

Abortus İmminens Tanılı Olgularda Antikardiyolipin Antikor Pozitifliği ile Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki

A Link Between Pregnancy Outcomes and Anticardiolipin Antibody in Subjects with Abortus İmminens

Yasemin Alan¹, Murat Alan², Beril Gürlek³, Yüksel Kurban⁴, İbrahim Uyar², Yaşam Kemal Akpak², Ahmet Nuri Danışman⁵

¹İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşref Paşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Acıbadem Hastanesi, Perinatoloji ve Yüksek Riskli Gebelikler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Düşük tehdidi (abortus imminens) tüm gebelerin %10-20'sinde görülebilen önemli bir komplikasyondur. Subkoryonik hematoma abortus imminensin prognozunda önemli bir parametredir ancak subkoryonik hematomun neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Anti-kardiyolipin antikorları ile subkoryonik hematoma arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bizde araştırmamızda subkoryonik hematomu olan ve olmayan abortus imminensli kadınlarda anti-kardiyolipin antikorlarının pozitifliğini karşılaştırdık. Ayrıca doğum sonuçları ile antikardiyolipin pozitifliği arasında bir ilişki olup olmadığını inceledik.

Yöntemler: Araştırmamız olgu-kontrollü bir araştırma olarak planlandı. Araştırmaya 41 subkoryonik hematomu olan kadın ve 29 subkoryonik hematomu olmayan abortus imminensli kadın dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen kadınların demografik verileri tanımlandı. Anti-kardiyolipin antikorlarının (IgG, IgM) düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Subkoryonik hematomu olan abortus imminensli kadınlar ile subkoryonik hematomu olmayan abortus imminensli kadınlar arasında yaş, parite ve gravite açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Subkoryonik hematomu olan kadınlarda anti-kardiyolipin antikor pozitifliği subkoryonik hematomu olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Ayrıca araştırmamızda anti-kardiyolipin antikor pozitif olan gebelerde anti-kardiyolipin pozitif olmayan gebelere göre olumsuz gebelik sonuçları daha sık görüldü.

Sonuç: Subkoryonik hematomu olan kadınlarda abortus imminensli subkoryonik hematomu olmayan abortus imminensli kadınlara göre anti-kardiyolipin pozitifliği daha sık görülmektedir ve antikardiyolipin antikor pozitifliği ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, subkoryonik hematoma, anti-kardiyolipin antikor, gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: Abortus imminens is a critical complication observed 10-20% of all pregnant women. Subchorionic hematoma is an important parameter in the diagnosis of abortus imminens; however, it is yet to be known the exact cause of subchorionic hematoma. A relation is thought to exist between anti-cardiolipin antibodies and subchorionic hematoma. So, we hereby in this study have compared the positiveness of the anti-cardiolipin antibodies in women with and without subchorionic hematoma. We have as well examined whether there is a relation between pregnancy outcomes and anti-cardiolipin positiveness.

Methods: The study has been planned as a case-controlled one, in which 41 women with abortus imminens and subchorionic hematoma; and 29 women with abortus imminens and without subchorionic hematoma were included and where the demographic data of those women were defined. The level of anti-cardiolipin antibodies (IgG, IgM) was measured by ELISA method.

Results: No substantive difference has been detected between women with abortus imminens having subchorionic hematoma; and women with abortus imminens not having subchorionic hematoma in terms of age, parity and gravity. Compared to the women without subchorionic hematoma, the anti-cardiolipin antibody positiveness has been observed to be higher in the women with subchorionic hematoma in statistical terms. Furthermore, unfavorable pregnancy outcomes have been seen at a higher rate in pregnant women with positive anti-cardiolipin antibody compared to the nonpositive ones in the study.

Conclusion: The circulating anti-cardiolipin antibody levels were found to be elevated in women with abortus imminens having subchorionic hematoma compared to those women with abortus imminens not having subchorionic hematoma and there was a relationship between anti-cardiolipin antibody and unfavorable pregnancy outcome.

Keywords: Abortus imminens, subchorionic hematoma, anti-cardiolipin antibody, pregnancy outcomes

Geliş tarihi/Received: 06.03.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 05.08.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Alan, İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Telefon/Phone: +90 533 395 20 97 **E-posta/E-mail:** Gozdealan@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9108-2990

Atıf/Citation: Alan Y, Alan M, Gürlek B, Kurban Y, Uyar İ, Akpak YK, Danışman AN. Abortus İmminens Tanılı Olgularda Antikardiyolipin Antikor Pozitifliği ile Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:136-41. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180306081759>



GİRİŞ

Düşük tehdidi (abortus imminens) tüm gebelerin %10-20'sinde görülebilen bir komplikasyondur. Bu olguların yaklaşık %50'sinde terapötik önlemlere rağmen abortus meydana gelir (1). Çeşitli sonografik çalışmalarda gebeliğin ilk yarısında vaginal kanaması olan olgularda tespit edilen subkoryonik hematoma abortus imminens prognozunda önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Subkoryonik hematoma koryon tabakasının myometriumdan ayrılması ile ekstra koryonik alanda hemoraji sonucu meydana gelir (2,3). Subkoryonik hematoma birinci ve ikinci trimester kanamalarının en sık nedeni olup birçok parametrenin yanında kötü bir gebelik prognozuna işaret ettiği bilinmektedir (4). Fakat *in vitro* fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle gebe kalanlarda yapılan çalışmalarda subkoryonik hematoma bebek doğum ağırlığı dışında herhangi bir olumsuz gebelik sonucuyla ilişkisi bulunamamıştır (5).

Antikardiolipin antikorları fosfolipid asit türevlerinden bir lipid olan kardiolipine karşı oluşan anti-fosfolipid tabiatında IgM ve IgG sınıfı immünoglobulinlerdir (6). Bu antikorlardan herhangi birinin mevcudiyetinin spontan abortus, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, preterm doğum, arteriyel ve venöz tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir (7).

Bu çalışmada subkoryonik hematoma olan abortus imminensli olgularda antikardiolipin antikor pozitifliğinin gebelik sonuçları üzerine olan olası etkisini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmamız olgu kontrollü bir araştırma olarak planlandı. Araştırmamıza 2002-2003 yılları arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne düşük tehdidi nedeniyle yüksek riskli gebelik bölümüne yatırılarak takip edilen subkoryonik hematoma olan 41 gebe kadın ve subkoryonik hematoma olmayan 29 gebe kadın (kontrol grubu) olmak üzere toplam 70 olgu dahil edilmiştir.

Çalışma grubu; vaginal kanaması, ultrasonografik olarak fetal kalp aktivitesi pozitif ve subkoryonik hemoraji bulgusu olan olgulardan oluşturuldu. Kontrol grubu ise, abortus imminens olgularında, vaginal kanamanın ve ultrasonografik olarak intrauterin tek canlı gebeliğin olduğu servikal dilatasyonun olmadığı hastalardan oluşturuldu. Ancak kontrol grubundaki hastalarda sonografik olarak subkoryonik ya da retroplasental hemoraji mevcut değildi.

Bütün hastalara vaginal kanama şikayetini takip eden ilk 24 saat içerisinde ultrasonografik inceleme yapıldı. Dışlama kriterleri olarak aşağıdaki kriterler kullanıldı; kronik ve sistemik hastalığı olan (diabetes mellitus, hipertansiyon vb), çoğul gebelikler, takiplerinde fetal anomali tespit edilenler ve adneksial patoloji saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan tüm hastaların gestasyonel yaşları, baş popo mesafesi (CRL) ve biparietal çapı (BPD) ölçümleri ile belirlendi. Ultrasonografik incelemeler yüksek riskli gebelik bölümünde General Electric Proseries® 2000 (Japonya) ve antenatal polikliniğindeki Aloka® SSD-1000 (Güney Kore) marka cihazlar kullanılarak yapıldı.

Otuz yedi gebelik haftasını tamamlamadan sonuçlanan gebelikler erken doğum, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentil altında olanlar intrauterin gelişme geriliği (IUGR), 37. haftadan önce amnion membranı rüptürü olanlar erken membran rüptürü (PROM) olarak isimlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların önkolvenlerinden 10 mL venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri soğuk zincire uyularak, santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Serumları ayrıştırıldı, hastaların antikardiolipin IgM ve IgG düzeylerini ölçmek için -20 °C'de saklandı. Antikardiolipin IgM ve IgG TRINITY enzyme immünoassay (Amerika Birleşik Devletleri) kitleri ile tam otomatik mikro elisa cihazı ile ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı. ELISA yöntemi kullanılarak çalışılan; Antikardiolipin IgM <1,1 MPLU/mL negatif; >1,1 MPLU/mL pozitif; Antikardiolipin IgG: <1,1 MPLU/mL negatif; >1,1 MPLU/mL pozitif olarak kabul edildi. 3.09.2002/3 sayı ve tarihli Zekai Tahir Burak Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurul onayı ile yapılmıştır.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 10,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizler için kategorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin analizinde ise t-testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. P değerinin anlamlılık sınırı <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

İki grup arasındaki demografik karşılaştırma Tablo 1' de verilmiştir. Çalışma grubumuzda (subkoryonik hematoma saptanan) 41, kontrol grubunda ise (subkoryonik hematoma olmayan) abortus imminensli 29 hasta mevcuttu. Üç hasta (2 hasta kontrol grubundan bir hasta subkoryonik

hematom grubundan) anomali ve verilerine ulaşılamaması gibi nedenlerden dolayı araştırmadan çıkarıldı. İki grup arasında yaş ortalaması, gravite ve parite sayısı, kanama miktarı ve kanama süresi açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Antikardiyolipin antikor normal olan 40 hastadan 26'sı term sağlıklı gebelikle sonuçlanırken 14'si (%41,4) komplikasyonlu gebelikle sonuçlandı. Antikardiyolipin antikor pozitif olan 25 hastadan 10'u (%40) term gebelikle sonuçlanırken 15'i (%60) komplikasyonlu gebelikle sonuçlandı (Tablo 3). Her iki grup arasında komplikasyonlu gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,036). Hastalar antikardiyolipin pozitifliğine göre gruplandırıldığında ise antikardiyolipin antikorları pozitif olan kadınlarda doğum komplikasyonları istatistiksel olarak anlamlı daha sık görülmüştür (p=0,031) (Tablo 2, 3).

TARTIŞMA

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş, yıl	26,59±3,45	25,74±4,61	0,800
Gravida, ortanca (min-maks)	3 (1-8)	4 (1-6)	0,469
Parite, ortanca (min-maks)	2 (0-3)	2 (0-2)	0,392
Abortus imminens öyküsü	2 (%4,9)	3 (%11,1)	0,395
Abor imm gec öyküsü	2 (%4,9)	3 (%11,1)	0,379
1 kere abortus incip. öyküsü	15 (%36,6)	7 (%25,9)	0,433
En az 2 abortus incip. öyküsü	5 (%12,2)	3 (%11,1)	1
Elektif terminasyon öyküsü	5 (%12,2)	5 (%18,5)	0,502
Preterm gebelik öyküsü	7 (%17,1)	4 (%14,8)	1
Perinatal ölüm öyküsü	3 (%7,3)	2 (%7,4)	1
Sigara öyküsü	10 (%24,4)	2 (%7,4)	1
Kanama süresi	1-15 gün (5,6±3,67)	1-21 gün (5,2±4,51)	0,146
Kanama Miktarı	1-19 ped (1,7±0,99)	1-19 ped (3,1±4,34)	0,465

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarında antikardiyolipin antikor pozitif olan hastaların sonuçları

		Abortus	Term	Preterm	IU ex	IUGR	Toplam
Çalışma grubu	lg G + lg M	2	3	1	1	1	8
	Sadece lg G	1					1
	Sadece lg M	1	3	2			6
	Toplam	4	6	3	1	1	15
Kontrol grubu	lg G + lg M	1	2				3
	Sadece lg G		2	2		1	4
	Sadece lg M	1	1	1		1	5
	Toplam	2	5	3		2	12

Abortus imminens tanılı olgularda subkoryonik hematumlu hastalarda antikardiyolipin antikor pozitifliği ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda antikardiyolipin antikorlarının pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Ayrıca antikardiyolipin antikor pozitifliği olan hastalarda kötü obstetrik sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır.

Subkoryonik hematoma fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır (8). Yapılan birçok çalışma subkoryonik hematumlu hastaların kötü gebelik (abortus erken doğum intrauterin gelişme geriliği gibi) sonuçlarıyla beraber bulunduğunu göstermiştir (8-10). Baxi ve Pearlstone

Tablo 3: Antikardiyolipin antikorları negatif olan hastaların sonuçları

	Abortus	Term	Preterm	IU ex	IUGR	Toplam
Çalışma	3	16	6	1		26
Kontrol	2	8	4		1	15
Toplam	5	24	10	1	1	41

(11) çalışmasında 5 subkoryonik hematoma olgusunun otoantikörlerle ilişkisine bakılmıştır. Çalışma geç birinci trimester ve erken ikinci trimesterde kanaması olan hastalardan oluşmuştur. Hastalardan üçünün daha önce bir veya daha fazla spontan abortusu vardır. Bütün hastaların tedavi edilmeden önceki ultrasonografilerinde subkoryonik hematoma belirlenmiştir. Bu hastalarda antikardiolipin antikörde çalışılmıştır. Bu çalışmada etiyolojik faktörler arasında otoantikörlerin pozitifliğinde önemli olacağı belirtilmiştir. Bu otoantikörler platelet agregasyonuna eğilimini artırıp trombozise ve/veya vaskülitte neden olup subkoryonik hematoma olasılığını artırmaktadır. Ayrıca bu çalışmada, Baxi ve Pearlstone (11) ultrasonografide subkoryonik hematoma tespit edilen hastalarda obstetrik hikayeye bakmaksızın otoantikörlerin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu hastalarda eğer kötü obstetrik hikaye öyküsü ve persistan subkoryonik hematoma varsa düşük doz aspirin veya kortikosteroid ile agresif biçimde tedavisini önermektedir (11). Bizde araştırmamızda antikardiolipin antikörlerini subkoryonik hematoma grubunda daha yüksek olarak saptamıştır.

Antikardiolipin antikör prevalansı genç ve sağlıklı bireylerde %1-5'tir (12). Prevalans diğer antikörlerde olduğu gibi yaş ve var olan çeşitli kronik hastalıklarda artar. Örneğin SLE'li hastalarda antikardiolipin antikör prevalansı %12-30'a yükselir (13). Diğer taraftan, düşük titrede antikardiolipin antikör saptanan gebelerin bir çoğunda normal gebelik sonuçları bildirilmiştir (14).

Yapılan araştırmalarda antifosfolipidantikörlerinin pozitifliği obstetrik komplikasyonların artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15-17). Antifosfolipid antikör sendromu obstetrik fetal ölüm ve rekurren abortuslara neden olmaktadır (18). Branch ve ark. (19) antikardiolipin IgG fraksiyonunun enjekte edildiği farelerde abortus oranının arttığını saptamışlardır. Antikörlerin IgG fraksiyonlarının plasentadan geçebilmesi nedeniyle patojenik etkiden bu fraksiyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir (19). Lockwood ve ark. (18) yaptıkları çalışmada ise yüksek titrede antikardiolipin IgG antikör reaktivitesinin geç birinci trimester, 2. ve 3.trimester fetal kayıplarda, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Günümüzde tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda antikardiolipin antikör pozitifliği yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (20-22). Genel obstetrik popülasyonda antikardiolipin antikör pozitiflik oranı %1-2 arasındadır. (Kötü obstetrik hikayesi olanlarda ise bu oran yaklaşık olarak %40'tır (22,23). Bizde

araştırmamızda literatüre benzer olarak, antikardiolipin antikörü pozitif olan hastalarda obstetrik komplikasyonları daha sık olarak bulduk.

Antikardiolipin antikör prevalansı için 1449 sağlıklı gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada antikardiolipin IgG prevalansını % 1,79, antikardiolipin IgM prevalansını %4,3 olarak belirlemişlerdir. Bu bulgular temel alındığında antikardiolipin antikör testinin sağlıklı gebe kadınlarda tarama testi olarak kullanılmayacağı ortaya çıkmaktadır (24). Bizim çalışmamızda antikardiolipin antikör IgG ve antikardiolipin antikör IgM >1,1 MPLU/mL pozitif olarak alındığında abortus imminensli hasta grubunda antikardiolipin antikör IgG pozitifliği %29,6, antikardiolipin antikör IgM %25,9 olarak bulduk.

Ancak diğer taraftan düşük konsantrasyondaki anti-fosfolipid antikör pozitifliği ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Haddow ve ark. (25) yaptıkları çalışmada düşük konsantrasyonda antikardiolipin antikör reaktivitesi ile 16. gebelik haftasından sonra olan gebelik kayıpları arasında bir korelasyon bulamamışlardır. İnfante ve ark. (26) antifosfolipid antikörleri açısından 331 spontan abortusu veya ölü doğumu olan gebe ile 993 unkomplike gebeliği incelemişler; çalışma olgularında lupus antikoagülan prevalansını %5,1 antikardiolipin antikör prevalansını %1,2, kontrol grubunda ise sırasıyla %3,8 ve %1,5 bulmuşlardır. Buna göre spontan abortus, fetal ölüm açısından komplike gebeliklerle antifosfolipid antikör prevalansı unkomplike gebeliklerden daha fazla olmadığını öne sürmüşlerdir (26).Ancak bu çalışma düşük konsantrasyonda kabul edilen antikardiolipin antikör pozitifliği açısından eleştirilmiştir (27).

Antikardiolipin antikör IgG pozitifliği olan subkoryonik hematoma 9 hastadan 6'sında (%66,6) obstetrik komplikasyon gözlenirken antikardiolipin antikör IgG pozitifliği olan 8 abortus imminensli hastanın 4'ünde (%50) obstetrik komplikasyon bulundu. Antikardiolipin antikör IgM pozitifliği olan 14 subkoryonik hematoma hastadan 8'inde (%57,1) obstetrik komplikasyon gözlenirken antikardiolipin antikör IgM pozitifliği olan 7 abortus imminensli hastadan 4'ünde (%57,1) obstetrik komplikasyon gözlenmiştir.

Antikardiolipin antikör IgG pozitifliği subkoryonik hematoma grupta abortus imminensli gruptan daha fazla obstetrik komplikasyona neden olduğunu söylemek mümkün olsa da daha fazla hasta sayısının ve bunların unkomplike gebeliklerle karşılaştırılması da bize ek bilgiler verecektir.

SONUÇ

Sonuç olarak; araştırmamızda antikardiyolipin antikor pozitifliği subkoryonik hematumlu hasta grubunda subkoryonik hematomu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca antikardiyolipin antikor pozitif olan hastalarda kötü obstretrik sonuçların daha yüksek olduğu görüldü.

Etik

Etik Kurul Onayı: 3.09.2002/3 sayılı ve tarihli Zekai Tahir Burak Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurul onayı ile yapılmıştır.

Hasta Onayı: Araştırmaya dahil edilen bireylerden araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.A., M.A., Konsept: Y.A., M.A., B.G., Dizayn: Y.A., M.A., B.G., Y.K., İ.U., Y.K.A., Veri Toplama veya İşleme: Y.A., M.A., B.G., Y.K.A., Analiz veya Yorumlama: Y.A., M.A., B.G., Y.K., İ.U., Y.K.A., Literatür Arama: Y.A., M.A., B.G., Y.K., İ.U., Y.K.A., Yazan: Y.A., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:76-83.
- Liu Y, Liu Y, Zhang S, Chen H, Liu M, Zhang J. Etiology of spontaneous abortion before and after the demonstration of embryonic cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129:128-32.
- Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med* 2011;29:463-9.
- Heller HT, Asch EA, Durfee SM, Goldenson RP, Peters HE, Ginsburg ES, et al. Subchorionic Hematoma: Correlation of Grading Techniques With First-Trimester Pregnancy Outcome. *J Ultrasound Med* 2018;37:1725-32.
- Zhou J, Wu M, Wang B, Hou X, Wang J, Chen H, et al. The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:406-10.
- Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome: "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol* 2018;1-24.
- Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, Lissalde-Lavigne G, Mercier E, Balducci JP, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications. *Thromb Res* 2017;151 Suppl 1:S34-S7.
- Heller HT, Asch EA, Durfee SM, Goldenson RP, Peters HE, Ginsburg ES, et al. Subchorionic Hematoma: Correlation of Grading Techniques With First-Trimester Pregnancy Outcome. *J Ultrasound Med* 2018;37:1725-32.
- Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:e111676.
- Zhonghua Yi Xue Za Zhi. [Effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome: a meta analysis]. 2016;96:1383-5.
- Baxi L, Pearlstone M. Subchorionic hematoma and the presence of autoantibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1423-4.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
- Harris E, Spinnato J. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272-7.
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:525.e1-525.e12.
- Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, de Larrañaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus* 2017;26:983-8.
- Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, Lissalde-Lavigne G, Mercier E, Balducci JP, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications. *Thromb Res* 2017;151 Suppl 1:S34-S7.
- Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:432-41.
- Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, Creighton KA, Abbott TM, Hammond EH, et al. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB/c mice :A model for autoimmune loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:210-6.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103.
- Shi H, Zheng H, Yin YF, Hu QY, Teng JL, Sun Y, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:614-24.
- Chong X.L., Murphy A. Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1493.

23. Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, Sell AM, Lonardoni MVC, Demarchi IG, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2017;123:78-87.
24. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspect of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. Gynecol* 1987;70:645-56.
25. Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson D, Palomaki GE, Pulkkinen AJ, Knight GJ. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibodies measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1991;165:1308-12.
26. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and fetal loss. *N Engl J Med* 1991;325:1063-6.
27. Lockshin MD, Sammaritano LR. Antiphospholipid antibodies and fetal loss (letters). *N Engl J Med* 1992;326:951-2; author reply 953-4.