



CrossMark

MINI REVIEW ARTICLE

**KOMPLIKACIJA TRUDNOĆE KAO POSLEDICA
HIPOKSEMIJE UTEROPLACENTNE JEDINICE****COMPLICATION OF PREGNANCY AS SEQUENCE OF
HYPOXEMIA OF UTEROPLACENTAL UNIT**

Stefan Dugalić, Miloš Petronijević

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Klinički centar Srbije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

Correspondence: stef.dugalic@gmail.com**Abstract**

The pregnancy physiologically navigates, sort of speaking, the hematopoietic system in the direction of hypercoagulabile state, which grows stronger throughout the pregnancy and reaches its maximum at the time of the delivery. These changes are considered to be the protection of the pregnant woman during puerperium, but if over-emphasized, they could lead to complications in both mother and the fetus. The main hypothesis of pathophysiology of these problems, during pregnancy, is based on the events of forming the blood vessels between the placenta and the uterus. During the forming of placental circulation, as a result of non-adequate placentation and placental vascular thrombosis, certain secondary reactions may be manifested, such as: placental abruption, hypoxia and hypoxemia of the fetus, which result as fetal growth restriction. These states may be consequences of congenital or acquired thrombophilia. The therapy advised to these women varies, but there are no absolute evidences that it is obligatory. Clinical experience suggests that the use of aspirin, in the state of antiphospholipid syndrome, leads to better results, considering both the mother and the fetus.

Keywords:pregnancy,
complication,
uteroplacental unit,
hypoxemia**Sažetak**

Trudnoća fiziološki indukuje hemostazni sistem u pravcu hiperkoagulabilnog stanja, koje raste kroz trudnoću i dostiže svoj maksimum pri terminu porođaja. Ove promene se smatraju zaštitom u periodu puerperijuma, ali, ako su izraženije, mogu dovesti do komplikacija i kod majke i kod ploda. Osnovna hipoteza koja se postavlja u patogenezi problema tokom trudnoće koji se javljaju kod majke i ploda, počiva na zbivanjima vezanim za formiranje krvnih sudova između uterusa i posteljice. U fazi formiranja placentne vaskularne mreže, kao posledica neadekvatne placentacije i nastajanja placentne vaskularne tromboze, dolazi do sekundarnih reakcija koje se manifestuju: placentnom abrupcijom, hipoksijom i hipoksemijom ploda koji ispoljava restrikciju rasta. Takva stanja mogu da budu posledice urođenih ili stečenih trombofilija. Terapija koja se za sada savetuje pacijentkinjama kreće se od primene antiagregacione terapije (aspirina) u manjim dozama do primene niskomolekularnih heparina (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH), ali nema apsolutnih dokaza da je ova terapija obavezna. Klinička praksa pokazuje da primenom aspirina u stanjima antifosfolipidnog sindroma dolazi do boljih rezultata u odnosu na kondiciju ploda, kao i opšteg stanja majke.

Ključne reči:trudnoća,
komplikacija,
uteroplacentalna jedinica,
hipoksemija

Trudnoća fiziološki indukuje hemostazni sistem u pravcu hiperkoagulabilnog stanja, koje raste kroz trudnoću i dostiže svoj maksimum pri terminu porođaja. Ove promene se smatraju zaštitom u periodu puerperijuma, ali, ako su izraženije, mogu da dovedu do komplikacija i kod majke i kod ploda. Najupadljiviji su porasti faktora VII, VIII, X, von Willebrandovog (*von Willebrand*) faktora, kao i porast fibrinogena. Povećavaju se i protrombinski faktori F1 i F2, kao i antitrombinski kompleks. Uočava se i pad antikoagulantne aktivnosti faktora proteina S i aktivacije otpornosti proteina C (1).

Drugi vid zaštite od iskrvarenja tokom porođaja odvija se smanjenjem fibrinolitičke aktivnosti. Dva osnovna procesa sprovode se kroz aktivirajuće inhibitorne faktore plazminogena. Do danas su poznata dva faktora. Tip 1 aktivatora inhibirajućeg faktora plazminogena (PAI 1) povećava se i do pet puta, dok se tip 2 aktivatora inhibirajućeg faktora plazminogena (PAI 2) povećava i do pet puta, potiče iz posteljice, a najveću aktivnost postiže upravo u toku trećeg trimestra (2).

Ukoliko ove promene prevazilaze one optimume koje smatramo fiziološkim, dolazi do komplikacija trudnoće.

Osnovna hipoteza koja se postavlja u patogenezi problema tokom trudnoće koji se javljaju kod majke i ploda počiva na zbivanjima vezanim za formiranje krvnih sudova između uterusa i posteljice. U fazi formiranja placentne vaskularne mreže, kao posledica neadekvatne placentacije i nastajanja placentne vaskularne tromboze, dolazi do sekundarnih reakcija koje se manifestuju placentnom abrupcijom, hipoksijom i hipoksemijom ploda koji ispoljava restrikciju rasta. Kod ploda se mogu očekivati restrikcije fetalnog rasta i pogoršanje cirkulacije unutar samog ploda, koje nastaje najčešće kao posledica pogoršanja cirkulacije od uterusa preko posteljice do ploda. U patološkim stanjima koagulacije dolazi do tromboza na nivou krvnih sudova uteropacentnog ležišta, ali i tromboza unutar samog pupčanika, pa neretko dolazi do interauterinih smrti ploda. Pojave parcijalne ili kompletne abrupcije posteljice, kao i manifestacije hipertenzije i preeklampsije kod majki u osnovi svojih poremećaja često imaju neki od patoloških stanja vezanih i za postojanje poremećaja u sistemu imunologije ili koagulacije. Takva stanja mogu da budu posledice urođenih ili stečenih trombofilija. Za sada ne postoji apsolutni konsenzus za dijagnostikovanje trombofilija, i ispitivanje se savetuje samo za one osobe gde je postojala dijagnoza dubokih venskih tromboza. Protivnici ovakvog stava striktno podržavaju činjenicu da hiperkoagulabilnost predstavlja deo fiziološke adaptacije organizma na trudnoću (3). Još jedan bitan parametar, praćenje mogućih nivoa proteina C i S, u trudnoći je otežano jer variraju i neretko su vezani i za uticaj nivoa cirkulišućih estrogena.

Jedan od razloga pojave hipertenzije majke u trudnoći jeste i neadekvatna uteroplacentna komunikacija. U jedan od vidova kliničke ekspresije trombofilije spada i pojava nepovoljnih ishoda trudnoće (engl. *adverse pregnancy outcomes*, APO). U okviru APO spadaju: pojava duboke

venske tromboze (DVT), tromboembolizam (VTE), spontani pobačaji prvog trimestra (engl. *first trimester abortion*, FTA), spontani pobačaji drugog trimestra (engl. *mid-trimester abortion*, MTA), intrauterino stradanje ploda (engl. *intrauterine fetal death*, IUFD), preeklampsija (PE), abrupcija placente (engl. *placental abruption*) i restrikcija fetalnog rasta (engl. *fetal growth restriction*, FGR).

U najuobičajenije nasledne forme trombofilija spadaju: poremećaj faktora V – Lajden (*Leiden*) mutacija, mutacija protrombina G20210A - G mutacije (PT mutacija), deficijencija proteina C (PC), deficijencija proteina S (PS) i deficijencija antitrombina 3 (kao jedne od najjačih formi i opasnosti od nastanka tromboza).

U novootkrivene forme urođene trombofilije spadaju: genski polimorfizam gena C677T, metilen-tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR), polimorfizam aktivatora inhibitora plazminogena 1 (PAI 1) i angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE).

Terapija koja se za sada savetuje pacijentkinjama kreće se od primene antiagregacione terapije (aspirin) u manjim dozama, do primene niskomolekularnih heparina (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH), ali nema apsolutnih dokaza da je ova terapija obavezna. Klinička praksa pokazuje da primenom aspirina u stanjima antifosfolipidnog sindroma dolazi do boljih rezultata u odnosu na kondiciju ploda, kao i opšteg stanja majke. Isto tako, primena niskomolekularnog heparina potpomaže placentnu adaptaciju kroz dejstvo ovog medikamenta na antitrombin. Efekat ovih medikamenata ogleda se na nivou angiogeneze u odnosu na antifosfolipidna antitela koja inhibiraju ćelije endometrija i endotel ćelija i dovode do trofoblastne apoptoze i agregacije trombocita (4).

Kako posmatramo efekte naslednih i stečenih trombofilija u odnosu na patofiziološki mehanizam adaptacije organizma majke na trudnoću?

Nasledne trombofilije pripadaju posebnoj grupi rizika. Mutacija gena za MTHFR dovodi do homocistinemije, kao i poremećaja protrombinskog gena. Povećan faktor V Lajden i mutacija FII G20210A spadaju u najčešće stanje urođene trombofilije. Klinička ekspresija komplikacija u takvim stanjima razlikuje se u odnosu na trudnice koje nemaju te poremećaje. Ne treba zaboraviti ni razliku u stepenu problema između homozigotne i heterozigotne mutacije poremećaja MTHFR.

U stečene trombofilije najčešće ubrajamo antifosfolipidni sindrom (AFL). Striktni kriterijumi za postavljanje dijagnoze antifosfolipidnog sindroma su pojava antikardiolipinskih antitela (aCL), sa ili bez pojave lupus antikoagulantna (LA), kao i sa ili bez pojave antibeta 2 glikoproteina i antitela (aB2-GPI). Bitno je da se uoče u dva navrata u vremenskom intervalu od 12 nedelja jer se može desiti da se antitela javljaju i sa infekcijom, kao i usled primene nekih lekova (5).

U odnosu na vremenski period gubitka trudnoće, rade se različite analize u cilju dijagnostike antitela kod žena koje gube trudnoću u ranoj, odnosno kasnijoj fazi trudnoće. Tako se kod nekih autora može naći da je

pojava AFL veća za 10-20% kod žena koje imaju gubitke trudnoća u ranoj fazi, takozvane habitualne pobačaje (6). U odnosu na gubitke u kasnijoj gestaciji, odgovor leži u patološkim vaskularizacijama koje dovode do insuficijencije posteljice i manifestacije preeklampsije, restrikcije fetalnog rasta i prevremenog porođaja, kao i rađanja mrtvog neonatusa. Najodgovorniji za gubitke trudnoće u kasnom drugom trimestru i pojavu venskih tromboembolizama jeste aB2-GPI koji zapravo inhibira trofoblastnu invaziju (7). Velika metaanaliza, sprovedena 2011. godine (8), potvrđuje povezanost antifosfolipidnih antitela i gubitka trudnoće u kasnijoj fazi. Ista studija smatra da nema dovoljno podataka o uticaju aB2-GPI u patološkim stanjima trudnoće. Jednim ispitivanjem je dokazan značaj aneksina A5 (placentni antikoagulantni protein). Dokazano je da je u stanjima kada postoje AFL antitela smanjena količina aneksina na nivou sinciotrofoblastne membrane. Aneksin je antikoagulant koji je postavljen na nivou sinciotrofoblasta. Otklanjanjem ovog antikoagulantnog proteina sa površine trofoblasta stvara se mimikrija prokoagulantnog stanja i koagulacione reakcije (9). U većem broju studija dokazano je da je polimorfizam promotera aneksina A5 gena (ANXA5), lociranog na 4q27, nazvan kao M2 haplotip, povezan sa povećanim rizikom od učestalih habitualnih pobačaja i sa nastankom hipertenzije u trudnoći (10), za razliku od gubitaka ploda u kasnijoj gestaciji. Rane komplikacije trudnoće se uglavnom fokusiraju na postojanje habitualnih pobačaja i koincidenciju postojanja antifosfolipidnog sindroma. Analizirali smo podatke dostupnih studija čiji su rezultati u velikom broju slučajeva kontradiktorni. Postoje, ipak, neke činjenice do kojih se došlo u svim ispitivanjima. Studije koje potvrđuju pojavu habitualnih pobačaja i antifosfolipidnog sindroma pokazuju da je u oko 1-2% slučajeva ranih habitualnih pobačaja razlog postojanje antifosfolipidnog sindroma kao jednog od trombofilnih stanja. Ako se pobačaj dešava sporadično, tj. ne spada u grupu „habitualnih pobačaja“, uzrok je uglavnom postojanje hromozomske aberacije embriona. Sporadični pobačaji se statistički javljaju u 25% parova (11). U pojavi habitualnih pobačaja u kliničkoj praksi nailazimo na češće otkrivanje antifosfolipidnog sindroma (12). Analiziranjem placentnog ležišta i pojavom infarkta placentnog ležišta (13) dokazano je povećano formiranje trombina, a time i potreba za primenom antitrombolitičke terapije, kako bi se obezbedio adekvatan proces placencije (14). Dve studije (15,16) su pokazale da postoje bolji rezultati u ishodima trudnoća koje su tretirane primenom kombinovane antiagregacione i antikoagulantne terapije. Ishod trudnoća je prikazan kao uspešniji u odnosu na grupe pacijentkinja koje su koristile samo aspirin. Jedna od studija Farkarsona (*Farquaharson*) i sar. (17) smatra da je primena aspirina dovoljna. Analizom njihove metodologije mora se istaći zamerka u nedovoljno preciznim grupacijama, tj. u nalaženju niskopozitivnog titra aCL antitela u kasnoj fazi prvog trimestra i pojavi 25% ukrštanja (engl. *crossover*) grupa. Nema preciznih dokaza o primeni nefrakcionisanog heparina (UFH) u poređenju na LMWH, ali imajući u vidu da je primena LMWH

bezbednija, daje joj se prednost. Čak i u ovoj grupi antifosfolipidnog sindroma, gde preovlađuje pojava komplikacija prvog trimestra, mnoge studije su dokazale postojanje komplikacija koje se vezuju i za kasniju gestaciju. Patofiziološki, pojavom promena placentnog ležišta dolazi do češće pojave hipertenzije, restrikcije fetalnog rasta i prevremenog porođaja. U analiziranoj seriji (18) dokazano je da od 150 žena koje su lečene primenom terapija u stanjima antifosfolipidnog sindroma, ipak imamo komplikaciju češće pojave hipertenzije (17%), kao i pojave restrikcije fetalnog rasta (oko 15%) i prevremenog porođaja (preko 24%). Isto tako, pojava antepartalne hemoragije zabeležena je kod 7% pacijenata. S tim u vezi, stanje aneksina M2 haplotipa i trudnoće značajno je veće kod učestalih pobačaja i preeklampsije. Smanjena ekspresija nivoa aneksina M2 na sinciotrofoblastu posteljice nađena je kod žena i u stanjima antifosfolipidnog sindroma, ali i u stanjima preeklampsije. Pojava smanjene ekspresije aneksina A5 dokazana je i kod pojave fetalnog zastoja u rastu. Histološki nalaz ukazuje na povećanu trombozu na površini fetomaternalne jedinice (19). U nekim ispitivanjima su ustanovljeni značajno veći procenat gubitaka trudnoća ako se radi o M2 haplotipu aneksina gena, kao i smanjena aktivnost ANXA5 promotera za 37-42% u odnosu na normalan nivo. To je potvrđeno duplo većom pojavom gubitaka trudnoće (20). Bogdanova i Tišija (*Tiscia*) (21) došli su do sličnih zaključaka. Oni smatraju da je postojanje M2 haplotipa tri puta češće kod gubitka trudnoće, kada se očekuje i češća pojava hipertenzije u trudnoći. Ova studija ipak nije ustanovila da je ova promena povezana sa pojavom intrauterine restrikcije fetalnog rasta. Najveća ispitivana kohortna grupa do sada, koja je obuhvatila preko 500 slučajeva (22), ukazuje da kod porasta M2 alelne frekvencije nalazimo češće habitualne pobačaje u odnosu na komplikacije kasnog drugog trimestra. Ovaj broj raste sa porastom M2 alela, ali i sa pojavom faktora V Lajden i mutacije gena za protrombin, ali ipak nema preciznih dokaza da bi se tako nešto moglo smatrati validnim zaključkom. Do potpuno suprotnog zaključka (23) došlo se u retrospektivnoj kontroli uzoraka, koja je otkrila da M2 haplotip nije povezan za habitualnim pobačajima. Ipak se najveći broj studija slaže da se kod habitualnih pobačaja identičan značaj mora dati i majčinim i očevim alelima (24). Na osnovu navedenog može se zaključiti da je placentni fenomen značajniji od maternalnog fenomena. Nasuprot tome, postoje dokazi koji prednost daju maternalnim faktorima. Tako se kroz ispitivanja Uekija (*Ueki*) i saradnika (25) dokazuje da je u nastanku habitualnih pobačaja preventivno bitan ANXA5 maternalni faktor.

U odnosu na komplikacije drugog trimestra, studije su dale vrlo diskrepantne rezultate. U stanjima visokih poremećaja faktora V Lajden i FII 2210 A (protrombin gen) heterozigota najviše se očekuju komplikacije kasnog drugog trimestra, kao što su restrikcija fetalnog rasta, preeklampsija i parcijalna i kompletna placentna abrupcija. U prospektivnoj metaanalizi kohortne studije Rodžer (*Roger*) i saradnici su pratili nosioce maternalnog faktora V Lajden i gena za protrombin, i zaključili da je gubitak

ploda u takvim stanjima 4,2% , u odnosu na 3,2% gubitka ploda u trudnoćama koje nemaju ovo hematološko opterećenje (26). Nije uočena ni značajna razlika u pojavi male gestacijske dobi (engl. *small gestational age*, SGA), gubitku trudnoće i abrupciji posteljice u odnosu na grupe koje nisu imale hematološke probleme (1,08 vs. 1,27). Treba naglasiti da relativno niska prevalencija pojave mutacije protrombina nije dozvolila formiranje većih grupa za analizu. I pored toga, činjenica da je ova studija dokazala da se rizik duplira ako postoje hematološki poremećaji dovoljno govori sama za sebe. Rizik od očekivanih 3,6% u stanjima defekta faktora V Lajden i gena za protrombin raste do 7,2%. Prospektivnim praćenjem 7343 trudnice i analizom podudaranja poremećaja faktora V Lajden i mutacije gena za protrombin, povezane sa placentnim medijatorima komplikacija, preeklampsijom, restrikcijom fetalnog rasta ispod 10 percentila, gubitkom trudnoće i placentnom abrupcijom, obnovljeni su podaci velike metaanalize. U toj studiji je ustanovljeno da oko 6,9% žena (507 slučajeva) ima mutaciju protrombinskog gena samostalno ili sa faktorom Lajden, a da 11,64% ima poremećaje placentacije. Interesantno je da je sličan procenat od 11,23% slučajeva poremećaja placentacije nađen i u stanjima gde nije bilo hematoloških poremećaja. Ova studija je značajna u meri u kojoj potvrđuje da postoji razlika u ipak povećanim rizicima u odnosu na populaciju koja nema hematološke poremećaje (iznad 1,5). U zaključku studije navodi se da je razlika mala u gubicima ploda, ali da se rizik kod nosilaca faktora Lajden povećava od 1,29 na 3,58% (27). Zaključak studije i dalje ostavlja dilemu u smislu preciznosti i definitivnih stavova. Posebno je istaknuto da su istraživanja u preko 77% slučajeva rađena na beloj populaciji i da se ne mogu uzeti u obzir kao validna u svim etničkim grupama. Isto tako nije nađena statistički značajna veza u MTHFR heterozigotnosti. Smatra se da opisane komplikacije mogu biti posledice primena različite doze folne kiseline, koja može da utiče na različite fenotipske ekspresije kod postavljenih dijagnoza mutacije MTHFR (27).

Pojava preeklampsije i dalje ostaje vezana i za postojanje antifosfolipidnog sindroma. Objasnjenje počiva na trofoblastnom ležištu, ranim trombozama i kasnijoj manifestaciji i komplikaciji hipertenzije, odnosno preeklampsije. U metaanalizi iz 2011. godine dokazana je veza između pojave antifosfolipidnih antitela i preeklampsije, intrauterine restrikcije fetalnog rasta i placentne abrupcije (28). Nedostatak ovih studija su male kontrolne grupe, kao i postavljanje ograničenog spektra pitanja - da li se komplikacije mogu vezati samo za pojavu antifosfolipidnog sindroma. Grupe su heterogene, ukjučene su osobe sa niskopozitivnim nivoima AFL, kao i različitim

kliničkim ekspresijama fenotipskog izgleda antifosfolipidnog sindroma. Isto tako, određivanje percentila za uspostavljanje dijagnoze intrauterine restrikcije fetalnog rasta nije postavljeno na preciznim principima (28). U velikoj danskoj nacionalnoj kohortnoj studiji, koja je obuhvatila 2032 slučaja i 1851 kontrola, rađena su ispitivanja faktora V Lajden, protrombin G20210A i MTHFR 677T mutacije u odnosu na pojavu preeklampsije, intrauterine restrikcije fetalnog rasta i prevremenog porođaja (29). Dokazano je da faktor V Lajden povećava rizik od pojave preeklampsije (OR 1,4; 95%), restrikcije fetalnog rasta i abrupcije posteljice. Protrombin G20210A nije vezan za komplikacije trudnoće, dok se MTHFR vezuje za pojavu teške forme preeklampsije. Faktor Lajden se povezuje sa dva puta većim rizikom za pojavu neobjašnjenih gubitaka ploda u kasnom drugom trimestru (30). Prospektivne kohortne studije analiziranja efekata postojanja MTHFR (27), faktora V Lajden i mutacije gena za protrombin smatraju da se ove pojave ne mogu povezati sa komplikacijama trudnoće imajući u vidu slabu povezanost faktora V Lajden i gubitaka trudnoće. Ne treba zaboraviti da u nasleđene trombofilije spada i deficijencija antitrombina 3, proteina C i proteina S (31).

U odnosu na stav ginekologa, vodiči Kraljevskog koledža za ginekologiju i akušerstvo (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, RCOG) preporučuju testiranje na antifosfolipidni sindrom i trombofiliju ako je žena prethodno imala gubitak trudnoće u drugom trimestru. Nasuprot njima, Američki koledž kliničke farmacije (engl. *American College of Clinical Pharmacy*, ACCP) i vodiči Britanskog udruženja hematologa (*British Society for Haematology*) ne savetuju ispitivanja na antifosfolipidni sindrom i urođene trombofilije ako je gubitak trudnoće bio u drugom trimestru ili ako je žena imala komplikacije, poput APO, u prethodnim trudnoćama (32-34). Studija koja je sprovedla primenu antikoagulantne terapije (35) zaključuje da kod žena sa urođenom trombofilijom koje imaju habitualne pobačaje nije indikovano davanje LMWH, uz ogradu da je potrebno sprovesti veće randomizovane, placebo kontrolisane studije, kako bi se utvrdio pozitivni efekat LMWH na ovakve pacijente (36). Teorijski podaci pokazuju da je incidencija trombofilija u ukupnoj populaciji 15 %, ali da kod žena koje su imale duboku vensku trombozu (DVT) iznosi i 50%. Kao najčešći uzročnici hiperkoagulabilnosti navode se defekti proteina C i S, mutacija faktora V Lajden, antitrombin 3, kao i genska mutacija 20210 za protrombin. U ostale rizike spadaju hiperhomocisteinemija, povećan faktor VII i antifosfolipidni sindrom. U stanjima AFL je dokazan veći broj gubitaka trudnoće (37,38).

Literatura

1. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Throm Haemost* 2010, 103, 718-727.
2. McLean H, Bernstein IM, Brummel Ziedins. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012, 207,e1-e6
3. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results for the Danish national Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012, 10, 1320-1325.)
4. Greer IA, Brenner B, Gris JC Antitrombotic treatment for pregnancy complications: Which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014. 165, 585-599.
5. Myer B, Pavord S. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011.13, 15-21
6. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil. Steril* 1996, 66, 540-546.)
7. Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease; A meta-analysis. *J Rheumatol* 2006, 33, 2214-2221
8. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta analysis. *Throm. Res.* 2011, 128, 77-85
9. Nagirnaja L, Nommemees D, Rull K, Christiansen OB, Nielsen HS, Laan M. Annexin A5 promoter haplotype M2 is not a risk factor for recurrent pregnancy loss in Northern Europe, 2015, 10, e0131606.
10. Tiscia G, Coaizzo D, Chinni E, Pisanelli D, Sciannone N, Favuzzi G et al. Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications *Throm. haemost.* 2009. 102,309-313.
11. Cohen H, O'Brien P. Disorders of Thrombosis and hemostasis in Pregnancy, A Guide to Management; Springer-verlag: London, UK, 2012
12. Bolton-Maggs, PH. The management of factor XI deficiency. *Haemophil. Off. J World Fed Hemophil.* 1998, 4, 683-688
13. Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, Laskin CA, Urowitz MB. Lupus pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 1988, 31, 358-366
14. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody of lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 2
15. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, 1584-1589
16. 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). *BMI* 1997, 314, 253-257
17. Farquharson RG, Quenby S, Graves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 408-413
18. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br JH Obstet Gynecol.* 1999. 106, 102-107
19. Ota S, Miyamura H, Nishiyawa H, Inagaki H, Inagaki A, Inazuka H et al. Contribution of fetal ANXA5 gene promoter polymorphisms to the onset of pre eclampsia. *Placenta* 2013, 34, 1202-1210
20. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bohring A et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet* 2007, 16, 573-578
21. Tiscia G, Coaizzo D, Chinni E, Pisanelli D, Sciannone N, Favuzzi G et al. Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications *Throm. haemost.* 2009., 102,309-313.
22. Louise E, Simcox D, Ormsher L, Tower C, Greer I, *International Journal of Molecular Sciences*, review, 2015, 16, 28418-28428
23. Nagirnaja L, Nommemees D, Rull K, Christiansen OB, Nielsen HS, Laan M. Annexin A5 promoter haplotype M2 is not a risk factor for recurrent pregnancy loss in Northern Europe, 2015, 10, e0131606
24. Ota S, Miyamura H, Nishiyawa H, Inagaki H, Inagaki A, Inazuka H et al. Contribution of fetal ANXA5 gene promoter polymorphisms to the onset of pre eclampsia. *Placenta* 2013, 34, 1202-1210.)
25. Ueki H, Mizushima T, Laoharatchathanin T, Terashima R, Nishimura Y, Reianrakwong D et al. Loss of a maternal annexin A5 increases the likelihood of placental platelet thrombosis and foetal loss. *Sci. Rep.* 2012, 2, 827
26. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006 132, 171-196.)
27. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ et al: Is thrombophilia associated with placenta mediated pregnancy complications? A prospective study. *J Thromb Haemost*, 2014, 12, 469-478.)
28. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta analysis. *Throm. Res.* 2011, 128, 77-85
29. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results for the Danish national Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012, 10, 1320-1325.)
30. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006 132, 171-196
31. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J al, Increased fetal loss in women with heritable thrombophilias. *Lancet* 1996, 348, 913-916
32. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-220.
33. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S-e736S.
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No 17. The Investigation and Treatment

- of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG. 2011.
35. Tan WK, Lim SK, Tan LK, Baupista D, Singapore Med J. 2012 Oct;53(10):659-63. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review.
36. Clark P, Walker ID, Langhorne P et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115:4162-7.
37. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1603-10.
38. Rodger MA, Paidas M, McLintock C et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 112:320-4