

Çocuklarda Antifosfolipid Sendromu

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN CHILDREN

Dr. Yusuf Ziya ARAL*

* Uz., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD, ANKARA

Özet

Antifosfolipid sendrom, persistan antifosfolipid antikorların varlığında vasküler trombozun çeşitli kombinasyonları veya tekrarlayan düşüklerle karakterize multisistem bir hastalıktır. Trombositopeni, livedo retikularis, hemolitik anemi, migren, geçici serebral iskemide ve kore gibi çeşitli klinik ve laboratuvar bulgular görülebilmektedir.

Antifosfolipid antikorlarla ilişkili tromboz erişkinlerde tekrarlanma eğilimi gösterir ve tedavide uzun süreli yüksek yoğunlukta warfarin önerilmektedir. Çocuklarda güvenilir veriler bulunmamaktadır, fakat erişkinlere göre trombozun tekrarlanma riski daha düşüktür. Tedavi amacıyla uzun süreli, orta yoğunlukta warfarin önerilmektedir ancak, oyun ve sporlarda kanama riski söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendrom,
Antifosfolipid antikorlar,
Tromboz, Çocuklar

T Klin Pediatri 2000, 11:171-179

Summary

Antiphospholipid syndrome is a multisystem disorder characterized by various combinations of vascular thrombosis or recurrent miscarriage and persistence of circulating antiphospholipid antibodies. Clinical and laboratory features such as thrombocytopenia, livedo reticularis, hemolytic anemia, migren, transient cerebral ischemia and chorea are variably present in antiphospholipid syndrome.

In adults, antiphospholipid-antibody-associated thrombosis tends to recur. For treatment long term high intensity warfarin therapy has been suggested. Despite the lack of reliable data related to recurrent thrombosis eventhough low in frequency in children, long term use of intermediate intensity warfarin therapy have been suggested. But there is a risk of hemorrhage at play and sports.

Key Words: Antiphospholipid syndrome,
Antiphospholipid antibodies,
Thrombosis, Children

T Klin J Pediatr 2002, 11:171-179

Antifosfolipid Antikorlar (AFA)

Lupus antikoagulan (LA) ilk kez 1921'de Gennerich tarafından tanımlanmış (1) ve 1952'de Conley ve Hartmann tarafından (2) karakterize edilmiştir. Antikardiolipin antikor (AKA) testi ise ilk kez Harris ve ark. tarafından 1983'de geliştirilmiştir (3). Günümüzde bu antikorlar AFA olarak adlandırılmaktadır (4-7).

Lipidler normalde immunojenik değildir. Ancak apoptozis veya çeşitli hastalıkların seyrinde endotel hücrelerindeki fosfolipid konfigürasyonu bozulursa immunojenik olabilir (8). Bunun dışında antikor oluşabilmesi için bir protein taşıyıcıya gerek duyulur. AFA negatif yüklü fosfolipidlerle kompleks yapan plazma proteinleriyle reaksiyona

giren bir grup heterojen immunglobulini kapsamaktadır (9,10) (Tablo 1). AKA kardiolipine β 2GP1 ile bağlanabilirken, LA protrombin veya β 2GP1 ile fosfolipidlere bağlanabilmektedir (11).

LA pozitifliği semptomsuz çocuklarda %0.7-%2.4 oranında görülmektedir, çoğunlukla geçicidir ve ne zaman kaybolacağı açık değildir (12,13).

LA'ın çocuklarda 2 majör tipinin olduğu belirtilmiştir (14):

1. Daha çok genç yaşta görülen, selim seyirli ve geçici tip. Çoğunlukla öncesinde başta adenovirus enfeksiyonu olmak üzere bir enfeksiyon mevcuttur. Kanama görülebilir.

2. Adolesanda görülen otoimmün erişkin tipi. Tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilidir.

Tablo 1. Antifosfolipid antikorların alt grupları**Sık**

- *Antikardiyolipin antikorları (IgG, IgA, IgM)
- *Lupus antikoagulan (IgG, IgA, IgM)
- *Hekzagonal fosfolipid

Nadir

- *Fosfatidiletanolamin (IgG, IgA, IgM)
- *Fosfatidilserin (IgG, IgA, IgM)
- *Fosfatidilkolin (IgG, IgA, IgM)
- *Fosfatidilinositol (IgG, IgA, IgM)
- *Fosfatidilgliserol (IgG, IgA, IgM)
- *Fosfatidik asit (IgG, IgA, IgM)
- *Beta-2-glikoprotein 1 (IgG, IgA, IgM)

Anti protrombin antikor: LA hem erişkinlerde hemde çocuklarda nadiren kanama ile ilişkilidir. Kanama hipoprotrombinemi veya trombositopeniye bağlı oluşabilmektedir. Protrombin bağlayıcı antikorlar nedeniyle oluşan antijen antikor kompleksi protrombini dolaşımdan uzaklaştırdığı için hipoprotrombinemi oluşmaktadır (15,16).

Antiprotein S antikor: Trombozlu suçüçüğü olgularında AFA pozitifliği (sıklıkla LA, nadiren AKA) ve otoimmün protein S eksikliği sıklıkla görülmektedir. Protein S eksikliği direkt etkiyle değil, IgG ve IgM bağlanması sonucu dolaşan immün komplekslerin hızla temizlenmesiyle oluşmaktadır (6).

Antifosfolipid Sendromu (AFS)

AFS, persistan olarak AFA'ları yüksek olan hastalarda tekrarlayan arteriyel veya venöz tromboz, fetal kayıp ve trombositopeni ile karakterize otoimmün bir bozukluktur (4,17).

AFS'nun 2 tipi tanımlanmıştır:

1. Primer AFS. Altta yatan bir hastalık bulgusu yoktur(18). Venöz ve arteriyel tromboembolik hastalık, steril endokardit, tekrarlayan düşük oluşabilmektedir (5).

2. Sekonder AFS. Kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, infeksiyonlar (Örn. HIV, su çiçeği, hepatit C, sifiliz, sıtma), ilaç alımı (fenotiazinler, prokainamid, fenitoin, kinidin, hidralazin) gibi çok sayıda klinik durumla ilişkilidir (5).

Klinik Bulgular

AFS'nun iki majör klinik bulgusu tekrarlayan venöz veya arteriyel trombozlar ve tekrarlayan fetal kayıplardır. Ayrıca trombositopeni ve livedo retikularis başta olmak üzere pekçok klinik bulgu tanımlanmıştır (5,19).

Tromboz

Tromboz AFS'nun ana komplikasyonudur (20) ve trombozlu çocukların yaklaşık olarak 1/3'ünde dolaşan AFA mevcuttur (21). AFS'da venöz trombozlar %70, arteriyel trombozlar %30 sıklıkla oluşabilmektedir. Arteriyel trombozlar sıklıkla serebral damarlarda, venöz trombozlar ise sıklıkla bacağıın derin venlerinde oluşmaktadır(22). AFS'lu yaşları 8 ay ile 16 yaş (ortalama 10.2 yaş) arasında değişen 31'i kız 19'u erkek 50 çocukta 28 olguda venöz, 15 olguda arteriyel, 7 olguda ise hem arteriyel hemde venöz tromboz saptandığı bildirilmiştir. Saptanan majör vazo-oklüziv bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir (4).

Antifosfolipid antikor alt gurupları ve tromboz

LA, AKA'dan(23), β 2GPI bağımlı LA ise protrombin bağımlı LA'dan daha fazla trombozla ilişkilidir (24). Primer AFS'da sıklıkla LA ilişkili

Tablo 2. Antifosfolipid sendromunun çocuklardaki majör vazo-oklüziv bulguları

Venler	
Ekstremiteler	Derin ven trombozu Yüzeysel ven trombozu
Geniş venler	Süperior veya inferior vena kava trombozu
Akciğerler	Pulmoner tromboembolizm Pulmoner hipertansiyon
Deri	Livedo retikularis
Beyin	Serebral venöz sinüs trombozu
Adrenal bezler	Addison hastalığı
Karaciğer	
Geniş damarlar	Budd-Chiari sendromu
Küçük damarlar	Hepatomegali, enzim yüksekliği
Gözler	Retinal ven trombozu
Arterler	
Beyin	İnme, geçici iskemik ataklar
Böbrek	
Geniş damarlar	Renal arter trombozu
Küçük damarlar	Renal trombotik mikroanjyopati
Ekstremiteler	İskemi, nekroz
Kalp	Myokard infarktüsü
Karaciğer	Hepatik infarkt
Bağırsak	Mezenterik arter trombozu
Spinal kord	Transvers myelopati

Tablo 3. Antifosfolipid antikorlarla ilişkili tromboz sendromları ve tedavi seçenekleri

AFA'la ilişkili tromboz sendromları	Tedavi
Tip I Sendrom DVT, PE ile birlikte veya değil	IV veya SC heparin/LMWH, takiben SC heparin veya LMWH*
Tip II Sendrom Koroner arter trombozu Periferik arter trombozu Aortik tromboz Karotid arter trombozu	IV veya SC heparin veya LMWH takiben uzun süreli SC LMWH
Tip III sendrom Retinal arter trombozu Retinal ven trombozu Serebrovasküler tromboz Transient serebral iskemik atak	Serebrovasküler: Uzun süreli SC LMWH+Clopidogrel**±düşük doz aspirin (81 mg/gün) Retinal: Clopidogrel; tekrar olursa uzun süreli LMWH ekle Trombozun yeri ve tipine bağlı
Tip IV sendrom İlk 3 tipi karışımı	Düşük doz aspirin (gebelik öncesi gebeliğin doğrulanmasından sonra heparin ekle
Tip V sendrom (tekrarlayan düşük)	
Tip VI sendrom Antifosfolipid antikor Aşikar klinik bulgu yok.	Tedavi önerilmez.
Tip VII sendrom Livedo retikularis Mikrovasküler tromboz Staz ülserleri	Clopidogrel; 2 haftada önemli iyileşme yoksa LMWH ekle

*AKA 4-6 ay sonra kaybolmazsa antikoagulan tedavi kesilmemelidir.

**ADP reseptör antagonistidir.

tromboz görülmektedir(25). AKA ve LA yokluğunda diğer altgrup antifosfolipid antikorlar inmeli genç hastalarda %24, tekrarlayan düşüklerde %24, prematür koroner arter trombozlu hastalarda %15, derin ven trombozlu ve pulmoner embolili hastalarda %7 oranında görülmüştür (10).

Tromboz alt grupları

AFA ile ilişkili tromboz sendromları 7 klinik altgruba ayrılmıştır (Tablo 3) ve bu sınıflamanın tedavi için önemli olacağı belirtilmektedir(10).

Tromboz patogenezi

AFA'ların tromboza yol açma yada katkıda bulunma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Birçok teori ileri sürülmüştür ve herbiri aynı hastada görülmemektedir (6,10): Doku faktörüyle etkileşim/aktivasyon, "Tissue factor pathway inhibitor" inhibisyonu, faktör XI aktivasyonu, endotelial fosfolipidlerle etkileşim, prostosiklin Salınımıyla etkileşim, prekallikrein/fibrinolizis inhibisyonu, trombomodulin/Protein C ve S inhibisyonu, trombosit fosfolipidleriyle etkileşim, endotelial

doku plazminojen aktivatör salınımının inhibisyonu, protein S'in direkt inhibisyonu, aktive Protein C'nin direkt inhibisyonu, annexin V inhibisyonu, protrombinin aktivasyonu, tromboplastinle etkileşim, artmış apoptozis.

İlacı bağı AFA ve tromboz

İlacı bağı oluşan AFA'ların (sıklıkla IgM) tromboz oluşturduğunu ileri süren çalışmaların yanısıra (10), tromboz riskinin artmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (5).

Kollajen doku hastalıkları ve tromboz

AFA pozitifliğinin yüksek olmasına karşın juvenil romatoid artrit (JRA)'te tromboz riski düşüktür(4). Caporali ve ark(26). JRA'lı 72 hastada AKA insidansını %53 bulmuşlar, Leak ve ark (27). ANA pozitif JRA'lı 34 çocuğun 10'unda (%29), diğer JRA gruplarında ise 37 hastanın 5'inde (%13) AKA pozitifliği saptanmıştır. JRA'lı çocuklarda venöz tromboz fraktür nedeniyle immobilize olan bir hastada bildirilmiştir (28).

Sistemik lupus eritematozis (SLE)'li AFA pozitif hastalarda tromboz riski yüksektir. SLE'li hastalarda tromboz riskinin JRA'lı olgulardan yüksek olması vasküitle ilişkisinin daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır (29). SLE'li 120 çocukta LA pozitifliği olanlarda, LA (-) olanlara göre 3 kat yüksek tromboz saptanmıştır (30). Diğer bir çalışmada ise, LA pozitifliği %19-62, AKA pozitifliği %19-79 oranında bildirilmiş ve AFA ilişkili tromboz LA (+) çocuklarda %37 ve AKA (+) olanlarda ise %44 saptanmıştır (14).

Romatizmal ateşte akut ve inaktif fazda AKA pozitifliği gösterilen çalışmaların yanısıra AKA pozitifliği saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (31,32). Figueroa ve ark. (33) akut atakta 35 hastanın %80'inde, inaktif fazda ise %40 olguda AKA pozitifliği; Reyes ve ark. (34) ise 48 romatizmal kalp hastalıklı hastada %16 AKA pozitifliği saptanmıştır.

Sistemik sklerozis, Behçet sendromu, temporal arterit, Sjögren sendromu, dermatomyozit gibi diğer kollajen doku hastalıklarında da AFA'lar bulunabilmektedir (4,5).

Gebelik

AFA ve gebelik

Tekrarlayan düşüklerde AFA pozitifliği prevalansı %7-42 olarak rapor edilmiştir (5). AFS nedeniyle düşük yapan kadınlarda sonraki gebelikte düşük olasılığı %90 kadar yüksek olabilir (35). Düşüklerin çoğu ilk 12 haftada olmakla birlikte geç düşükler de görülebilmektedir. Düşük patogeneğinde uteroplasental damarlarda tromboz gösterilmiş olmasına karşın, implantasyon yetmezliği ve trofoblastlara otoantikör bağlanması gibi non-trombotik mekanizmalar da sorumlu olabilir (5).

AFA'larla tekrarlayan fetal hasar (2 ve 3. trimesterde), plasental vaskulit, erken ağır preeklampsi, maternal trombositopeni arasında da ilişki vardır (10).

Neonatal tromboz

AFA transplasental olarak bebeğe geçebilir, intrauterin veya postnatal tromboza neden olabilir. Genellikle multipl tromboz görülür(6).

Diğer Klinik Bulgular

Hematolojik

Trombositopeni: Primer AFS'de %10'dan daha az oranda, sekonder AFS'de %50 oranında gözlenmesine karşın kanama nadirdir (10). Trombositopeni idiyopatik trombositopenik purpurada (ITP) olduğu gibi immün mekanizma nedeniyledir. Ancak ITP'deki antikorlar AFA dan farklıdır. ITP'li hastalarda %30 civarında AFA saptanmıştır (5).

Hemolitik anemi: Sıklıkla IgM AKA ile ilişkilidir (10).

Renal

Sistemik hipertansiyon, proteinüri, hematüri, böbrek yetmezliği, trombotik mikroangiopati, eklampsi/preeklampsi, son dönem böbrek yetmezliğinde trombotik bulgular, sklerodermada renal kriz görülebilir (36).

Cilt

En sık livedo retikularis görülmektedir. Sneddon sendromu (Derin ven trombozu- serebrovasküler tromboz- nekrotizan purpura-staz ülserleri) ve Deigo hastalığında (multisistem koagülopati-

trombozis) AFA saptanmıştır. Diğer cilt bulguları ise livedovaskulit, mikrovasküler tromboz/staz ülserleri, cilt nekrozu, deri nodülleri, akral siyanoz, nekrotizan purpura, tırnak yatağında ülserler ve kutis marmoratadır (10,37).

Nörolojik

Geçici iskemik ataklar en sık görülen nörolojik bulgudur. Bening intrakranial hipertansiyon, migren, optik nörit, kore, epilepsi, multi-infarakt demans, transvers miyelit, motor nöron hastalığı, depresyon oluşabilir. Guillain-Barré sendromu, Behçet hastalığı, Myastenia Gravis'te AFA'nı saptandığı bildirilmiştir (4,36,37).

Kardiyak

Miyokard infarktüsü, pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, intrakardiyak trombüs, valvuler vejetasyonlar bildirilmiştir (4,37).

Endokrinolojik

Hipoadrenalizm ve addison hastalığı tanımlanmıştır. Adrenal infarkt ve kanama olası mekanizmalardır (4,38).

Gastrointestinal

Barsak iskemisi, hepatomegali, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, karaciğer infarktı, hepatik sirkülasyon içinde tromboz, Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu ve bununla ilişkili hematemez, mide ülseri tanımlanmıştır (4,37,38).

Ortopedik

Perthes hastalığı tanımlanmıştır (39).

Katastrofik AFS

Yaygın mikrovasküler tromboz nedeniyle multiorgan yetmezliği sözkonusudur. Mortalitesi yüksektir (5).

Lipoprotein a (Lp a) - AFS ilişkisi

Lp a'nın DNA yapısı plazminojene benzerdir ve trombojenik (İnvitro Lp a streptokinaz ve doku plazminojen aktivatör tarafından yapılan plazminojen aktivasyonunu inhibe eder ve plazminojenle fibrine ve annexin II ye bağlanma için yarışır) ve aterojenik (LDL'ye benzer) olduğu gösterilmiştir (40,41).

AFS'li pekçok hastada Lp a 'nın yüksek bulunması, AFS'de vasküler hastalığın fizyopatolojisinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (42).

Tanı

Tanı koagülasyon testleri ile lupus antikoagulan varlığının ve/veya ELİSA ile kardiyolipin ya da AFA subgruplarının herhangi birine karşı IgG, A, M tipi antikorların gösterilmesi ile konulabilir (10).

Uluslararası Çalışma Grubu ancak yeterli laboratuvar desteği olduğunda (AKA ya da LA veya her ikisi) vasküler tromboz veya gebelik morbiditesi varsa AFS tanısının konulabileceğini (Tablo 4); trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, livedo retikularis, migren gibi AFS 'nun diğer özelliklerinin ve diğer fosfolipid veya fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı oluşan antikorların ölçümü gibi laboratuvar testlerinin kriter olarak alınması için daha fazla bulguya ihtiyaç olduğu belirtmişlerdir (19).

LA için tarama ve doğrulama testleri vardır (Tablo 5). Lupus antikoagulan IgG ve Ig M yapısındaki immunoglobulinlerdir ve aPTT uzamasının önemli bir nedenidir (5). Bu etkilerini protrombin ve faktör Xa'nın fosfolipidlere kalsiyum aracılığı ile bağlanmalarını etkileyip protrombin oluşumunu inhibe ederek göstermektedir (36). Akut faz reaksiyonu ve gebelik gibi durumlarda fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artma olabilir. Bu nedenle normal aPTT LA varlığını dışlamaya yetmez. aPTT LA'lı hastaların %40-50 sinde uzadığı için ve AKA'lu hastalarda genellikle uzamadığı için güvenilir bir test değildir (7). Ancak duyarlı reajinler kullanılarak aPTT LA için tarama testi olarak kullanılabilir. Şekil 1'de Lupus antikoagulan testi için önerilen akış şeması görülmektedir (5). Duyarlı reajinlere rağmen trombozlu ve LA'lı hastaların çoğunda aPTT'nin normal saptanması nedeniyle, LA şüphesinde daha kesin sonuç veren bir test, tercihte dRVVT testi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır (7).

Yalancı pozitif sifiliz testi LA ve/veya AKA olan hastaların çoğunda görülmekle birlikte bu antikorların titreleri genellikle düşüktür ve

Tablo 4. Antifosfolipid sendromu tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri

Klinik kriter

1. Vasküler tromboz

Herhangi bir organ veya dokuda, arteriyel, venöz yada küçük damar trombozunun bir yada daha fazla klinik tekrarı. Yüzeysel venöz trombozlar hariç, tromboz görüntüleme yöntemleri, Doppler çalışmalar veya histopatoloji ile doğrulanmalıdır. Histopatolojik konfirmasyon için tromboz, damar duvarında inflamasyonun önemli bulgusu olmaksızın mevcut olmalıdır.

2. Gebelik morbiditesi

- Ultrason veya fetusun direk muayenesi ile normal fetal morfoloji saptanmış, gestasyonun 10 haftası veya ötesinde, morfolojik olarak normal fetusun bir veya daha fazla açıklanmamış ölümü, veya
- Morfolojik olarak normal yenidoğanın gestasyonun 34 haftası veya öncesinde ağır preeklampsi, eklampsi veya ağır plasental yetmezlik nedeniyle bir veya daha fazla prematür doğumu, veya
- Maternal anatomik veya hormonal anormallikler ve paternal ve maternal kromozomal nedenler dışlanmış, on haftalık gebelikten önce üç veya daha fazla açıklanmamış ardışık spontan abortus.

Laboratuvar kriteri

- Kanda $\beta 2$ GP1 bağımlı AKA'nın standardize ELISA ile en az 6 hafta arayla, iki veya daha fazla kez, orta veya yüksek titrede Ig G ve/veya IgM izotipinde AKA varlığı,
- Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği -Lupus Antikoagulan/Fosfolipid Bağımlı Antikorlar Bilimsel Alt Komitesi prensiplerine göre en az 6 hafta arayla iki veya daha fazla kez plazmada lupus antikoagulan varlığı
 - Tarama testleri ile (APTT, DRVVT, KCT, dilue protrombin zamanı, Textarin zamanı) gösterilmiş uzamış fosfolipid bağımlı koagülasyon
 - Normal trombosit fakir plazma ile karıştırılarak yapılan tarama testinde uzamış koagülasyon zamanının düzeltilmesinde yetmezlik
 - Aşırı fosfolipid eklenmesiyle yapılan tarama testinde uzamış koagülasyon zamanının kısalması veya düzelmesi
 - Diğer koagülopatilerin(Faktör VIII inhibitör veya heparin gibi) dışlanması.

Kesin AFS tanısı en azından 1 klinik ve 1 laboratuvar bulgusu varsa düşünülür.

Tablo 5. Lupus antikoagulan saptanması için işlemler

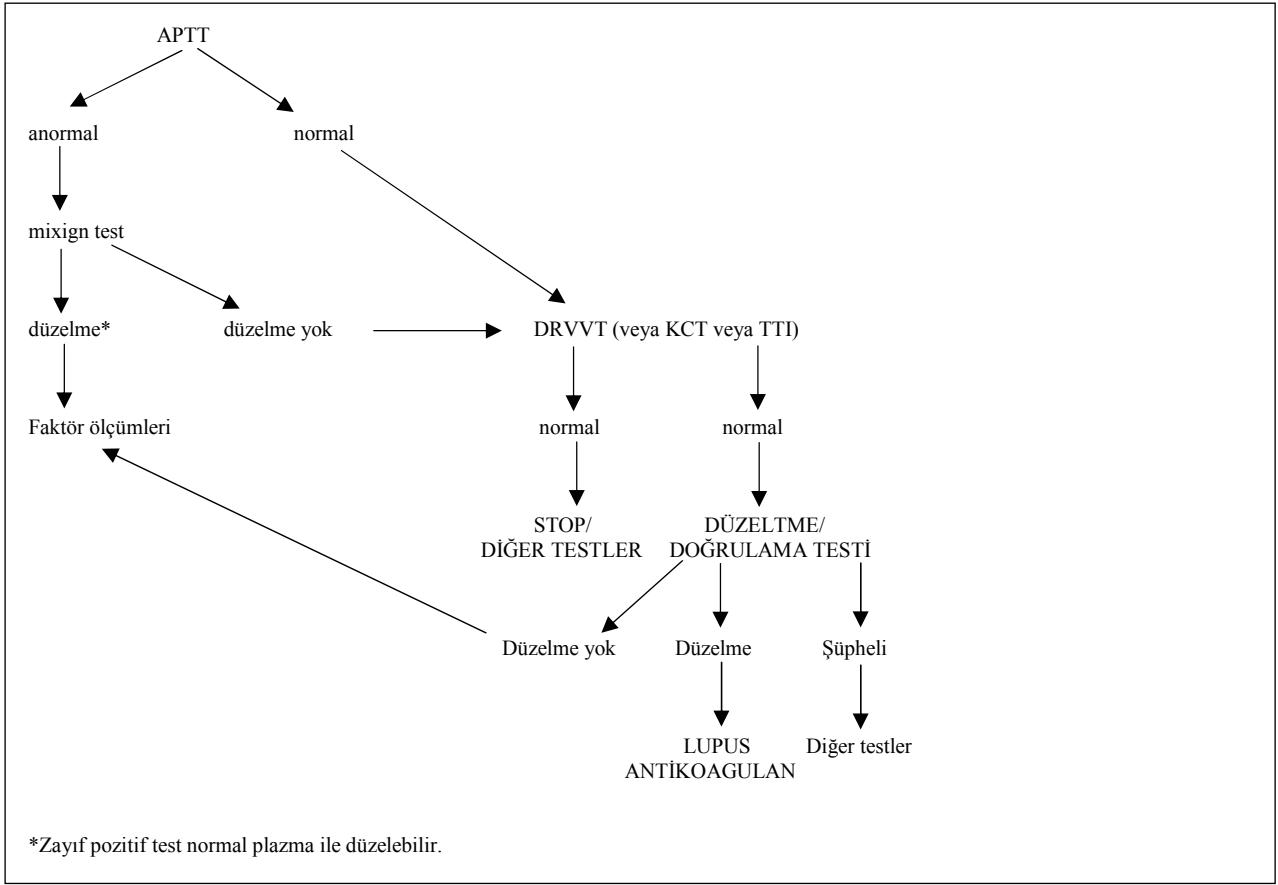
Tarama testleri

- aPTT
- DRVVT (Dilue Russell yılan zehiri zamanı)
- KCT (Kaolin pıhtılaşma zamanı)
- TTI (Doku tromboplastin inhibisyon testi)

LA varlığının doğrulanması

- Normal plazma ile miksing test
- Fosfolipid bağımlılığının doğrulanması
- Trombosit nötralizasyon işlemleri
- LA-duyarlı reajinler
- Hexagonal faz lipidler
- Yüksek - konsantrasyon fosfolipid
- Benzer duyarlı test (örn.Ecarin zamanı) ile karşılaştırma

AFS'ünü tanımlamak için duyarlı değildir. AFS'ndaki yararları diğer testlerin yapılması veya kollajen doku hastalıklarının araştırılması gerekliliğini düşündürmesidir (36).



Şekil 1. Lupus antikoagulanın laboratuvar tanısı.

Tedavi

Semptomsuz AFA pozitif vakalar

AKA titreleri 95. persentil (33 GPL ünitesi) üzerinde olan sağlıklı erişkinlerin derin ven trombozu ve pulmoner emboli için yüksek risk taşıdığı belirtilmesine karşın (22), sağlıklı AFA pozitif olan erişkinlerde tromboz riski oldukça düşüktür ve antitrombotik tedavi önerilmemektedir (10,43). Çocuklar erişkinlere göre diğer protrombotik faktörlere daha az maruz kaldığı için tromboz riski erişkinlerden daha azdır ve tedavi önerilmemektedir. Ancak persistan yüksek IgG-AKA ve LA varlığında uzun süreli immobilizasyon ve cerrahi gibi bir risk faktörü varsa profilaksi uygulanmaktadır (28,44). Adolesanlar sigara içme ve östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı gibi risk faktörlerinden kaçınılmalıdır (4).

Kortikosteroidlerin LA ve az derecede AKA titreleri üzerine baskılayıcı etkisi vardır, fakat

tromboz riskini azaltmamaktadır. İmmunosupresif tedavinin de steroidler gibi primer AFS'nda etkisi yoktur (7).

AFS'unda trombozlu vakalar

Tromboz sendromlarına göre önerilen tedavi Tablo 3' de gösterilmiştir. AFS'lu erişkin hastalarda trombozun tekrarlama riski oldukça yüksektir ve genel görüş tekrarların önlenmesi için uzun süreli oral antikoagulan tedavi verilmesi yönündedir (20,45-47). Trombotik olayların sıklığının azaltılmasında warfarinin aspirinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (20,48). International normalized ratio (INR) oranı 2-3 arasında tutulan erişkin hastalarda tekrarın önlenemediği bu nedenle uzun süreli oral antikoagulan tedaviyle INR'nin 3 ve üzerinde tutulması önerilmektedir (20), ancak ölümcül kanama komplikasyonu nedeniyle yaygın olarak kabul görmüş bir yaklaşım değildir (47). Warfarinin etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da

mevcuttur. Erişkin hastaların %53'ünde warfarine rağmen trombozların tekrarladığı ve uzun süreli düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının başarılı olduğu belirtilmektedir (7). Ginsberg ve ark. warfarin tedavisi kesildikten sonra AFA pozitifliği devam eden ya da kaybolan hastalarda venöz tromboz tekrarı arasında fark gözlememişlerdir (49).

Çocuklarda tekrarlama riski erişkinlerden düşüktür ve AFA ilişkili tromboz daha azdır. Ayrıca oral antikoagulan alan çocuklarda oyun ve sporlarda kanama riski söz konusudur. Bu yüzden yoğun antikoagulan tedavi önerilmemektedir. Ancak optimal antikoagulan tedavi konusunda yeterli veriler mevcut değildir (4,50). AFA ilişkili trombozda heparin tedavisini takiben 6 ay INR değeri 2.5 olacak şekilde, daha sonrada INR 1.5-2.0 olacak şekilde uzun süre kumadin verilmesinin kanama ve tekrara neden olmadığı bildirilmiştir (51).

AFA kaybolduktan en az 6 ay sonrasına kadar (10), AFA mevcut olduğu sürece ya da yaşam boyu profilaksi öneren araştırmacılar vardır (36,47,52).

Tromboz tedavisinde heparin mi yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) mi tercih edilmeli?

Heparine göre düşük molekül ağırlıklı heparinin bazı avantajları vardır ve trombozun tedavisinde tercih edilir (53-55):

-Tahmin edilebilir farmokokinetik,

-Subkutan kullanım ,

-Minimal monitorizasyon,

-Uzun süreli kullanımda osteoporoz riski azdır (osteoblastlara daha az bağlanır, buda osteoklastların aktivasyonunda azalmaya neden olur),

-Heparine bağlı trombosipeni riski azdır (platelet ve platelet faktör 4'e daha az bağlanır),

-Birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimi azdır,

-Hemorajik komplikasyonları azdır.

Trombositopeni tedavisi

Tromboz başlıca klinik bulgu ise trombositopeni tedavisinde warfarin ile profilaksi düşünüle-

bilir ancak kanama riski yüksektir. Trombositopeni tek bulgu ise ITP gibi tedavi edilir (5).

Lupus antikoagulan - hipoprotrombinemi sendromunun tedavisi

Hipoprotrombinemiye bağlı oluşan kanamada kortikosteroidlere iyi yanıt alınmaktadır (15).

KAYNAKLAR

1. Gennerich W. Uber die atologie des lupus erythematodes. Arch Syphil Dermatol 1921; 135:184-207.
2. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 31: 621-2.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CD, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; 2: 1211-4.
4. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 657-76.
5. Greaves M, Cohen A, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2000; 109: 704-15.
6. Manco-Johnson MJ. Antiphospholipid antibodies in children. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 591-8.
7. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 333-46.
8. Kratz C, Mauz-Korholz C, Kruck H, Korholz D, Gobel U. Detection of antiphospholipid antibodies in children and adolescents. Pediatr Hematol Oncol 1998; 15: 325-32.
9. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipids-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. Blood 1994; 84: 2854-67.
10. Bick RL. Antiphospholipid-thrombosis syndromes. Biomedical Progress 2000; 13: 41-5.
11. Arnout J, Meijer P, Vermeylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European Concerted Action on Thrombophilia (ECAT) survey using plasmas spiked with monoclonal antibodies against human β 2 glycoprotein 1. Thromb Haemost 1999; 81: 929-34.
12. Currimbhoy Z. Transitory anticoagulants in healthy children. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984; 6: 210-2.
13. Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. Pediatrics 1992; 89: 691-5.
14. Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. J Pediatr 1999; 134: 199-205.

15. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983; 61: 684-92.
16. D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi LM, Viganò D'Angelo S. Autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1753-7.
17. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus(SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
18. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine(Baltimore)* 1989; 68: 366-74.
19. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arth Rheum* 1999; 42: 1309-11.
20. Khamashta MA, Cuadrado NJ, Mujic F, Taun NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
21. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995; 96: 291-4.
22. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
23. Horbach DA, van Oort E, Donders RC, Derksen RH, de Groot PG. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patient with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916-24.
24. Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti- β 2-Glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulants activity of activated protein C. *Blood* 1998; 91: 1999-2004.
25. Manco Johnson MJ, Nuss R, Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995; 48: 240-3.
26. Caporali R, Ravelli A, De Gennaro F, Neirotti G, Mantecuccio C, Martini A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 599-601.
27. Leak AM, Colaco CB, Isenberg DA. Anticardiolipin and anti-ss DNA antibodies in antinuclear antibody positive juvenile chronic arthritis and other childhood onset rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5(suppl 2): 18.
28. Caporali R, Ravelli A, Ramenghi B, Mantecuccio C, Martini A. Antiphospholipid antibody associated thrombosis in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1384-5.
29. von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996; 129: 339-45.
30. Montes de Oca MA, Babron MC, Bletry O, Broyer M, Courtecuisse V, Fontaine J, et al. Thrombosis in systemic erythematosus: a French collaborative study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 713-7.
31. Diniz RE, Goldenberg J, Andrade LE, Leser PG, Silva NP, Roizenblatt S, et al. Antiphospholipid antibodies in rheumatic fever chorea. *J Rheumatol* 1994; 21: 1367-8.
32. Asherson RA, Hughes GR, Gledhill R, Quinn NP. Absence of antibodies to cardiolipin in patients with Huntington's chorea, Sydenham's chorea and acute rheumatic fever. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1458.
33. Figueroa F, Berrios X, Gutierrez M, Carrion F, Goycolea JP, Riedel I, et al. Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever. *J Rheumatol* 1992; 19: 1175-80.
34. Reyes PA, Amigo PC, Banales JL, Nava A. Anticardiolipin antibodies, rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 2389.
35. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301-4.
36. Beşbaş N. Antifosfolipid antikor sendromu ile birlikte vaskülopati. *Katki Pediatri Dergisi* 1995;2: 201-13.
37. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 340: 341-4.
38. Inam S, Sidki K, Al-Marshedy AR, Judzewitsch R. Addison's disease, hypertension, renal and hepatic microthrombosis in "primary" antiphospholipid syndrome. *Postgrad Med J* 1991; 67: 385-8.
39. Ura Y, Hara T, Mori Y, Matsuo M, Fujioka Y, Kuno T, et al. Development of Perthes' disease in a 3-year-old boy with idiopathic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid antibodies. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9:77-80.
40. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, et al. Increased Lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100:743-8.
41. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-10.
42. Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, Leandro MJ, Amengual O, Ames PR, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) level and its association with impaired fibrinolysis in patient with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 69-73.
43. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100:530-6.
44. Hunt BJ, Khamashta MA. Management of the Hughes syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:115-7.

45. Derksen RHWM, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipids antibodies and and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
 46. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
 47. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 1997; 81 : 151-77.
 48. Roseve MH, Brewer PMC. Antiphospholipid antibodies: Clinical course after the thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
 49. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685- 91.
 50. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;71: 265-9.
 51. Silverman E. What's new in the treatment of pediatric SLE? *J Rheumatol* 1996; 23: 1657-60.
 52. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-59.
 53. Hirsh J, Weitz JI. Thrombosis and anticoagulation. *Semin Hematol* 1999; 36(suppl 7): 118-32.
 54. Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, Scott CA, Gill JC. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescent. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 137-42.
 55. Massicotte MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 98-9.
-

Geliş Tarihi: 10.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Yusuf Ziya ARAL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji BD,
ANKARA