



Obstetric Antiphospholipid Syndrome: Etiologi Keguguran Berulang yang Sulit Dikenali

Jonathan Kevin Djuanda

Dokter PTT Puskesmas Waigete, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

ABSTRAK

Keguguran atau abortus merupakan masalah yang dialami ibu hamil trimester pertama. Penyebabnya bervariasi dari kelainan kromosom hingga penyakit kronis ibu hamil. *Obstetric antiphospholipid syndrome* (OAS) merupakan penyakit autoimun yang dapat muncul dalam kehamilan, menyebabkan keguguran berulang sehingga menimbulkan beban medis, sosial, dan finansial yang besar. Pada kasus OAS murni tidak ada gejala lain; oleh karena itu, penting untuk dikenali.

Kata kunci: Abortus, autoimun, sindrom antifosfolipid dalam kehamilan

ABSTRACT

Miscarriage or abortion is a complication in the first trimester pregnancy. The causes vary from chromosomal abnormalities to chronic diseases of pregnant women. *Obstetric antiphospholipid syndrome* (OAS) is an autoimmune disease that can happen in pregnancy, causing recurrent miscarriages resulting medical, social, and financial burdens. A pure OAS yields no other sign and symptoms aside from pregnancy complications such as recurrent miscarriage; it's important to be recognized and managed. **Jonathan Kevin Djuanda. Obstetric Antiphospholipid Syndrome: An Easily Missed Etiology of Recurrent Pregnancy Loss**

Keywords: Autoimmune, miscarriage, obstetric antiphospholipid syndrome

PENDAHULUAN

Antiphospholipid syndrome (APS) merupakan penyakit autoimun yang dapat bermanifestasi dengan gejala trombotik pembuluh darah atau bisa juga berdiri sendiri, memunculkan gejalanya saat kehamilan, sehingga disebut *obstetric antiphospholipid syndrome* (OAS).¹ APS disebabkan karena adanya *antiphospholipid antibodies* (aPL) yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan memicu trombotik.¹ Tulisan ini akan membahas peran OAS dalam menyebabkan abortus atau keguguran berulang (*recurrent pregnancy loss* atau RPL) yang sering tidak dapat dijelaskan. OAS merujuk pada APS yang hanya bermanifestasi saat penderita hamil; di luar kehamilan, pasien tidak memiliki gejala trombotik apapun; akibatnya OAS mudah dilupakan perannya sebagai penyebab penting RPL.

PATOFISIOLOGI OAS DAN DAMPAKNYA PADA KEHAMILAN

APS dan OAS merupakan penyakit tromboembolik, tatalaksana jangka panjangnya adalah menggunakan

antikoagulan antagonis vitamin K, seperti warfarin; akan tetapi pilihan terapi ini terbatas pada ibu hamil karena efek teratogeniknya.¹ Mayoritas wanita dengan komplikasi kehamilan akibat APS (OAS) tidak memiliki trombotik dan gejala lain sindrom APS saat datang ke rumah sakit, dan sangat sedikit yang kemudian progresif menjadi *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE),^{2,3} akan tetapi kelompok studi observasional *Nimes Obstetrician and Hematologist Antiphospholipid Syndrome* (NOH-APS) melaporkan bahwa angka kejadian *deep vein thrombosis*, emboli paru, dan kelainan serebrovaskuler lebih tinggi pada pasien OAS murni, dibandingkan pasien APS yang sudah bermanifestasi sebelum kehamilan.⁴

Beberapa jenis aPL dapat ditemukan pada pasien APS dan OAS, yaitu *lupus anticoagulant* (LA), *anticardiolipin* (aCL) dan *anti- β_2 glycoprotein-1* (anti- β_2 GPI).^{1,3} LA sering ditemukan pada kondisi trombotik, infark dan nekrosis plasenta luas, yang akan berakhir dengan keguguran. Hal ini disebabkan oleh trombotik pada sirkulasi maternoplasenta,

diduga akibat kerusakan *trophoblastic annexin A5*.³ Annexin A5 dibutuhkan untuk mempertahankan integritas plasenta pada tikus putih, dan memiliki peran melindungi sel sinsitiotrofoblas terhadap proses trombotik.⁵

Selain itu, dalam proses diferensiasi menjadi sinsitiotrofoblas, trofoblas akan mengekspresikan fosfolipid anionik yang dapat mengikat β_2 GPI. Akibatnya, aPL akan mengenali komponen β_2 GPI dan menganggap komponen yang diekspresikan plasenta ini sebagai antigen, dan akan mengikat dirinya dengan β_2 GPI tersebut.³ Hal ini akan mengganggu beberapa fungsi trofoblas, yang berakhir dengan proses plasentasi yang cacat. Bila bayi dapat bertahan, umumnya dengan *intrauterine growth restriction* (IUGR).^{3,6} Selain itu, pembentukan kompleks β_2 GPI/anti- β_2 GPI dapat mengaktifkan sistem komplemen yang akan menyebabkan inflamasi lokal.¹

Aktivasi komplemen merupakan hal penting, karena dianggap memiliki peranan penting dalam terjadinya RPL.^{3,6} Dalam proses

Alamat Korespondensi email: kevin.djuanda@gmail.com

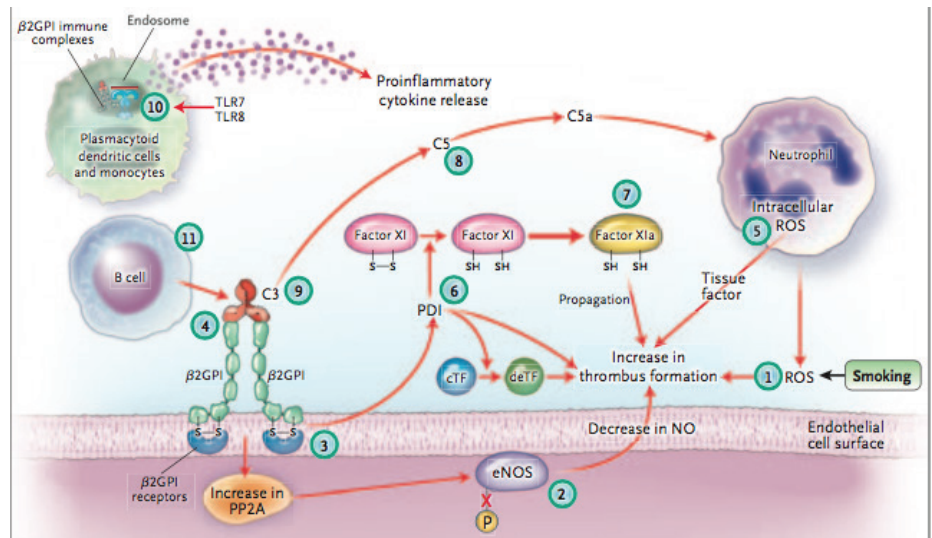


kehamilan, dibutuhkan inhibisi proses komplemen dalam taraf tertentu; dalam kondisi OAS, diduga aPL yang terikat trofoblas akan mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik, menyebabkan cedera plasenta, berujung pada restriksi pertumbuhan janin, atau lebih jauh lagi, RPL.¹ Terapi utama OAS adalah heparin, yang dapat mencegah komplikasi obstetrik akibat aPL, bukan karena komponen anti-trombotiknya, melainkan karena kapasitasnya untuk menekan aktivasi komplemen dengan cara menghambat terikatnya β_2 GPI dengan PL dan dengan demikian mencegah penumpukan anti- β_2 GPI di jaringan, sehingga aktivasi komplemen dapat ditekan.⁷ Perlu diingat bahwa OAS dan APS diduga memiliki patogenesis berbeda, yang diduga karena adanya perbedaan fenotipe aPL di masing – masing kondisi.¹

Stres oksidatif juga berperan penting dalam perubahan struktur dan fungsi dari β_2 GPI.³ Stres oksidatif akan mengoksidasi β_2 GPI, meningkatkan jumlahnya, yang akibatnya akan menyebabkan inflamasi lebih hebat.³ Selain itu, pada pasien APS dan OAS didapati kadar *free-thiol form* β_2 GPI juga menurun, padahal komponen ini berperan menekan stres oksidatif.^{3,4}

Pemicu proses trombosis

Trombosis pada OAS dijelaskan dengan menggunakan “two-hit model”.³ *First hit*-nya adalah cedera dan kerusakan endotel, sedangkan *second hit*-nya adalah



Gambar 1. Pembentukan trombus dan intervensi yang dapat dilakukan³

pembentukan trombus. Penelitian pada tikus menyebutkan trombus tidak terbentuk selama tidak ada kerusakan pembuluh darah.³

Pada gambar dapat dilihat bahwa reseptor β_2 GPI akan diikat oleh anti- β_2 GPI, menyebabkan dimerisasi, dan akan mengaktifkan sel tersebut, menyebabkan reaksi inflamasi lokal dan kerusakan jaringan; Nomor – nomor di atas menunjukkan titik yang dapat diintervensi: (1) *N-acetylcysteine* (NAC), (2) Statin dan molekul lain yang meningkatkan aktivitas dari *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), (3) A1-1 dimer dari apolipoprotein E reseptor 2, (4) domain sintetik β_2 GPI atau NAC, (5) koenzim Q_{10} , (6)

inhibitor protein disulfide isomerase (PDI), (7) *inhibitor* faktor XIa, (8) *inhibitor* komplemen 5 (C5), (9) *inhibitor* komplemen 3 (C3), (10) *inhibitor* toll-like receptor 7 (TLR7), dan (11) *inhibitor* B-cell activating factor [C5a : fragmen komplemen 5a, cTF : *cryptic tissue factor*, deTF *de-encrypted Tissue Factor*, NO: *Nitric Oxide*, P : *Phosphorylation*, PP2A: *Protein Phosphatase 2A*, ROS: *Reactive Oxygen Species*, dan TLR8: *Toll-like Receptor* 8]

Mengacu pada gambar 1, ada beberapa komponen biomolekuler yang menyebabkan kerusakan pada pasien APS dan OAS; pemahaman atas pemicu dan proses akan menentukan intervensi terapi (Tabel 1).

Tabel 1. Patogenesis biomolekuler dan intervensi pada pasien APS dan OAS³

Patogenesis	Temuan Biomarker	Target Terapi
Peningkatan stres oksidatif	Kadar β_2 GPI yang mengalami oksidasi ditemukan meningkat pada pasien APS dan OAS, dengan sel monosit pasien APS dan OAS juga menunjukkan adanya ROS intraseluler.	<ul style="list-style-type: none"> ■ NAC untuk mencegah trombosis akibat ROS ■ Koenzim Q_{10} yang menghambat pembentukan ROS
Gangguan fungsi eNOS	Pasien APS memiliki gangguan relaksasi endotel yang dimediasi oleh <i>nitric oxide</i> .	<ul style="list-style-type: none"> ■ Statin untuk meningkatkan kinerja eNOS
Aktivasi reseptor oleh antibodi anti- β_2 GPI	Pasien APS dan OAS memiliki kadar anti- β_2 GPI dengan aktivitas LA lebih tinggi.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Analog A1 reseptor ApoE untuk menghambat kerja dan dampak anti- β_2GPI ■ NAC yang menghambat trombosis
Peningkatan ekspresi dan aktivasi dari <i>tissue factor</i>	Pada pasien APS didapati peningkatan ekspresi <i>tissue factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Inhibitor</i> PDI untuk mengurangi trombosis ■ Statin didapati dapat menekan trombosis
Peningkatan <i>free thiol form</i> dari faktor XI	Pada pasien APS dan OAS didapati peningkatan bentuk <i>free thiol form</i> dari faktor XI.	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Inhibitor</i> PDI dan faktor XI untuk menekan pembentukan trombus
Gangguan pada Annexin A5	Penurunan fungsi annexin A5 yang berperan sebagai pelindung berkorelasi langsung dengan derajat keparahan APS	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Hydroxychloroquine</i> (HCQ) dapat menghambat kerusakan annexin A5 oleh anti- β_2GPI dan menghambat trombosis
Aktivasi komplemen C3 dan C5 akibat kompleks antibodi – antigen	Aktivasi komplemen yang berlebihan ditemukan pada plasenta pasien OAS.	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Inhibitor</i> C5 seperti eculizumab dapat menekan gejala APS yang berat.
Peningkatan ekspresi TLR7 dan TLR8 dan sensitisasi terhadap agonis TLR7 dan TLR 8	aPL akan meningkatkan jumlah TLR7 dan TLR8 serta mensensitisasi mereka terhadap agonis TLR7 dan TLR8.	<ul style="list-style-type: none"> ■ HCQ dapat menekan aktivasi TLR7
<i>B-cell Activating Factor</i> (BAFF)		<i>Inhibitor</i> BAFF seperti belimumab dinilai protektif terhadap trombosis

*Perlu diingat bahwa tidak semua pilihan terapi intervensi di atas dapat digunakan pada ibu hamil dengan OAS karena keamanannya dan kurangnya data pendukung.



Tabel 2. *The International Consensus Criteria (revised Sapporo)* untuk diagnosis OAS^{1,4}

Clinical criteria	Laboratory criteria
<ol style="list-style-type: none"> One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation One or more pre-term births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: <ul style="list-style-type: none"> ■ (i) edamsia or severe pre-eclampsia or ■ (ii) recognised features of placental insufficiency Three or more unexplained consecutive spontaneous miscarriages before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded 	<ol style="list-style-type: none"> LA present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart aCL of immunoglobulin (Ig)G and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titre (i.e. >40GPL units or MPL units, or > the 99th centile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart aβ2GPI of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in litre >the 99th centile), present on two or more occasions at least 12 weeks apart

OAPS is diagnosed if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met

OAPS: Obstetric antiphospholipid syndrome; LA: lupus anticoagulants; aCL: anticardiolipin antibodies; aβ2GPI: antiβ2g lycoprotei n-I antibodies.

DAMPAK OAS TERHADAP KEHAMILAN

Kematian janin

Titer IgG aCL tinggi dan risiko kematian janin berkorelasi positif, terutama jika ada riwayat kematian janin di kehamilan sebelumnya. Kadar aPL tinggi pada pasien OAS dapat menyebabkan kematian janin pada berbagai tahapan kehamilan.^{3,6} *Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN)* melaporkan bahwa peningkatan titer aCL dan anti- β₂GPI akan meningkatkan risiko kematian janin antara tiga hingga lima kali lipat.⁶

Keguguran berulang

Recurrent pregnancy loss (RPL) umumnya akan terjadi pada pasien OAS yang diagnosis nya belum ditegakkan. Kerusakan plasenta karena trombosis yang ekstensif akan menyebabkan kematian janin, dan bila terjadi pada kehamilan muda, akan terjadi abortus.¹ Umumnya keguguran pada pasien OAS akan terjadi pada usia kehamilan di bawah 13 minggu,⁶ prevalensi dan risiko RPL pada pasien OAS masih diperdebatkan. Penggunaan titer *biomarker* sebagai prediktor juga memberikan hasil yang bervariasi. Dilaporkan bahwa hanya 7% hingga 25% RPL pada pasien OAS yang diakibatkan oleh adanya aPL.⁶

Pre-eklampsia dan insufisiensi plasenta

Trombosis yang terjadi pada plasenta akan mengganggu proses plasentasi,

mengganggu proses implantasi plasenta, dan akan meningkatkan risiko pre-eklampsia. Pre-eklampsia merupakan manifestasi maternal yang paling sering pada kasus OAS,^{1,3} muncul hingga pada 50% ibu hamil dengan OAS.⁶ Pre-eklampsia pada pasien OAS umumnya akan muncul lebih awal (pada usia kehamilan kurang dari 34 minggu) dengan lebih sering pre-eklampsia berat (50% kasus).⁶ Insufisiensi plasenta terjadi akibat plasentasi abnormal, menyebabkan gangguan pertumbuhan bayi (IUGR).

KRITERIA DIAGNOSIS

Kriteria diagnosis OAS disusun secara internasional, disebut *revised Sapporo criteria*¹ (**Tabel 2**).

Faktor risiko OAS yang paling sering ditemui adalah kelainan genetik, penyebab lain adalah kelainan anatomis atau hormonal, serta APS yang memang sudah bermanifestasi sebelum kehamilan; umumnya 50% kasus tidak diketahui penyebabnya.³

Beberapa kondisi yang tidak termasuk kriteria Sapporo, dikemukakan oleh *The British Committee for Standards in Haematology (BCSH)*: ditemukan titer aCL dan anti- β₂GPI positif rendah, dan/ atau kriteria klinis khusus seperti dua keguguran yang tidak dapat dijelaskan, tiga keguguran tidak berurutan,

pre-eklampsia di usia kehamilan akhir, abrupsi plasenta, kelahiran prematur, serta dua atau lebih kegagalan fertilisasi in-vitro yang tidak dapat dijelaskan.¹ Hal – hal yang tidak tercantum dalam kriteria Sapporo ini kemudian disatukan menjadi kelompok khusus, yaitu kategori *non-criteria* OAS (**Tabel 3**). Kedua tabel ini digunakan untuk mendiagnosis OAS, serta mendorong tinjauan ulang apakah tatalaksana OAS yang masuk kriteria Sapporo dapat diaplikasikan pada pasien non-kriteria; hingga saat ini tatalaksana keduanya masih disamakan.

TATALAKSANA OAS

Pada pasien OAS, beberapa pilihan terapi dapat memperbaiki hasil keluaran persalinan. Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah aspirin dan *low-molecular weight* heparin (LMWH).¹ Pemberian heparin didasarkan dengan pemahaman bahwa mekanisme utama penyebab RPL dan kematian janin adalah proses trombosis dan inflamasi akibat adanya aPL.¹ Aspirin memperbaiki *outcome* kehamilan dengan menurunkan kadar tromboksan A2 dan prostaglandin I2, kedua molekul ini berkaitan dengan proses trombosis dan terjadinya pre-eklampsia.^{1,8} Heparin juga memiliki efek anti-inflamasi, dengan cara mencegah aktivasi komplemen, sehingga dinilai dapat mengurangi kerusakan plasenta.⁸ LMWH dapat mencegah proses *binding* aPL terhadap sel trofoblas, sehingga bila diberikan dini, dapat memperbaiki proses plasentasi dan diferensiasi; LMWH mencegah proses *binding* anti-β₂GPI dengan β₂GPI, yang kemudian akan mengurangi jumlah anti- β₂GPI di jaringan, sehingga heparin dapat mencegah efek patogen aPL tidak hanya pada sisi fetal plasenta, tapi juga sisi maternal.^{3,5}

Outcome kehamilan dengan OAS berkisar 75 – 80% selama diberikan penanganan yang

Tabel 3. Gejala klinis dan laboratorium pada *non-criteria* OAS¹

CLINICAL CRITERIA	LABORATORY CRITERIA
<ol style="list-style-type: none"> Two unexplained miscarriages Three non-consecutive miscarriages Latepre-eclampsia Placental abruption, late premature birth, Two or more unexplained <i>in vitro fertilisation</i> failures 	<ol style="list-style-type: none"> Low positive aCL or aβ2GPI present between the 95th and 99th centiles Presence of intermittent aPL in women with classical clinical manifestations of obstetric APS

A diagnosis of non-criteria obstetric APS is considered to be present if the patient has: a) a combination of non-criteria clinical manifestations with international consensus laboratory criteria; or b) international consensus clinical criteria with a non-criteria laboratory manifestation.

aCL: anticardiolipin antibodies; aβ2GPI: antiβ2glycoprotein-I antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; OAPS; obstetric antiphospholipid syndrome



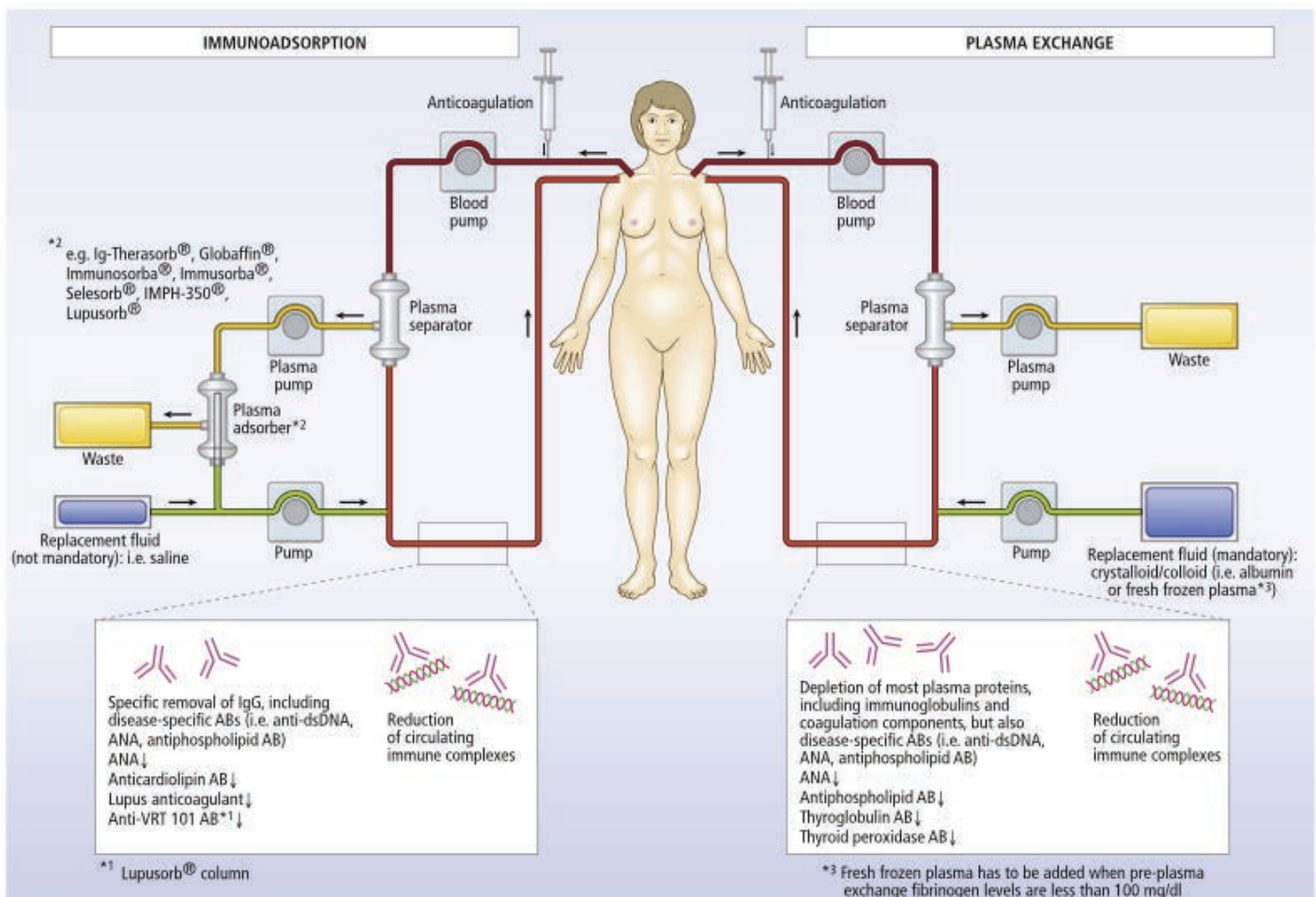
baik; setidaknya 22% wanita dengan OAS tidak berespons baik terhadap pengobatan standar, sehingga akan tetap mengalami RPL dan komplikasi.^{5,7}

Terapi lain yang saat ini dinilai dapat memberikan dampak positif adalah **hydroxychloroquine (HCQ)**, yang dapat menarget titik – titik tertentu dalam OAS yang tidak diintervensi oleh aspirin dan heparin, seperti inhibisi sitokin inflamasi TNF, IL-1, IL-2, dan IL-6, serta menghambat aktivasi TLR, serta menghambat agregasi *platelet*. HCQ juga dapat menghancurkan kompleks β_2 GPI/anti- β_2 GPI dan mengurangi jumlah aPL yang mengikat annexin A5, memungkinkan peningkatan kadar annexin A5 yang dapat mengurangi dampak trombotik terhadap plasenta.⁵ Penelitian mengenai dampak HCQ ini baru dilakukan *in-vitro*, sehingga keamanan dan dampaknya pada janin belum dapat dipastikan.⁵

Statin, selain manfaatnya sebagai anti-kolessterol, memiliki properti antiinflamasi dengan efek langsung terhadap endotel, mencegah pembentukan plak dan pembentukan *thromboxane*, selain itu statin juga menekan ekspresi faktor–faktor jaringan, dengan demikian mengurangi inflamasi.^{3,5} Masalahnya adalah bahwa statin dinilai tidak aman karena berkaitan dengan teratogenitas, gangguan perkembangan sel gonad janin, dan diduga dalam jangka panjang menyebabkan kerusakan neurologis janin, sehingga dikontraindikasikan dalam kehamilan oleh FDA. Saat ini penggunaan statin pada OAS masih kontroversial dan tidak direkomendasikan, tapi mungkin dapat memberikan manfaat pada pasien APS yang tidak hamil.⁵

Pilihan terapi lain adalah **glukokortikoid** atau **kortikosteroid**, akan tetapi masih belum dapat dipastikan manfaatnya.^{7,8} Berbagai studi

memberikan hasil yang bervariasi. Brahman, *et al*, melaporkan bahwa pemberian prednisolon dosis rendah (10 mg) dikombinasi dengan aspirin, mulai saat kehamilan diketahui hingga usia kehamilan 14 minggu, dapat meningkatkan persentase kelahiran hidup secara bermakna.⁹ Pada kasus–kasus OAS yang berat atau tidak responsif dengan obat standar, pemberian *intravenous immunoglobulin (IVIG)* dapat dipertimbangkan,⁸ namun keberhasilan dalam mempertahankan kehamilan tidak sebaik pada kasus yang responsif terhadap pengobatan standar (32% pada pasien OAS berat yang diberi IVIG, 75-80% pada pasien OAS yang responsif dengan terapi standar).⁷ IVIG dinilai tidak lebih superior dibandingkan LMWH dan aspirin, namun dapat dipertimbangkan pada kasus yang tidak responsif.¹⁰ Dendinos, *et al*, melaporkan bahwa pada kelompok yang diberi LMWH dan aspirin dosis rendah, angka kelahiran hidupnya 72,5%, dibandingkan dengan 39,5%



Gambar 2. Cara kerja immunoabsorption dan plasmapheresis¹¹



pada yang diberi IVIG. *Plasmapheresis* dan *immunoabsorption* juga merupakan pilihan terapi pada kasus tidak responsif, dan memiliki manfaat baik pada kasus-kasus autoimun seperti SLE dan OAS. Kronbichler, *et al*, mendapati bahwa *plasmapheresis* merupakan pilihan yang patut dipertimbangkan pada pasien autoimun dalam kehamilan dengan risiko komplikasi tinggi.¹¹ Cara kerja kedua metode ini dapat dilihat pada gambar 2.

Kedua sistem memiliki mekanisme yang mirip dan berperan membuang aPL dan kompleks imun, sehingga dapat menekan proses

inflamasi dan trombosis, serta memperbaiki *outcome* kehamilan.

Saat ini penelitian penggunaan *plasmapheresis* dan *immunoabsorption* pada OAS masih sedikit, umumnya keduanya dilakukan bersama pemberian LMWH dan aspirin atau IVIG. El-Haieg, *et al*, melaporkan angka kelahiran hidup pada terapi kombinasi *plasmapheresis* ini adalah 100%, namun jumlah sampel hanya sedikit (18 pasien) sehingga perlu diteliti lebih lanjut.¹²

SIMPULAN

Penanganan adekuat pasien hamil dengan OAS, dengan LMWH dan aspirin dapat meningkatkan angka kelahiran hidup, walaupun kemunculan komplikasi obstetri lain seperti pre-eklampsia, IUGR, dan prematuritas mungkin tetap menjadi masalah. Pasien OAS murni akan memiliki gejala trombosis lebih ringan dibandingkan pasien APS yang sudah bermanifestasi sejak sebelum hamil. Penelitian lebih lanjut untuk menemukan terapi yang makin efektif masih perlu dilakukan, agar dapat makin meningkatkan angka kelahiran hidup pada pasien OAS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arachchillage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113:13-9
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306 doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753
3. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368 (11):1033-44
4. De Jesus GR, Agmon-Levin N, *et al*. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2014;13:795-813
5. De Jesus GR, Rodrigues G, De Jesus NR, Levy RA. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome : what is the impact of treatment ? *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:403-12
6. Levy RA, Dos Santos FC, De Jesus GR, De Jesus NR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy : diagnostic concepts. *Front Immunol*. 6:205. doi: 10.3389/fimmu.2015.00205
7. D'ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome : a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity Rev* 2014; 13:901-8
8. Ruffatti A, Salvan E, Ross TD, *et al*. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. *Thromb Haemost* 2014; 112:727-735.
9. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011;117:6948-51
10. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:223-5
11. Kronbichler A, Brenzina B, Quintana LF, Jayne DRW. Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome : a systematic review. *Autoimmun Rev* 2015. Available at : <http://dx.doi.org/j.autrev.2015.08.010>.
12. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236-41.