

Antifosfolipit Antikor Sendromu

ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

Dr. Taşkın ŞENTÜRK,^a Dr. A. Zahit BOLAMAN^b

İç Hastalıkları AD, ^aRomatoloji BD, ^bHematoloji BD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, AYDIN

Özet

Antifosfolipit antikor sendromu, trombozlar, tekrarlayan fetal kayıplar ve dolaşımda anti-fosfolipit antikorların varlığı ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Antifosfolipit antikorlar anyonik fosfolipitlere veya fosfolipitlere bağlı plazma proteinlerine karşı gelişebilir. Hastalık primer veya başta sistemik lupus eritematosus veya diğer bir konnektif doku hastalığı olmak üzere, diğer birçok hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu makalede antifosfolipit antikor sendromu tüm özellikleriyle tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipit antikor sendromu, antifosfolipit antikorlar

T Klin J Med Sci 2004, 24:372-379

Abstract

The anti-phospholipid antibody syndrome is characterized by thrombosis, recurrent fetal death and the presence of circulating anti-phospholipid antibodies. Anti-phospholipid antibodies are directed against anionic phospholipids or protein-phospholipid complexes. The disease can be divided into two types: a primary form, with no associated systemic disease, and a secondary form, in which systemic lupus erythematosus or a related connective tissue disease is present. Our aim was to review the features of this disease.

Key Words: Anti-phospholipid antibody syndrome, anti-phospholipid antibodies

Antifosfolipit antikor sendromu (AFS), fosfolipitlere (FL) veya FL'lere bağlı plazma proteinlerine karşı oluşan antikorlarla birlikte, venöz ve arteriyel trombozlar ve tekrarlayan fetal kayıplar ile karakterize sistemik otoimmün, non-inflamatuvar bir hastalıktır. Tek başına ortaya çıktığında primer, özellikle SLE olmak üzere diğer hastalıklarla birlikte olduğunda ise sekonder AFS olarak isimlendirilir.¹⁻³

AFS akkiz trombofilinin (hiperkoagulabilite-nin) en önemli nedenlerinden biridir ve bu antikor-lara sahip hastalarda, olmayanlara göre 3-10 kat daha sık tekrarlayan trombozlar görülür.⁴

Tarihçe

Anti-fosfolipit antikorlar (AFA) ilk defa 1906 yılında, Wasserman tarafından sifilizli hastalarda komplemanı fikse eden bir antikor olarak saptanmış ve daha sonra 1941 yılında Pangborn,⁵ ilişkili antijenin kardioliipin olduğunu belirlemiştir. Bu gözlem, sifiliz için kullanılan VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) testine temel oluşturmuştur; çünkü bu testde kullanılan antijen, bir kardioliipin-lesitin-kolesterol karışımıdır.⁶

1983 yılında, antikardioliipin antikorları (A-KA) saptamak için VDRL testinden 200-400 kat daha duyarlı bir solid faz immünoassay geliştirilmiştir.⁷ Yine 1983 yılında Hughes tarafından⁸ tromboz, tekrarlayan düşük ve LA varlığı ile seyreden ve AKA sendromu adı verilen bir hasta tanımlanmıştır. Ancak daha sonra bu sendromda, kardioliipin dışındaki FL'lere karşı antikorlar da saptandığı için, AFS adının daha uygun olacağı bildirilmiştir.⁹ 1990 yılında, AKA'nın kardioliipine bağlanmak için, bir plazma FL-bağlayıcı protein

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Taşkın ŞENTÜRK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, 09100- AYDIN
taskinsenturk@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

olan beta-2 glikoprotein-1 (β_2 -GP1)'e ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir.^{10,11}

Klinikle İlişkili AFA'lar

AFA'lar negatif yüklü FL'lerle reaksiyona girer ve klinikte saptanan 4 subtipi vardır;

1) Yalancı pozitif VDRL testi oluşturan antikolar: Sifiliz testinde kullanılan antijen kardioliipin içerir. Bu nedenle, eğer hasta serumu AKA içeriyorsa, yalancı pozitif VDRL testi görülür. Duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir.¹²

2) Lupus antikoagulanı (LA): Anyonik FL'lere bağlı protrombin veya annexin V gibi plazma proteinlerine karşı oluşan antikordur. Protrombinaz kompleksinin oluşumunu bloke ederler ve koagülasyon testlerinin uzamasına yol açarlar. Bu anormallik hasta plazmasının normal plazma ile 1:1 dilüe edilmesiyle düzelmez. Eğer koagülasyon testlerindeki uzamanın nedeni pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği ise, bu işlem ile koagülasyon testi normale döner. LA'ların saptanması için günümüzde kullanılan kriter fosfolipit bağımlı koagülasyon testlerinden en az birinde uzamanın olmasıdır.¹³

3) Antikardioliipin antikoları (AKA): Kardioliipin, intrasellüler olarak mitokondri membranında bulunur ve AFA testi için klasik olarak kullanılan bir antijendir. AKA'lar Ig'lerin farklı izotipleri (IgG, A, M) veya IgG'nin farklı subtipleri¹⁴ şeklinde olabilir. IgG tipi AKA'lar ile (özellikle de IgG2), diğer Ig izotiplerine göre daha yüksek bir tromboz riski vardır. Buna karşılık enfeksiyonlarla ilişkili AKA'lar genellikle IgG3 izotipindedir.¹³

4) Anti-beta-2 glikoprotein-1 antikoları (Anti- β_2 -GP1): β_2 -GP1 (apolipoprotein H), esas olarak karaciğerde sentezlenir ve koagülasyon sisteminde FL-bağlayıcı bir protein olarak rol oynar. β_2 -GP1'e karşı antikolar genellikle diğer AFA'lar ile birlikte, fakat hastaların yaklaşık %11'inde tek başına bulunabilir. Tromboza neden olan patojenik AFA'lar, β_2 -GP1 olmaksızın FL'lere bağlanamaz, enfeksiyonlarda olduğu gibi direk FL'lere bağlanan AFA'lar ise patojenik değildir.¹⁴ Anti- β_2 -GP1 antikolarının ölçümü, henüz

AFS'nin güncel tanı kriterlerine dahil edilmemiştir, ancak bu antikolar AFS'nin tromboz ve diğer özellikleri ile güçlü bir şekilde koreledir.^{15,16}

AFS'li hastalarda klinik ile ilişkili olduğu saptanan bu 4 antikorun dışında protrombin, protein C, protein S, annexin IV ve annexin V, tromboplastin, kininojen ve heparin/heparin sülfat gibi plazma proteinlerine karşı da antikolar oluşabilir.^{17,18}

Epidemiyoloji

AFS'li hastaların %53'ü primer ve %47'si sekonder AFS'dir. Kadınlarda erkeklere göre daha siktir. Yaşamın 2. ve 3. dekatlarında en sık görülmesine rağmen, daha ileri yaşlarda da AFS bildirilmiştir. Genellikle trombozla ve çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte olmasına rağmen, sağlıklı genç popülasyonda %1-5 (ortalama %2) oranında AFA'lar saptanabilir ve diğer antikordur olduğu gibi, yaş ile prevalansı artar. Ayrıca, 3'ten fazla spontan düşüğü olan kadınlarda AFA artmış sıklıkta (%5-10) bulunur.¹⁹ Çeşitli çalışmalarda bazı MHC sınıf II antijenleri ile birliktelikler saptanmasına rağmen, primer AFS'nin familial olarak görülmesi oldukça nadirdir.^{20,21}

Sekonder AFS en sık SLE (%37) ile birlikte görülürken, diğer otoimmün hastalıklardaki prevalansı %2'den azdır.²² Ayrıca enfeksiyonlara ve bazı ilaçlara bağlı olarak da AFA varlığı bildirilmiştir. Bunlar genellikle IgM tipi AKA'lardır ve anti- β_2 -GP1 aktivitesine sahip değildirler. Bu nedenle de nadiren trombotik olaylara neden olurlar (Tablo 1).^{23,24}

Patogenez

AFA'lar esas olarak anyonik FL'lere karşı değil, plazma proteinlerinin FL'lere bağlanması ile ortaya çıkan epitoplara karşı gelişir. Protrombin, β_2 -GP1, protein C, protein S ve trombomodulin gibi farklı koagülasyon proteinleri FL'lere bağlanabilir ve bu nedenle AFA hem antikoagulan hemde prokoagulan yollar ile etkileşebilir.²⁵⁻²⁷

AFA'ların trombozu uyarması esnasında, muhtemelen ilk meydana gelen olay endotel hücre aktivasyonudur. β_2 -GP1'i tanıyan AFA'lar

Tablo 1. AFA pozitifliği saptanabilen hastalıklar

Romatizmal ve konnektif doku hastalıkları	SLE, RA, Skleroderma, MKDH, Polimyaljia romatika, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, temporal arterit vs.
Enfeksiyonlar	
• Viral	HIV, Kabakulak, Hepatit A ve C, HTLV-1, EBV, Kızamıkcık
• Bakteriyel	Sifiliz, Bakteriyel septisemi, Pnömosistis carinei
• Parazitik	Malarya
Lenfoproliferatif hastalıklar	Malign lenfoma, Paraproteinemiler
İlaçlar	Fenotiazinler, Kinidin, Kinin, Hidralazin, Prokainamid, Fenitoin, Dilantin, İnterferon-alfa, Amoksisilin, Propranolol
Diğerleri	Otoimmün trombositopeni, Otoimmün hemolitik anemi, Orak hücreli anemi, Guillain-Barre sendromu

*SLE: Sistemik lupus eritematozus; RA: Romatoid artrit; MKDH: Miks konnektif doku hastalığı.

istirahatteki endotel hücrelerine bağlanır ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu uyarır. Bu olay adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, sitokinlerin sekresyonuna ve prostasiklin metabolizmasının artışına yol açar.²⁸

Patogenezde öne sürülen ikinci teori, vasküler endotelin oksidasyon aracılıklı hasarıdır. FL'lerin oksidasyonu ile veya oksidize FL'lerin yıkılma ürünleri ile ortaya çıkan yeni epitoplara karşı AFA'lar oluşabilir. Aterosklerozun en önemli nedenlerinden biri olan oksidize olmuş LDL, makrofajlar tarafından alınır. Bu da makrofajların aktivasyonuna ve sonraki endotel hücre hasarına yol açar. Oksidize LDL'ye karşı otoantikolar, AFS'li hastalarda saptanabilir ve bu hastalarda ateroskleroz ve MI gelişimine neden olabilir.^{29,30}

Üçüncü teori, koagulyasyonda rol oynayan FL-bağlayıcı proteinlerin fonksiyonları ile AFA'ların etkileşmesidir. β_2 -GPI, koagulyasyon ve trombosit agregasyonunun FL-bağlayıcı bir inhibitörüdür ve protrombinin trombine dönüşümünü engeller. Bu nedenle doğal bir plazma antikoagulanı olan β_2 -GPI'in antikolarla nötralize edilmesi, trombozu uyarabilir. Ayrıca, AFS'li hastalarda koagulyasyonda etkili diğer plazma proteinlerine karşı da antikolar oluşabilir ve bu antikolar da koagulyasyon sistemi ile etkileşebilir.^{26,27,31} Örneğin;

1. Hücre membranının iç yüzünde bulunan fosfatidilserin, koagulyasyonun potent bir uyarıcısıdır. Fosfatidilserine bağlanarak antitrombotik bir kılıf oluşturan annexin V'e karşı antikolar gelişir-

se, bu kılıfın oluşumu engelenabilir ve koagulyasyon sistemi uyarılabilir.³²

2. Heparin/heparin sülfata karşı antikolar, heparinin uyardığı antitrombin III-trombin kompleksinin oluşumunu önleyerek koagulyasyonu uyarabilir.²⁶

3. Protrombine karşı antikolar gelişirse koagulyasyon sistemi ile etkileşebilir.¹⁸

Patoloji

AFS'deki vasküler lezyonlar, histopatolojik olarak diğer trombotik olaylarda görülen bulgulara benzer özellikler gösterir ve inflamasyon veya vaskülitin delilleri yoktur. AFS'li hastalarda görülebilen trombotik mikroanjiyopati ise mikrovasküler tutulumun bir özelliğidir ve AFS'ye özgün değildir. Hemolitik-üremik sendrom, malign hipertansiyon, sistemik skleroz gibi mikroanjiyopatiye yol açan bir çok hastalıkta da benzer bulgular saptanabilir.^{1,33}

Klinik

Klinik sonuçlar açısından primer ve sekonder AFS arasında farklılık yoktur. Hastalığın sistemik yapısı nedeniyle hemen tüm organlar etkilenebilir, fakat en sık klinik belirtiler vasküler ve obstetrik olaylarla ilgilidir.^{34,35} Genel bir kural olarak, hastalar ya venöz yada arteriel sirkülasyonda tekrarlayan trombozlara sahiptir; vasküler ağacın her iki kolu da birlikte tutulmaz.³⁶

Tromboz: Tüm trombozların %71'ini venöz trombozlar oluşturur ve en sık tutulan bölge bacak

DVT'dur (%29-55). Hastaların yaklaşık üçte birinde DVT, pulmoner emboli ve infarktla birlikte olabilir. Daha az sıklıkta renal ven, hepatik ven, aksiller ven gibi olağan olmayan bölgeler tutulur. Olağan olmayan bölgelerde tek bir tromboz olayı olsa bile, bu sendromun varlığından şüphelenilmelidir.^{37,38}

Arteriyel trombozlar, venöz trombozlara göre daha az görülür (%29) ve iskemi veya infarkta ait bulgularla ortaya çıkar. En sık beyin arterleri tutulur ve arteriyel trombozların yaklaşık %50'sini inme ve geçici iskemik ataklar oluşturur. Geriye kalan vakaların %23'ünde koroner arter tutulumu ve %27'sinde de subklavian, renal, retinal ve pedal arterleri içeren diğer arter tutulumları görülür. Kapiller, arterioller ve venüllerin tutulumu, diğer trombotik mikroanjyopati oluşturan hastalıklardan ayırt edilemeyen bir klinik tabloya neden olur ve bazen altta yatan hastalık sadece biyopsi ile belirlenebilir.^{38,39}

Serebrovasküler Hastalık: En sık görülen tablo geçici iskemik ataklar ve/veya inmelere dir. Bunun sonucunda demans ve geçici veya kalıcı nörolojik bozukluklar (transvers myelopati, epilepsi, korea, Guillain-Barre sendromu, geçici global amnezi, konvülsiyonlar, depresyon ve psödötümör serebri) gelişebilir. AFS'deki inmeler, tipik aterosklerotik inmelerden farklı olarak, belirgin risk faktörü olmayan genç popülasyonu etkiler ve kısmen kadınlarda daha siktir.^{36,40}

Kardiovasküler Hastalık: Primer AFS'li hastaların %35'inde ve SLE'ye sekonder AFS'li hastaların %63'ünde ekokardiografi ile en az bir kalp kapağı değişikliği saptanır. En sık mitral ve aort kapakları tutulur ve kapak yetmezliğine yol açabilir. Hastaların yaklaşık %4'ünde SLE'de görülen Libman-Sacks endokarditine benzer şekilde kapak üzerinde vejetasyonlar saptanabilir.⁴¹ Ayrıca intrakardiak trombüs, kardiyomiyopati, infektif endokardit, perikardiyal efüzyon ve periferik damar hastalığı da görülebilir. AFS'de miyokard infarktüsü (MI) prevalansı % 0-7 arasında değişir.⁴⁰

Pulmoner Hastalık: AFS'li hastalarda görülen en sık akciğer (AC) bulgusu, sağ kalp yetmezliğine

yol açan pulmoner emboli ve tekrarlayan tromboembolilere sekonder olarak gelişen pulmoner hipertansiyon (HT)'dur. Diğer AC belirtileri nadirdir ve pulmoner arter trombozu, pulmoner hemoraji, ARDS ve fibrozan alveolit görülebilir.⁴²

Renal Hastalık: SLE'de renal tutulum sık görülen bir bulgudur, ancak primer AFS'nin bir parçası olarak da görülebilir. Renal tutulum olan hastalarda HT hemen daima bulunur. Histopatolojik olarak glomerül ve küçük arterleri tutan trombotik mikroanjyopati görülür, fakat lupus nefritinde olduğu gibi tipik inflamatuvar hücre infiltrasyonu veya immün depolanma yoktur.³³ Klinik bulgular asemptomatik hafif proteinüriden (2 gr/günden az), akut veya subakut renal yetmezliğe kadar değişebilir. AFS'de görülebilen diğer renal bulgular renal arter/ven trombozu ve kortikal nekrozu içerir.^{34, 43}

Kutanöz Belirtiler: Hastaların üçte birinde ve genellikle hastalığın ilk belirtisi olarak deri lezyonları ortaya çıkar. Derin dermal arteriollerdeki trombüsler nedeniyle oluşan livedo retikularis, en sık görülen bulgudur (%11-22). Klinik olarak önemi yoktur, ancak AFS için oldukça karakteristik olduğundan, böyle bir hastada AFS'nin diğer özellikleri aranmalıdır.³⁶ Diğer deri bulguları livedoid vaskülit, kutanöz nekroz, tromboflebit, parmak gangrenleri ve deri ülserlerini içerir.⁴⁴

Hematolojik Belirtiler: AFS'li hastaların %20-30'unda trombositopeni (TSP) ve %14-23'ünde hemolitik anemi görülür. Genellikle primer AFS'de TSP kronik ve ılımlıdır, fakat özellikle lupuslu hastalarda ciddi ve klinik olarak önemli TSP görülebilir. TSP, muhtemelen trombosit membranı üzerindeki epitoplara, bazı AFA'ların çapraz reaksiyonu sonucunda oluşur. Bu da trombositlerin periferde yıkımına yol açabilir.⁴⁵

Gastrointestinal tutulum: Gastrointestinal (Gİ) kanama, abdominal ağrı, akut karın veya Gİ sistemde iskemilere yol açabilir.^{1,34}

Göz tutulumu: Çeşitli serilerde gözün oklüzyonla giden hastalıklarında, AFA prevalansı %5-33 olarak bildirilmiştir. Geçici görme bulanıklığı, geçici diplopi ve geçici görme kayıpları en

sık bulgulardır. Daha az oranda kalıcı görme kaybı ve kuru göz olabilir.⁴⁶

Kas-iskelet sistemi bulguları: Primer AFS'li hastaların küçük bir kısmında, steroid öyküsü veya diğer risk faktörleri olmaksızın, avasküler kemik nekrozu gelişebilir.⁴⁷

Obstetrik Bulgular: Genetik anormalliklere bağlı düşükler genellikle preembriyonik veya embriyonik periodda (gestasyonun <10. haftası) görülürken, AFS'li gebelerde fetal period içinde (gestasyonun ≥ 10. haftası) yüksek bir düşük riski vardır. Ayrıca prematür doğumda sık görülür (48). AFS'li kadınlarda görülen obstetrik belirtilerinin çoğundan plasentadaki mikrotrombüsler, infarktlar ve desidual damarlarda spiral arter vaskülopatisi nedeniyle oluşan plasental yetmezlik sorumludur. Ayrıca bu hastalarda trofoblastik invazyon ve hormon yapımını da bozulabilir.^{49,50}

Katastrofik AFS: AFS'de trombotik olaylar genellikle tek bir bölgede görülür ve tekrarlar ilk olaydan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Ancak hastaların küçük bir kısmında genellikle ölümle sonuçlanan, yaygın ve eş zamanlı çok sayıda vasküler trombozların olduğu akut bir sendrom gelişir. İlk defa 1987 yılında 2 hastada tanımlanan ve "katastrofik AFS" olarak isimlendirilen bu sendrom; büyük ve küçük damarlarda çok sayıda trombozun histopatolojik delillerle birlikte, günler veya haftalar içinde gelişen en az 3 farklı organ sisteminde klinik tutulum olarak tanımlanır. Enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, antikoagulan tedavinin kesilmesi ve oral kontraseptif gibi ilaçla-

rın kullanımı, bu sendromun ortaya çıkışına neden olabilir.⁵¹

Katastrofik AFS'de büyük damarların tutulmundan ziyade, çok sayıda organın küçük damarlarını etkileyen akut trombotik mikroanjiopati gelişimine eğilim vardır. Böbrek en sık tutulur (%78), bunu AC (%66), beyin (%56), kalp (%50) ve deri (%50) tutulumu izler. Primer ve sekonder AFS'de görülmeyen DIC, katastrofik AFS'li hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Mortalite oranı %50'dir ve ölüm genellikle multiorgan yetmezliği nedeniyle.⁵²

Tanı ve Klasifikasyon Kriterleri

1997 yılında yapılan 8. Uluslararası AFS sempozyumunda AFS klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir (Sapporo Workshop Criteria) (Tablo 2).⁵³ Tanı için en az bir klinik (vasküler tromboz/ gebelik komplikasyonları) ve en az bir laboratuvar (AKA /LA pozitifliği) kriteri olmalıdır. Bu kriterlerin duyarlılığı %98 ve özgünlüğü %71'dir.⁵⁴

AFS'li hastaların %90'dan fazlasında LA ve β_2 -GPI bağımlı AKA'ların ölçümü ile tanı konulabilir. AFS'ye benzer klinik belirtileri olmasına rağmen, AKA ve LA negatif bulunan hastalarda protrombin, annexin V, protein C, protein S gibi diğer koagülasyon proteinlerine karşı antikorların taranması yararlı olabilir.⁵⁵

Ayrırcı Tanı

AFS, hem venöz hemde arteriyel yatakta tromboza neden olan birkaç protrombotik hastalıktan biridir. Buna neden olan diğer koşullar

Tablo 2. AFS klasifikasyon kriterleri

I) Klinik kriterler

1) Vasküler trombozis

- Herhangi bir doku veya organda görülen arteriyel, venöz veya küçük damar trombozlarının bir veya daha fazla klinik epizotları.

2) Gebelik komplikasyonları

- Gebeliğin 10. haftası veya sonrasında bir veya daha fazla, morfolojik olarak normal fetusun açıklanamayan ölümü veya,
- Gebeliğin 34. haftasında veya öncesinde bir veya daha fazla morfolojik olarak normal yenidoğanın prematür doğumu veya,
- Gebeliğin 10. haftasından önce 3 veya daha fazla açıklanamayan spontan abortus.

II) Laboratuvar kriterleri

- Antikardiolipin antikorları: En az 6 hafta arayla 2 veya daha fazla, kanda IgG veya IgM AKA'ların orta veya yüksek seviyelerde bulunması
- Lupus antikoagulan antikorları: En az 6 hafta arayla 2 veya daha fazla, fazla kanda LA antikorlarının saptanması.

(heparinin uyardığı TSP, homosisteinemi, myeloproliferatif hastalıklar, hiperviskosite gibi), rutin laboratuvar testleri ile saptanabilmesine rağmen, primer AFS'li bir hastada tek anormallik AFA varlığı olabilir.¹

Tromboza eğilimi artıran staz, vasküler hasar, oral kontraseptif kullanımı gibi sekonder risk faktörleri de araştırılmalıdır. Çünkü sadece AFA varlığı tromboz oluşumunu sağlamak için yetersiz olabilir ve bu faktörler AFA ile birlikte tromboz oluşumu için ikinci adımı sağlayabilir.¹

Tedavi

AFA pozitif hastalarda tedavinin ilk basamağı, trombozla ilişkili olabilecek diğer risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Düzenli egzersiz, kilo verme, kolesterol seviyelerini düşürme ve sigaradan kaçınma sağlanmalıdır. Oral kontraseptif ilaçlar ve hormon replasman tedavisi, sadece antikoagulan tedavi altındaki kadınlarda kullanılmalıdır.^{1,3}

AFS'li hastalarda trombozun standart tedavisi antikoagulan tedavidir. Düşük yoğunlukta uygulanan warfarin tedavisinin (INR<1.9) etkisi yoktur. Orta yoğunlukta tedavinin (INR:2.0-2.9) etkisi tartışmalı olmakla birlikte, yoğun warfarin tedavisi (INR≥3.0) genellikle etkilidir. Kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçları içeren immüsupressif tedavi genellikle yarar sağlamaz, fakat diğer tedavilere refrakter bireylere verilebilir.⁵⁶⁻⁵⁸

Tromboz öyküsü olmayan hastalarda profilaksi : AFA pozitif asemptomatik hastalarda trombotik olay insidansı %25'den fazladır. Ancak normal sağlıklı bireylerin %1-2' sinde de AFA saptanması nedeniyle, asemptomatik bireylerde profilaktik tedavi genellikle tavsiye edilmemektedir. Buna rağmen, yüksek AKA veya LA seviyeleri saptanan ve tromboz için diğer risk faktörleri olan hastalarda, düşük doz aspirin (81 mg/gün) ile tedavi önerilir. SLE'ye sekonder AFS'li hastalarda hidroklorokin tromboza karşı koruyabilir.⁵⁷

Trombotik bir olaydan sonra tedavi: Yapılan çalışmalarda, AFS'li hastalarda rekürrent tromboz sıklığını azaltmada antikoagulanların etkisi gösterilmiştir. İki büyük seride, venöz ve arteriyel tromboza karşı koruma, antikoagulasyonun seviyeleri ile direk

korele bulunmuştur. Yüksek dozda warfarin tedavisi (INR ≥3.0) ile tromboz rekürrensi belirgin olarak azalırken, düşük dozdaki tedavi (INR≤1.9) belirgin bir etki sağlamamıştır.^{39,57} Antikoagulan tedaviyi kesen hastalar arasında, rekürrens oranı 2 yılda %50 ve 8 yılda %78 civarındadır.¹

Tek bir venöz trombotik olayı olan AFA pozitif hastalarda yaşam boyu warfarin ile tedavi gerekemeyebilir, çünkü bu iki olay birbiriyle ilişkisiz olabilir. Major bir trombotik olay (arteriyel tromboz, DVT veya pulmoner emboli gibi) veya tekrarlayan trombozları olan tüm hastalarda, INR ≥ 3 olacak şekilde ömür boyu warfarin tedavisi gereklidir. Bu tedaviye rağmen trombozu tekrarlayan hastalarda, ya warfarin dozu artırılmalı veya tedaviye aspirin eklenmelidir.²⁹

AFS'li gebe kadınlarda tedavi: AFS'li gebelerde tek başına düşük doz aspirinin etkili olduğu bildirilmesine rağmen,⁵⁹ son zamanlarda yapılan 2 prospektif çalışmada heparinle birlikte düşük doz aspirin tedavisinin, yalnız aspirin tedavisinden daha etkili olduğu saptanmıştır.^{60,61} Bugün için AFS'li gebe kadınlarda, standart tedavinin heparin ve düşük doz aspirin olduğu kabul edilmektedir. Steroidler etkisizdir ve İVİG tedavisinin heparin+aspirin tedavisine üstünlüğü yoktur.^{62,63} Tedavide standart heparin yerine düşük-molekül ağırlıklı heparin de kullanılabilir. Son yapılan bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparin + aspirin ile canlı doğum oranı %84 bulunurken, yalnız İVİG ile tedavi edilenlerde bu oran %57 olarak saptanmıştır.⁶⁴

Prognoz

AFS'li hastaların uzun dönem takibine ait veriler yeterli değildir ve uzun dönem prognoz, primer olarak tekrarlayan tromboz risklerinden etkilenir. Ayrıca bazı klinik bulguların varlığı, kötü prognozla birlikte.⁶⁵ Bunlar;

- Pulmoner HT,
- Nörolojik tutulum (özellikle beyin tutulumu),
- Myokard iskemisi,
- Nefropati,
- Ekstremitte gangreni,
- Katastrofik AFS.

KAYNAKLAR

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *NEJM* 2002;346:752-63.
2. Castellino G, Khamashta MA, Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Eur J Internal Medicine* 1999; 10:191-7.
3. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med* 2002; 95:336-42.
4. Angles-Cano E, Guillin M-C. Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 573-86.
5. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941;48:484-6.
6. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1424-9.
7. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 26 (8361): 1211-4.
8. Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:285-6.
9. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. Origin of Antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 551-63.
10. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7.
11. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: Beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:4120-4.
12. Silver RM. Immunology update. Symposium on antiphospholipid antibodies. *J Reprod Immunol* 1997; 32: 269-72.
13. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Res* 2003; 108:263-71.
14. Li Z, Krilis SA. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2003;2:229-34.
15. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmunity* 2000; 15:163-72.
16. Merrill JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 525-49.
17. Atsumiand T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 49-53.
18. Donohoe S. Detection and clinical associations of antiprothrombin antibodies. *Am J Med* 2001; 110: 229-30.
19. Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid antibodies syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15:145-51.
20. Cantalapiedra A, Avello AG, Navarro JL, Cesar JM. Familial Occurrence of Primary Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Res* 1999; 95: 127-9.
21. Atsumi T, Bertolaccini ML, Koike T. Genetics of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 565-72.
22. Setty YN, Komatireddy GR. Antiphospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus and The Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Bioscience* 2001;6:207-12.
23. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:256-63.
24. Zandman-Goddard G, Blank M, Sherer Y, et al. 10th International Congress on antiphospholipid antibodies—summary. *Autoimmunity Rev* 2003; 2:79-85.
25. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res.* 2002;90: 29-37.
26. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:377-82.
27. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmunity Rev* 2003; 2: 86-93.
28. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G. Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 587-602.
29. Manson JJ, Isenberg DA. Antiphospholipid syndrome. *Int J Biochem Cell Biology* 2003; 35:1015-20.
30. George J, Haratz D, Shoenfeld Y. Accelerated atheroma, Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:603-10.
31. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol* 2002;57:185-202.
32. Rand JH. The annexinopathies: a new category of diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2000; 1498:169-73.
33. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, Meroni PL. Up-date on the antiphospholipid syndrome *J Nephrol* 2002; 15: 342-8.
34. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimmunity Rev* 2003; 2: 140-51.
35. Cervera R, Piette J, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 people. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
36. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Hughes (Antiphospholipid) Syndrome: Clinical Features. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 507-24.
37. Alfayate JM, Acin F, Bueno A, et al. Aortoiliac thrombosis in antiphospholipid syndrome: Case report and literature review. *Vasc Endovasc surg* 2002;35:311-5.
38. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353(17):1348-53.
39. Williams FMK, Hunt BJ. The antiphospholipid syndrome and vascular surgery. *Cardiovasc Surg* 1997; 6:10-6.
40. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Hughes syndrome crosses boundaries. *Autoimmunity Reviews* 2002;1: 43-8.

41. Falcao CA, Alves IC, Chahade WH, et al. Echocardiographic Abnormalities and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arq Bras Cardiol* 2002;79 (3): 285-91.
42. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195-8.
43. McIntyre JA, Wagenknecht DR. Antiphospholipid antibodies: Risk Assessments for Solid Organ, Bone Marrow and Tissue Transplantation. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:611-31.
44. Lin P, Phillips TJ. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Wounds* 2002;14: 221-6.
45. Amigo MC, Khamashta MA. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:331-48.
46. Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary Anti-Phospholipid Antibody Syndrome (APS): Current Concepts. *Survey of Ophthalmology* 2002;47: 215-38.
47. Petri M. Pathogenesis and Treatment of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:151-66.
48. Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reprod Immunology* 1997;35:151-71.
49. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Obstet Reprod Biol J* 2001; 96:37-50.
50. Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 643-59.
51. Ihle BU, Oziemski P. Multi-organ failure secondary to catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:82-5.
52. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clues to the Pathogenesis from a Series of 80 Patients. *Medicine* 2001; 80: 355-77.
53. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.
54. Wilson WA. Classification criteria for Antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 499-505.
55. Harris EN, Pierangeli SS. Equivocal Antiphospholipid Syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15:81-5.
56. Zepf B. A discussion of the antiphospholipid syndrome. *Am Fam Physician* 2002; 65:2361.
57. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 633-42.
58. Roubey RAS. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:238-42.
59. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13.
60. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss -treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose Aspirin along. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-9.
61. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-7.
62. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 2000; 182:122-7.
63. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, et al. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S133-8.
64. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:728-31.
65. Amigo M. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 661-9.