipidnom sindromu: prednison, aspirin, heparin i intavenski imunoglobulini. Današnja saznanja ukazuju kako zlatni standard u liječenju trudnica s ovim sindromom jesu LDA i LMWH, a ukoliko ta terapija ne polučiti uspjeh, dolazi u obzir primjena intravenskog imunoglobulina i/ili plazmafereza (2,3).

Bolesnici i metode

U studiju su bile uključene 62 bolesnice koje su ispunjavale klasifikacijske kriterije za APS. 32 žene su imale primarni, dok je njih 30 imalo sekundarni antifosfolipidni sindrom. Najčešća dijagnoza u SAPS skupini bila je sistemski lupus (SLE). Od 62 žene uključenih u studiju, njih 36 su bile trudne, 32 s primarnim i četiri sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom. Svim bolesnicama je određen titar antifosfolipidnih antitijela (aCL, LAC, anti β_2 GP1). Sve trudnice su bile podvrgnute terapiji LDA i LMWH, te su prospektivno praćene tijekom trudnoće i šest tjedana postpartalno. Ostale žene, koje nisu bile trudne, poslužile su nam kod usporedbe protutijela između dvaju skupina žena s antifosfolipidnim sindromom.

Laboratorijska analiza

Lupus antikoagulant određen je testom tvrtke Dade Behring Marburg koristeći LA 1 screening reagens i LA 2 konfirmirajući reagens koji je simplificirani reagens Dilute Russells Viper Venom Test (DRVVT) za dokaz lupus antikoagulant.

Antikardiolipinska protutijela određena su testom AutostatTMIIACA za sve izoklase, Hycor tvrtke, po prin-

cipu enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metode, kojima se detektiraju specifična antitijela na kardiolipine u ljudskom serumu.

Za identifikaciju antibeta2glikoproteina-1 antitijela korišten je ETI-Beta-Glycoprotein I IgG kit za kvantitativno određivanje IgG autoantitijela usmjerenih protiv β_2 -glycoproteina I u ljudskom serumu.

Kao koagulogramski screening korišten je preliminarni test protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen i trombinsko vrijeme (DADE Behring), a broj trombocita određen je pomoću Cell-Dyn-4000.

Protein C (APC rezistencija) određen je s ProC Global testom (DADE Behring).

Faktor V von Leiden mutacija definirana je metodom Bertinu (4), protrombinska mutacija prema Poortu (5) i C667T mutacija MTHFR prema Frosstu (6).

Unos i manipulacija podataka obavljen je u računalnom tabličnom kalkulatoru Microsoft Excel 2003, dok su u statističkoj analizi korišteni programski paketi SPSS 13.0 for Windows i Statistica 6.0.

Rezultati

Prosječna dob u skupini s PAPS bila je $31,3 \pm 4,6$ godina, dok u skupini sa SAPS $44 \pm 12,3$ godina. Određivanjem titra antifosfolipidnih antitijela 23 bolesnice (71,8%) je bilo pozitivno na LA u PAPS skupini, a svega 10 (33,3%) u SAPS skupini. Antikardiolipinska pro-

tutijela su imala češću pojavu u SAPS 8 (26,6%) u odnosu na PAPS 3 (9,4%). U tri bolesnice (3,4%) PAPS je dijagnosticiran temeljem pozitivnosti na anti β_2 GP1, kao i temeljem LA i aCL istovremeno. Profil protutijela u skupini bolesnica sa SAPS nešto je heterogeniji: 8 bo-

lesnica (26,6%) bilo je pozitivno na LA i aCL, 2 (6,6%) na LA, aCL i anti β 2GP1, te po jedna (3,3%) na LA i anti β 2GP1, te jedna aCL i anti β 2GP1 (tablica 1).

Slika prikazuje usporedbu profila protutijela žena s antifosfolipidnim sindromom. Na razini signifikantno-

Tablica 1. Opće karakteristike bolesnica s APS; profil antifosfolipidnih protutijela
Table 1. Main characteristics of the patient with antiphospholipid syndrome; antibodies profile

	PAPS	SAPS
Dob bolesnica	31,3 ± 4,6	44 ± 12,3
Broj trudnica	32 (100%)	4 (13,3%)
LA	23 (71,8%)	10 (33,3%)
aCL	3 (9,4%)	8 (26,6%)
anti β ₂ GP1	3 (9,4%)	
LA+aCL	3 (9,4%)	8 (26,6%)
LA+aCL+anti β ₂ GP1		2 (6,6%)
LA+anti β ₂ GP1		1 (3,3%)
aCL+anti β ₂ GP1		1 (3,3%)
	n=32 (100%)	n=30 (100%)

Tablica 2. Rezultati testiranja hipoteze o jednakosti aritmetičkih sredina pet analiziranih varijabli kod bolesnica s primarnim antifosfolipidnim sindromom (PAPS) i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (SAPS) pomoću t-testa
Table 2. Results of testing the hypothesis of the equality of arithmetic centres of five analysed variables in patients with primary antiphospholipid syndrome and patients with secondary antiphospholipid syndrome with t-test

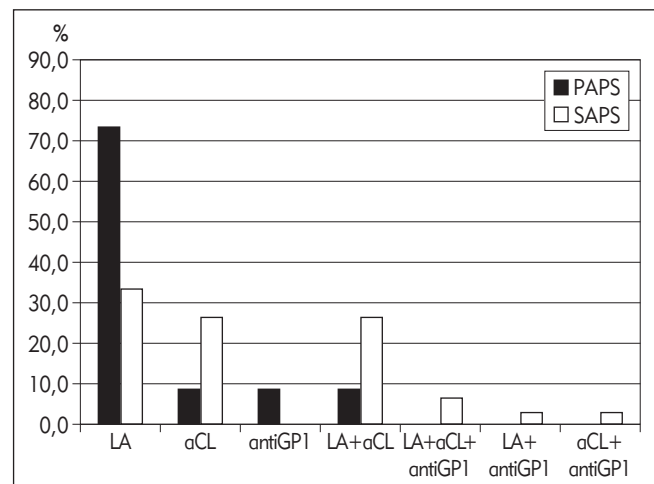
Varijabla	Aritmetička sredina (PAPS)	Aritmetička sredina (SAPS)	t-omjer	p-vrijednost
LA	1,461	1,503	-0,522	0,604
IgG aCL	16,905	26,092	-1,038	0,303
IgM aCL	8,112	33,953	-2,114	0,039
IgA aCL	4,228	9,738	-2,883	0,005

Tablica 3. Koeficijenti korelacije između varijabli koje predstavlja trajanja trudnoće, LA, IgG aCL, IgM aCL i IgA aCL s pripadajućim p-vrijednostima dobivenim pri testiranju hipoteze o značajnosti izračunatih koeficijenata korelacije
Table 3. Correlation coefficient between the variables representing pregnancy duration, LA, IgG aCL, IgM aCL and IgA aCL with p-values, brought from testing the hypothesis of correlation coefficients significance

	Trajanje trudnoće	LA	IgG aCL	IgM aCL	IgA aCL
Trajanje trudnoće	1,000	-0,104 p=0,577	-0,075 p=0,689	0,015 p=0,935	0,170 p=0,361
LA	-0,104 p=0,577	1,000	-0,225 p=0,223	-0,409 p=0,022	-0,076 p=0,684
IgG aCL	-0,075 p=0,689	-0,225 p=0,223	1,000	0,304 p=0,096	0,311 p=0,089
IgM aCL	0,015 p=0,935	-0,409 p=0,022	0,304 p=0,096	1,000	0,531 p=0,002
IgA aCL	0,170 p=0,361	-0,076 p=0,684	0,311 p=0,089	0,531 p=0,002	1,000

sti $p < 0,05$ prihvaća se kao moguća pretpostavka da između bolesnica s primarnim i bolesnica sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom postoji statistički značajna razlika u prosječnim rezultatima IgM aCL i IgA aCL (tablica 2). Kako bi se provjerio karakter veze koji postoji između trajanja trudnoće i četiri analizirane varijable (LA, IgG aCL, IgM aCL i IgA aCL) u tablici 3 navedeni su izračunati koeficijenti korelacije i pripadajuće vrijednosti empirijskih razina signifikantnosti p dobivene pri testiranju hipoteze o značajnosti izračunatih koeficijenata korelacije. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da između varijabli LA i IgM aCL postoji negativna veza osrednje jakosti. Pozitivna korelacija osrednje jakosti utvrđena je između varijabli IgM aCL i IgA aCL. Koeficijenti korelacije koji opisuju povezanost između navedenih varijabli statistički su značajni na razini $p < 0,05$. Ne postoji statistički značajna povezanost između vrste i visine titra protutijela i duljine tra-

Slika. Profil protutijela trudnica s antifosfolipidnim sindromom
Slika. Antibodies profile in pregnant women with antiphospholipid syndrome



janja trudnoće. Svi koagulacijski faktori su bili unutar referentnih vrijednosti. Sve trudnice s antifosfolipidnim sindromom rodile su živu djecu. Kao najčešća klinička manifestacija koja se javljala u prijašnjim trudnoćama žena s antifosfolipidnim sindromom bio je spontani pobačaj u 25 trudnica (69,4%), potom preeklampsija u sedam (19,4%) koja je u tri trudnice bila praćena intaruterinim zastojem rasta (IUGR). U četiri trudnice ra-

Rasprava

Žene s antifosfolipidnim antitijelima imaju neobično visok postotak gubitka trudnoće u fetalnom periodu (10 ili više tjedana gestacije) (7,8). Nasuprot tome, kod neselektiranih žena sa sporadičnim ili rekurentnim pobačajima, gubici trudnoće su češći u preembrionalnom (manje od 6 tjedana gestacije) ili u embrionalnom periodu (6-9 tjedana gestacije). Trudnoće žena pozitivnih na antifosfolipidna antitijela mogu biti komplicirane preranim porođajem zbog hipertenzije vezane uz trudnoću i uteroplacentarnu insuficijenciju (9,10).

Nepovoljni ishodi trudnoće u žena s pozitivnim antifosfolipidnim antitijelima mogu nastati zbog oskudne placentarne perfuzije (11) uzrokovane lokaliziranom trombozom, možda zbog interferiranja s trofoblastičnim anexinom V koji je povezan s antifosfolipidnim antitijelima (12). Anexin V je antikoagulantni protein koji ima tromboregulacijsku ulogu u vaskularnoj krvi jer štiti anionske fosfolipide. Ovi fosfolipidi izloženi koagulacijskim proteinima krvi induciraju pojavu tromboze (13). Antifosfolipidna antitijela mogu oslabiti trofoblastičnu invaziju i hormonsku produkciju, a s tim poticati ne samo preembrionalni i embrionalni gubitak, već i fetalni gubitak kao i uteroplacentarnu insuficijenciju (14).

Prevalencija antikardiolipinskih protutijela u općoj opstetičnoj populaciji nije povećana tako da screening zdravih trudnica nije potreban (15). Budući se antikardiolipinska protutijela i lupus antikoagulant povezuju s gubitkom ploda, bez potpune konkordancije, oba se antitijela moraju testirati ako se sumnja na APS. Još je nejasno ima li antiβ2GP1 predskazujuću vrijednost kao antikardiolipinska protutijela i lupus antikoagulant u identifikaciji trudnica s rizikom gubitka trudnoće, dok druga protutijela usmjerena protiv fosfolipida, kao antifosfatidilserin i antifosfatidiletanolamin, ne identificiraju takve bolesnice (16,17). Prema rezultatima iz našeg uzorka trudnica s antifosfolipidnim sindromom u skupini s primarnim antifosfolipidnim sindromom, lupus antikoagulat antifosfolipidna antitijela su pokazala veću pojavu u odnosu na skupinu sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom. Takva homogenost i ujednačenost u pojavi protutijela mogla bi se rastumačiti utjecajem drugih imunoloških procesa koji se mogu očekivati među bolesnicima koje uz antifosfolipidni sindrom imaju i drugu autoimunu bolest. Tako je poznato da antikardiolipinska pro-

dilo se o smrti fetusa u uterusu (11,1%). Prosječna duljina trajanja trudnoće iznosila je 37,06±0,7 tjedana, najmanja duljina je iznosila 29 tjedana (jedna trudnica), najveća 41 tjedan (dvije trudnice). Uzevši u obzir gestacijsku dob i sposobnost djece za samostalno disanje, poštujući klasifikacijske kriterije, uspješnost terapije niske doze aspirina i niskomolekularnog heparina iznosila je 97,2%.

tutijela i lupus antikoagulant imaju svoju pojavu manje od 1% u općoj populaciji, dok se njihova učestalost višestruko povećava u autoimunim bolestima. Gotovo jedna trećina bolesnica sa sistemskim lupusom ima pozitivna antikardiolipinska protutijela, dok je za lupus antikoagulant ona oko 15%. IgGaCL klasa se pokazala prema većini autora kao bolji prediktor za pojavu tromboze, nego li IgMaCL klasa, koji se povećavao s obzirom na visinu titra protutijela (18). Takva se pojava na našem uzorku pokazala kao češća u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma, ali i da postoji statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima IgMaCL klase između žena s primarnim i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom ($p < 0,05$). Niske vrijednosti titra IgG i IgM aCL, kao i IgA klase antikardiolipinskih protutijela povezane su s manjom učestalošću komplikacija. Utvrđeno je da žene s problemima u trudnoći i antifosfolipidnim sindromom imaju veliku mogućnost razvoja tromboze i u kasnijem razdoblju. Erkan je u svojoj studiji pokazao kako gotovo 60% žena razvije trombozu unutar 10 godina od poroda (19). Velike su kontroverze oko pitanja uvođenja i vrste terapije. Prema današnjim razmišljanjima zlatni standard za terapiju opstetričnih komplikacije vezanih uz APS jesu LDA i LMWH. Prema rezultatima Farquharsona i sur. objavljenih 2002. godine dodavanje heparina takvog tipa terapiji aspirina niske doze ne poboljšava značajno ishod trudnoće (20). Ipak, rezultati drugih autora, pokazuju značajno veći uspjeh povoljnog ishoda trudnoće dodavanjem heparina. Tako rezultati Malinowskog iz 2003. ukazuju da sama terapija LMWH ima uspjeh 81,1%, sama terapija LDA 89,3%, dok dodavanje LMWH terapiji LDA polučuje povoljan ishod u čak 92,5% (21). Drugi autori također imaju slične rezultate (22,23). Naša iskustva su slična tome, jer su sva djeca živorođena, a samo jedno dijete je rođeno prije 34 tjedna. S obzirom na povećan rizik razvoja tromboze u žena pozitivnih na antifosfolipidna antitijela tijekom trudnoće, preventivno, može se uvesti niske doze acetilsalicilne kiseline/aspirina, koja osim što ima antiagregacijski mehanizam djelovanja na trombocite, time sprječava prvi korak u nastanku tromba, potiče stvaranje interleukina-3 molekule koja regulira rast placente. Inhibicijom ciklo-oksigenaze acetilsalicilna kiselina skreće metabolizam arahidonske kiseline prekomjernoj produkciji leukotriena

koji mogu stimulirati produkciju interleukina-3 (24). Sve druge trudnice pozitivne na antifosfolipidna protutijela koje ispunjavaju kliničke kriterije trebaju imati terapiju LDA i LMWH. Neki radovi predlažu da LDA može biti učinkovit u sprječavanju budućih negravidnih vaskularnih tromboza u bolesnica s antifosfolipidnim sindromom i povijesti bolesti vezane samo za trudnoću (25).

Žene u kojih je antifosfolipidni sindrom dijagnosticiran zbog rekurentnih gubitaka ploda ne zahtijevaju primjenu LMWH kroz šest tjedana postpartalno, ali bi ga trebale primiti kroz 3-5 dana, naročito ako su imale druge rizične faktore (25,26).

Zaključak

Unatoč većoj dominaciji LA kao prediktora komplikacija vezanih uz trudnoću, koje su prvenstveno, prema rezultatima dobivenih iz našeg uzorka, karakteristične za primarni antifosfolipidni sindrom, od ključne je važnosti prilikom dijagnosticiranja antifosfolipidnog sindroma tražiti svu paletu antifosfolipidnih protutijela. Unatoč manjoj zastupljenosti anti β 2GP1, njegova pozitivnost nam može biti od izrazitog značaja za otkrivanje žena s rizikom za gubitak ploda ili druge opstetične komplikacije vezane za APS. Prilikom postavljanja sumnje na APS valjalo bi bolesnice testirati i na druge koagulacijske čimbenike, kao što su protein C, protein S, Factor V Leiden i druge, s obzirom da i oni mogu biti uzrok nepovoljnog ishoda trudnoće, izazivajući pojavu tromboze uteroplacentarnih krvnih žila. Trebalo bi razmisliti da se svim trudnicama koje su pozitivne na antifosfolipidna protutijela uvede LDA u terapiju, uzimajući u obzir korisnost aspirina, a ukoliko su ima-

le lošu reproduktivnu anamnezu valja uvesti i LMWH. S obzirom da takve žene imaju veći rizik u budućnosti razviti neku od tromboza, valja razmisliti o trajnoj primjeni LDA, kao i o redovitom laboratorijskom praćenju titra i profila protutijela. Primjenu intravenskih imunoglobulina, sistemskih kortikosteroida, citostatika, te plazmaferezu treba ostaviti za slučaj refraktornosti standardne terapije ili u slučaju katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma (CAPS). Kako u našoj studiji niti jedna trudnica nije imala vaskularnu trombozu kao klinički kriterij za antifosfolipidni sindrom, trudnice su primale LMWH još pet dana postpartalno. Ukoliko bi trudnica imala trombozu kao kliničku manifestaciju, trudnoću treba pažljivo planirati; ako je bila na varfarinu, treba prijeći na LMWH od šestog tjedna trudnoće. Profilaksa heparinom se nastavlja tijekom i nakon poroda, 4-6 tjedana, kada je ponovno moguće nastaviti varfarinom.

Literatura

1. Wilson A, Gharani AE, Koike T. i sur. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.
2. Chang P, Millar D, Tsang P, Lim K, Houlihan E, Stephenson M. Intravenous immunoglobulin in antiphospholipid syndrome and maternal floor infarction when standard treatment fails: a case report. *Am J Perinatol* 2006;23:125.
3. Veres K, Papp K, Lakos G, Szomjak E, Szege-di G, Soltez. Primary antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome in pregnancy. *Orv Hetil* 2003;144:1353.
4. Bertina RM, Koelemann BPC, Koster T. i sur. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
5. Poort SR, Rosendall FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698.
6. Frosst P, Blom HJ, Milos R. i sur. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methyltetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111.
7. Lockshin MD, Druzin MLM, Goei S. i sur. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1985;313:152-6.
8. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489.
9. Branch DW, Silver RW, Blackwell JR, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614.
10. Lima F., Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of a sixty pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131.
11. De Wolf F., Carreras LO, Moerman P, Vermilen J, Van Asshe A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829.
12. Rand JH, Wu XX, Andre HA. i sur., Pregnancy loss in antiphospholipid antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Eng J Med* 1997;337:154.
13. Harris EN. Antiphospholipid syndrome. U: Klippel JH, Weyand CM, Crofford L., Stone JH, eds.

Primer on the rheumatic diseases. Atlanta: Arthritis foundation. 2001.

14. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N. i sur. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and tightly adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.

15. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272-7.

16. Lee RM, Emlen W, Scott JR. i sur. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortions, unexplained fetal death and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:642-8.

17. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, van Leeuwen I, Harris EN. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89:549-55.

18. Godfrey T., D'Crus D, Antiphospholipid syndrome: general features. U: Khamashita MA, ed. *Hughes syndrome: Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag. 2000.

19. Erkan D, Merrill JT, Yazitci Y., Sammarito L, Buyon LP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1466-7.

20. Farguharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: randomized,

controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2000;100:408-13.

21. Malinowski A, Dynski MA, Maciolek-Blew-niewska G, Glowacka E, Pawlovski T, Babula G. Treatment outcome in women suffering from recurrent miscarriages and antiphospholipid syndrome. *Ginekol Pol* 2003;74:1213-22.

22. Gris JC, Mercier E, Quere I. i sur. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695:3699.

23. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:254-257.

24. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B. i sur. Aspirin-interleukin-3 interrelationship in patient with anti-phospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:80.

25. Erkan D. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:37.

26. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK. i sur. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101.