

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Reyhan Diz Küçükkaya

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Arteriyel ve venöz tromboz eğilimi, tekrarlayan düşüklükler ve antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile karakterize antifosfolipid sendromu (AFS), edinsel trombofili nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, klinik tablodan negatif yüklü fosfolipidler ve fosfolipid-protein komplekslerine karşı oluşmuş olan antifosfolipid antikorlarının (lupus antikoagülanı-LA ve antikardiolipin antikorları-AKLA) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın tanısı Sapporo Kriterleri (1) ile konmaktadır (Tablo 1).

2006 yılında 11. Uluslararası Antifosfolipid Sempozyumunda AFS kriterleri yeniden revize edildi. Buna göre klinik kriterler aynı kalırken, laboratuvar kriterleri değişti. Anti-beta2-glikoprotein-I immüno globulin G ve M laboratuvar kriterlerine eklendi. Antifosfolipid antikorlarının 12 hafta aryla en az iki kez pozitif olması ve 40 ünite üzerindeki değerlerin pozitif kabul edilmesi gerektiği belirtildi. Ancak yapılan değerlendirmelerde Sapporo kriterlerine göre kesin AFS tanısı konabilen hastaların ancak %59'unda yeni kriterlere göre AFS tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle 2006 kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gündemdedir (2).

Antifosfolipid sendromunda tromboz

AFS'da mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör trombo-embolik komplikasyonlardır. Trombozlar hem arteriyel, hem de venöz sistemi tutabilmekte ve her doku ve organda olabilmektedir. Trombozların tekrarlama eğiliminde olması ve genellikle birbirini izleyen trombotik komplikasyonların aynı sistemi tutma riskinin yüksek olması (örneğin daha önce arteriyel trombozu olan olguda, nükste yine arteriyel tromboz görülmesi) dikkat çekicidir. Yaklaşık 2/3'ünde venöz tromboembolizm, 1/3'ünde arteriyel tromboz görülmektedir. Venöz trombozda ilk sırada derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE), arteriyel trombozda ise ilk sırada iskemik serebral atak yer alır, bunu miyokard infarktüsü ve dijital trombozlar izler. AFS'da alışılmadık bölgelerde tromboz (üst ekstremitte venlerinde, batin içi venlerde, kafa içi venlerde tromboz) sıktır (3-11).

Yapılan değişik çalışmalarda genç, sağlıklı popülasyonda AFA prevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir. Yaşla birlikte AFA prevalansının arttığı, özellikle ileri yaşta ve beraberinde kronik bir hastalığı olan olgularda prevalansın yüksek olduğu bildirilmektedir (12). AFA ile derin ven trombozu, miyokard infarktüsü ve inme arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalar mevcuttur (3-14). Ancak AFA'nın tromboz patogeneziindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. AFA-tromboz ilişkisini açıklamaya çalışan in vitro çalışmalar şu şekilde özetlenebilir:

- 1) AFA'nın endotel hücrelerini aktive etmesi: AFA'nın endotelden pro-adeziv ve pro-inflamatuar maddelerin salınımını arttırdığı, doku faktörü salınımını indüklediği, apoptozu indüklediği, endotelin salınımını arttırdığı, anneksin V'in prokoagülan etkisini arttırdığı gösterilmiştir.
- 2) Doğal antikoagülan sistem ile etkileşme: AFA'nın protein C ve S'i kofaktör olarak kullandığı ve inhibe ettiği, edinsel APC direncine neden olduğu, anneksin V çatısını bozduğu, antitrombini inhibe ettiği bildirilmiştir.
- 3) Trombositlerin aktivasyonunu sağladığı ve agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir.
- 4) AFA'nın eikazonoid metabolizmasıyla etkileşmesi: Endotelden prostasiklin yapımının azaldığı, trombositlerden ise tromboksan A2 üretiminin arttığı; bu şekilde tromboksan/prostasiklin oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.
- 5) AFA'nın fibrinolitik mekanizmaları bozduğuna dair yayınlar mevcuttur (3,5,6,9).

Antifosfolipid sendromunda trombositopeni

AFS hastalarının %20-40'ında trombositopeni görülebilir. Genellikle trombositopeni hafif-orta derecededir (70.000-120.000/mm³), ancak %5-10 olguda ağır trombositopeni olabilir. Trombositopeni klinik kriterler içinde yer almaz. Bu nedenle tek başına trombositopenisi olan hastalarda AFA pozitif bulunduğu AFS tanısı konulamaz. Yapılan pros-

Tablo 1. 1998 Sapporo kriterleri*

Klinik Kriterler

- 1) Tromboz: Herhangi bir doku veya organda arteriyel, venöz veya küçük damar trombozuna yol açan bir veya daha fazla klinik atak olması,
- 2) Gebelik morbiditesi:
 - a) Bir veya daha fazla sayıda, 10. gestasyon haftası ve daha ileri dönemde, morfolojik olarak normal olduğu ultrason veya direkt muayene ile gösterilmiş fetüs kaybı,
 - b) Ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. gestasyon haftası veya daha ileri dönemde, morfolojik anomalisi olmayan, bir veya daha fazla prematüre doğum olması,
 - c) Üç veya daha fazla sayıda 10. gestasyon haftasından önce açıklanmayan spontan düşüklüklerin olması (kromozom anomalisi, annede hormonal veya anatomik bir patoloji saptanmamalı)

Laboratuvar Kriterleri

- 1) Orta veya yüksek titrede antikardiolipin IgG veya IgM antikorlarının pozitifliği** Testlerin $\beta 2$ GPI'e bağımlı standart ELISA yöntemiyle araştırılması gereklidir.
- 2) Lupus antikoagülanı pozitifliği** . ISTH kriterlerine göre:
 - a) Fosfolipide bağımlı pıhtılaşma testlerinin (tarama testleri: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı, sulandırılmış Russell's viper venom zamanı, sulandırılmış protrombin zamanı, textarin zamanı) uzamış olması
 - b) Tarama testinin, trombositten fakir normal plazma ile karışım yapıldığında düzelmemesi,
 - c) Tarama testinin fosfolipid ekleme testi ile kısalması veya normalleşmesi,
 - d) Başka koagülopatilerin (örneğin FVIII inhibitörü veya heparin kullanımı) dışlanması gereklidir.

*Tanı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriter olmalıdır,

**En az 6 hafta aryla, 2 veya daha fazla ölçümde pozitif bulunmaları gereklidir.

pektif çalışmalarda bu olguların tromboz açısından riskli olduğu anlaşılmıştır (15). Hafif ve orta derecede trombositopenide kanama riski oldukça düşüktür. Kanama bulgularıyla başvuran hastalarda üremi, antiprotrombin antikorları varlığı gibi eşlik edebilecek diğer patolojiler akla gelmelidir. Ağır trombositopenide yaklaşım immün trombositopenik purpuralı hastalardaki gibidir. İlk basamakta steroid tedavisi uygulanır.

Antifosfolipid sendromda tromboz tedavisi

Tedaviye hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre karar verilir.

- a) Tesadüfen AFA-pozitif saptanan, klinik belirti ve bulguları olmayan kişiler: AFA'nın normal populasyonda görülme sıklığı %1-5 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle herhangi bir trombotik atağı olmayan veya kriterlere uygun gebelik kaybı olmayan bir olguda sadece antikor pozitifliğinin saptanması tedavi için yeterli bir gerekçe değildir. Bazı araştırmacılar AFA-pozitif kişilerin riskli durumlarda (operasyon, puerperal dönem vb) profilaksi alması gerektiğini savunmaktadır, ancak bu konuda yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur (10,16).
- b) AFA-pozitif AFS kriterlerini dolduran hastalarda primer tromboz profilaksisi: AFA-pozitif olan ve gebelik komplikasyonları nedeniyle AFS tanısı alan kişilerde tromboz riskinin de yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (17). Bu nedenle bir çok yayında bu hastalarda tromboz açısından profilaksi yapılması önerilmektedir. Ancak

hangi hasta grubuna, ne zaman, hangi ilacın, ne dozda ve ne kadar süre verileceği konusunda kontrollü çalışma yoktur. Genellikle aspirin (80-325 mg'a kadar değişen dozlarda) tavsiye edilmektedir (17). SLE-AFS olgularında hidrosiklorokin kullanımının trombozdan koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (18).

- c) AFS'de venöz tromboz tedavisi: İlk venöz tromboz atağının tedavisi idiyomatik derin ven trombozu tedavisi gibidir. Heparin, ardından oral antikoagülan tedaviye geçilir. Tekrarlayan tromboz riski yüksek olduğundan sendromun tanımlandığı ilk yıllarda ilk ataktan sonra hayat boyu, INR 3 üzerinde olacak şekilde antikoagülan tedavi önerilmekteydi. Ancak daha sonra INR 2-3 arasında tutulacak tedavi dozunun yeterli olduğu gösterildi. 2004 American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzunda ilk venöz trombo-embolik ataktan sonra tedavinin 12 ay devam etmesi önerilmektedir (19). Eğer hastada başka risk faktörleri varsa (kalıtsal trombofili, malignite gibi edinsel eradike edilemeyen risk faktörleri vb) tedavi hayat boyu yapılmalıdır. İlk trombotik ataktan sonra sigara içme, obezite, hormon replasman tedavisi gibi risk faktörlerini uzaklaştırmak rekürrensi engellemede çok önemlidir.
- d) AFS'da arter trombozunun tedavisi: Geçici iskemik atak, serebral arter trombozu ve akut koroner sendromlar en sık rastlanan arter trombozu bölgeleridir. Arteriyel tutulumda mortalite ve morbidite daha yüksektir. Akut koroner sendrom tanısı konan AFS olgularında yüksek doz (INR>3) oral antikoagülan tedavi önerilir. Bu tedavi-



ye aspirin eklenmesinin yararı tartışmalıdır (10). Serebral trombozlu AFS olgularında yapılan çalışmaların sonuçları biraz daha farklıdır. APASS (The Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group) çalışmasında (20), 325 mg/gün aspirin ile INR hedefi 2.2 olan antikoagülan tedavi-

nin iskemik inmedeki etkisi karşılaştırıldığında, iki kolda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu hastalarda eşlik eden kardiyak problemler varsa (kapak lezyonları, atrial fibrilasyon, intrakardiyak trombus gibi) oral antikoagülan tedavi tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheum* 1999;42:1309.
2. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2006; 66:927.
3. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV: Antiphospholipid syndrome. *Clin Rheum Dis* 11:591,1985.
4. Harris EN: Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990 74:1.
5. Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002 346:752, .
6. Hanly JG: Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003 168:1675.
7. Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999 353:1348.
8. Goodnight SH: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Op Hematol* 1994 1:354 .
9. Santoro SA: Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanisms. *Blood* 1994 83:2389.
10. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I: Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. 2000 109: 704.
11. Greave Petri M. Epidemiology of antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000 15:145.
12. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al : Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86:3685.
13. Simioni P, Prandoni P, Zanon E et al: Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1996; 76:187.
14. Nojima J, Suehisa E, Akita N et al: Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants. *Br J Haematol* 1997; 96:447.
15. Diz-Küçükaya R, Demir K, Yenerel MN, Nalçacı M, Kaymakoğlu S, İnanç M. Coexistence of homozygous factor V Leiden mutation and antiphospholipid antibodies in two patients presented with Budd-Chiari syndrome. *Haematologia*, 2002; 32: 2061.
16. Gezer S: Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003; 49: 696-74.
17. Erkan D, Merrill JT, Yazıcı Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High risk of thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1466-1467.
18. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort. Effects on lipids, glucose, and thrombosis. *Lupus* 1996; 5(supp 1): S16-22.
19. Buller HR, Agnelli G, Hull RD. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 (supplement):401S-428S.
20. The WARSS, APASS, PICSS, HAS and GENESIS study groups. The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7:100-112.

