

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), arteriyel ve venöz tromboz nedeniyle fetal ölüm ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açan otoimmün klinik bir patolojidir (10,23,24).

Hughes Sendromu olarak bilinen, APS kazanılmış (acquired) 'antikor-bağımlı tromboza eğilim (trombofili)' sonucunda gelişen multisistemik bir otoimmün hastalık olup üç temel antikor grubu ile ilişkilidir (4,24,26).

1. Antikardiyolipin Antikoru (ACA)
2. Lupus Antikoagülanı (LA)
3. Beta-2-Glikoprotein I Antikoru

Bu antifosfolipid antikorların varlığı ile ortaya çıkan hiperkoagülabilitate, kendisini sadece 'koagülasyon testlerinde bozukluk' şeklinde gösterebileceği gibi serebrovasküler olay, venöz tromboz, arteriyel tromboz veya obstetrik komplikasyon şeklinde de ortaya çıkabilir (10,14,17,23).

Antifosfolipid antikorları ilk olarak sifiliz testlerinde yalnızca pozitiflik olan hastalarda bildirilmiş ve 1957 de tekrarlayan gebelik kayıpları ile lupus antikoagülan arasında bir bağ olduğu bulunmuştur. 1986'da ilk olarak antifosfolipid sendromu tanımlanmıştır. 1999 yılında ise uluslararası klinik ve laboratuvar tecrübelerine dayanarak antifosfolipid sendromunu belirleyen kriterler yayınlanmıştır (10,17,26).

Epidemioloji

Antifosfolipid antikorlar genel popülasyonun %14'ünde, SLE'li hastaların ise %30-50'sinde görülürler (12). Ayrıca Sifiliz, Lyme hastalığı, sık görülen virüs ve mikoplazma enfeksiyonlarında ile bazı ilaçların kullanımında da (Klorpromazin, klonidin, fenitoin, prokainamid) geçici

antifosfolipid antikorları bulunabilir. Fakat bu gibi durumlarda tromboz oluşumu görülmez.

Antifosfolipid antikorları pozitif ailelerde yapılan araştırmalarda HLA-DR7, DR4, DQw7 ve DRw53 ile aralarında ilişki olduğunu gösterilmiştir (25).

Antifosfolipid Antikor Sendromu (APS) Fiziopatolojisi

Antifosfolipid antikorlar negatif yüklü fosfolipidlere, fosfolipid-bağlayan proteinlere ya da her ikisine karşı oluşan otoantikorlardır. Klinik semptomlara neden olan antikorların az bir kısmı gerçekten anyonik fosfolipidlere karşı gelişmiş 'antifosfolipid antikorlar' olmasına karşın, klinikte önemli sorun oluşturan trombotik antikorların çoğunluğu fosfolipidlerin kompleks yaparak bağlandığı β 2-glikoprotein I, protrombin (koagülasyon faktör II), anneksin V, faktör XII gibi plazma proteinlerine karşı gelişmiş 'antifosfolipid antikorlar' olarak tanımlanmaktadır (10,23,24,26).

Antifosfolipid antikorlarının gebelik kayıpları ve tromboza oluşumundaki rolünü açıklayan mekanizmalar öne sürülmektedir. Antifosfolipid antikorlar, koagülasyonu kontrol eden fosfolipidler ve fosfolipid-bağlayıcı proteinlerinin fonksiyonları üzerine etki gösterebilirler. Antifosfolipid antikorlarının trombozla birlikte görülmeleri APA'nın trombozda rolü olduğunu doğrulayacak kadar kuvvetlidir. Bu antikorların varlığında; pıhtılaşma faktörleri, bunların fizyolojik inhibitörleri, fibrinolitik proteinler, trombositler ve endotel hücreleri ile etkileşiminde bozukluklar görülebildiği bildirilmiştir.

Antifosfolipid antikorları aracılığıyla tromboza yol açan olası mekanizmalar;

- Prostatiklin salınımının inhibisyonu
- Trombomodulin aktivasyonunun inhibisyonu
- Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması ile fibrinolizisin inhibisyonu
- Endotel hücrelerine bağlanma ve/veya sitotoksite
- Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu

- Antitrombin III, prekallikrein ve protein S'in inhibisyonu
- Doğal antikoagülan maddelerle etkileşim (β 2-glikoprotein)

Antifosfolipid sendromunun gebelik üzerindeki etkisinin anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Desidua spiral arteriollerde daralma, intimada kalınlaşma, akut ateros ve fibrinöz nekroz, antifosfolipid sendroma bağlı fetal kayıp vakalarında izlenmektedir. Plasentada yoğun nekroz, infarktlar ve trombozun meydana geldiği vakalar da rapor edilmektedir (10,15,17,21,24).

Antifosfolipid Antikorlarının Bakılmasını Gerektiren Endikasyonlar

- Tekrarlayan gebelik kayıpları (3 ya da daha fazla sayıda spontan abortus ile beraberinde 1'den fazla canlı doğum olmaması)
- Açıklanamayan 2. ya da 3. trimester fetüs kaybı
- Erken gebelik döneminde başlayan preeklampsi (34. gebelik haftasından önce)
- Açıklanamayan venöz ya da arteriyel tromboz
- Açıklanamayan felç
- Açıklanamayan geçici iskemik atak ya da amorozis fugax (Retina damarlarında iskemik atak)
- SLE ya da diğer kollagen doku hastalıkları
- Otoimmün trombositopeni
- Otoimmün hemolitik anemi
- Livedo retikularis (Deride arteriolde staz sonucunda oluşan ülserasyon)
- Korea gravidarum (Gebelik koresi; gebelikte görülen aritmik, hızlı, sıçrayıcı veya akıcı, basit veya kompleks özellikte genellikle ekstremitelerin distalini tutan küçük amplitüdümlü istemsiz hareketler)
- Yalancı pozitif VDRL
- Koagülasyon testinde açıklanamayan uzama
- Açıklanamayan ağır intrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Antifosfolipid Antikor Sendromunda Klinik Tablo

Antifosfolipid Antikor Sendromu (APS) sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün bir hastalığa bağlıysa 'sekonder APS', eşlik eden ve altta yatan başka bir hastalık yoksa 'primer APS' olarak isimlendirilmektedir.

Antifosfolipid antikor sendromunda, antifosfolipid antikorların

üretimi, gebelik kayıpları (fetal ölüm, tekrarlayan gebelik kayıpları), arteriyel ve venöz tromboz, beraberinde otoimmün trombositopeni, sifiliz testlerinde yalancı pozitiflik ve livedo retikularis görülebilir. Tromboz oluşumu ve tekrarlayan gebelik kayıplarında antifosfolipid sendromu en önemli bir nedenlerden biri olduğu ileri sürülmektedir (10,17,24).

Trombotik Komplikasyonlar

Klinik trombotik vasküler komplikasyonlar sıklıkla antifosfolipid antikorlar ile birlikte görülür. Trombotik bulgular antifosfolipid antikorlu hastaların %30'unda görülmektedir (10). Trombozların yaklaşık %70'i venöz, %30'u arteriyel tromboz olarak gözlenmektedir. Venöz tutulum, en sık alt ekstremitede izole derin ven trombozu veya pulmoner emboli ile birlikte, Arteriyel tromboz en sık serebrovasküler olaylarda birlikte,

serebral iske mi, geçici iskemik ataklar şeklinde seyreder. Venöz tromboz koagülasyon faktörleri ile ilişkili mekanizmalar sonucu oluşurken, arteriyel tromboz daha çok trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur. Trombozların tekrarlama riski nedeniyle uzun süreli antikoagülan tedavi gereklidir. Tedavi edilmeyen hastaların %10-29'unda rekürrens görülmektedir (10,12,15,24).

Maternal riskler

Antifosfolipid sendromundaki maternal riskler, tromboz, felç, preeklampsi, abrubio plasenta, postpartum sendrom, preterm doğuma eğilim ve tekrarlayan spontan düşükleridir. Antifosfolipid sendromunda %20-50 oranında görülen preeklampsi %32-65 gibi yüksek oranlarda preterm doğuma

yol açmaktadır. Gebeliğin 34. haftasında ya da daha öncesinde erken başlayan preeklampsi vakalarının %11-17'sinde antifosfolipid antikorlar saptanmıştır. Gebelerde tromboz ve felç oranları %5 ve %12 olarak tespit edilmiştir (10,12,24).

Fetüs yönünden riskler

Antifosfolipid sendromundaki fetal riskler fetüs ölümü ve intrauterin gelişme geriliğidir. Gebeliğin 10-12. haftaları sonrasında fetüs ölümü, erken embriyo kaybına göre

antifosfolipid sendromuna bağlı gebelik kaybı için daha spesifiktir (10,12,24).

Trombositopeni

Trombositopeni hastaların %20-25'inde ortaya çıkar. Trombositopeniye bağlı kanama genellikle hafif veya nadir görülmektedir. Ancak hastaların %5-10'unda ciddi kanamalara sebep olmaktadır. Immunolojik kökenlidir, otoimmün hemolitik anemi de eşlik edebilir. Antifosfolipid antikorlarının varlığı ile trombositopeni arasındaki ilişki açık değildir. Antifosfolipid antikorların trombosit membranına bağlanarak trombosit yıkımına neden olduğu düşünülmektedir.

Antifosfolipid antikorları İdiopatik trombositopenik purpura (ITP)'li hastaların serumunda saptanmış ve trombositopenin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) hastalarında antifosfolipid antikorlar saptandığında bu hastalarda belirgin antifosfolipid sendromu gelişme olasılığı bulunduğu gösterilmiştir (8,10,12,24).

Antifosfolipid Antikor Sendromunda Laboratuvar

Antifosfolipid sendrom (APS) tanısına, klinik bulgular ve hemostaz laboratuvar testlerinin uygun biçimde kombine edilmesiyle ulaşılabılır. Bundan dolayı, antifosfolipid antikorların laboratuvarında gösterilmesi büyük önem taşımaktadır. APS testleri başlıca koagülasyon-temelli testlerle Lupus Antikoagülan (LA) 'nın gösterilmesi ve solid-faz temelli kitlerle antifosfolipid antikorların araştırılması olarak düşünülebilir (17).

Her iki ana test grubunun belli testleri APS taraması ya da APS tanısının confirmasyonu amacıyla kullanılmalıdır. Her aşamada klinik tablo ve bulgular ile gösterilen antikorların karşılaştırılması hastalarda 'aşırı yoğun' ya da 'yetersiz' klinik pratik uygulamalardan kaçınmayı sağlayacaktır (1,10).

Klinik patolojik sürece göre antifosfolipid antikorlar, primer tromboz nedeni olabileceği gibi sadece sürece eşlik eden masum bir laboratuvar anormalliği şeklinde kendini gösterebilir. Bir hastada LA veya başka antifosfolipid antikorlar saptandığında pozitif bulunan testler en az 6 hafta aryla iki

kez saptanmalıdır. Kalıcılık ve titrede artış gösteren antikorlar klinik trombotik olaylarla ilişkilidir. Saptanan antikorların çoğunluğu geçici alloimmuniteye bağlı olup bir yıl içinde kendiliklerinden kaybolabilir. Özellikle asemptomatik ve klinik olarak problemi olmayan bireylerde bu gerçeğin bilincinde olarak zarar verici riskli tedavi yaklaşımlardan da uzak durulmalıdır (2,11,14,17).

APTT, kaolin pıhtılaşma zamanı (KCT), dilue Russell viper venom zamanı (DRVVT), antifosfolipid antikor varlığını göstermede tarama amaçlı kullanılan koagülasyon testleridir. Taramada fosfolipid bağımlı koagülasyon testinin uzaması ve mixing test ile uzamanın istikrarlı olduğunun tespit edilmesinden sonra confirmasyon testleri (platelet nötralizasyon ve hegzogonal faz fosfolipid testleri gibi) yapılabilir (Şekil 1). Koagülasyon-eksenli bu testler yapıldıktan sonra olası APS hastalarında solid-faz ELISA testleriyle Anti-β2 glikoprotein I ve antiprotrombin gibi antikorlar aranabilir (2,10,11,14,17).

Lupus Antikoagölan

Klasik olarak invitro, fosfolipid-bağımlı koagülasyon testlerini uzatan otoantikolar olarak tanımlanır. İlk kez 1952'de sistemik lupus eritematozus (SLE) varlığında dolaşan bir antikoagölan olarak gösterilmiş olması sonucunda bu antikora LA terimi hatalı olarak verilmiştir. 'Lupus' terimi hatalı olarak bu antikoru SLE hastalarına has olduğu izlenimini verirken antikoagölan terimi de yanlış olarak hemorajik bir klinikle birlikteliği akla getirmektedir. Aslında LA kanamaya değil kazanılmış trombofilik veya klinik tromboza neden olabilmektedir. SLE hastalarının ancak %20 kadarında LA bulunmaktadır (15,17,19). LA genel popülasyonun % 2-4'ünü etkiler ve trombozla ilişkilidir. Tromboz LA pozitif hastaların %5-20'sinde görülür. Öte yandan LA antikoruна sahip iken SLE tanısı konamayan ve 20 yıllık bir izlem süresine karşın SLE gelişmeyen bir popülasyon vardır. LA varlığı klinik pratikte trombofilik veya tromboz riskinin göstergesi olabilmektedir. Ama tüm antifosfolipid antikorumun sadece dörtte biri lupus antikoagölanıdır (15,17,19).

➤ Plazmada lupus antikoagölanının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin aşağıda belirtilen kriterlerine göre tespit edilmesi gerekmektedir;

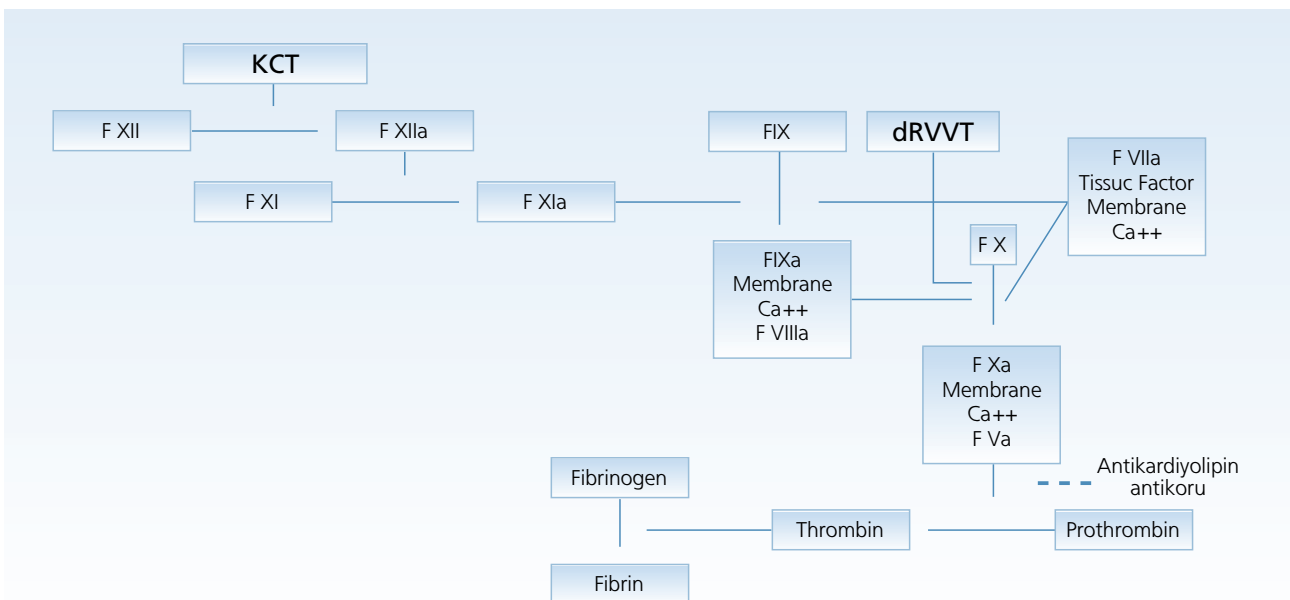
1. Tarama testinde fosfolipid-bağımlı koagülasyonun uzaması (ör: aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, DRVVT tarama)
2. Faktör eksikliklerinden ve dolaşımdaki inhibitörlerden ayırmak için tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının normal plazma ile karışım sonrasında düzelmemesi (Mixing test)
3. Tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının fazla miktarda fosfolipid eklenmesi sonrasında kısalması ya da düzelmesi (Doğrulama testi)
4. Bu üç kriterle birlikte spesifik olarak koagülasyon faktör inhibitörünün (örneğin faktör VIII inhibitörü) ve hastada bir koagülopatinin olmaması gerekir (17,26).

LA, geleneksel olarak APTT , Kaolin clotting time (KCT) ve Dilute Russell Viper Venom Time (DRVVT) gibi antikoagölan etkiye sahip fosfolipide duyarlı pıhtılaşma testleri kullanılarak saptanır (10,20).

DRVVT Tarama ve Doğrulama Yöntemi

Russell's Viper Venomu doğrudan Faktörü X'u aktive eden bir yılan zehiridir. Aktive FX fosfolipid ve faktör V ile birlikte protrombini trombine çevirerek pıhtılaşmayı sağlar. Böylece DRVVT testi ekstrinsek yolun FVII'sini ve intrinsek yolu pas

ederek direkt FX'u aktive eder. Bu nedenle DRVVT temas faktörü anormalliklerinden veya faktör VIII eksikliği ya da antikorumlarından etkilenmediği için; APTT'ye oranla LA'ya daha spesifiktir (Şekil 1) (9,5).



Şekil 1: Koagülasyon yolunda DRVVT, KCT ve ACA'nın etkileri

1 - DRVVT Tarama

DRVVT Tarama reaktifi içinde bulunan Russell Viper Venomu, doğrudan FX'u aktive ederek plazma pıhtılaşmasını başlatır. Pıhtılaşma zamanı normal aralık içindeyse, LA için ilave testte gerek yoktur.

Eğer, DRVVT tarama testi uzamış bulunursa, LA varlığını kesin olarak teşhis etmek için doğrulama testi yapılması gereklidir (9,5).

2 - Mixing Test

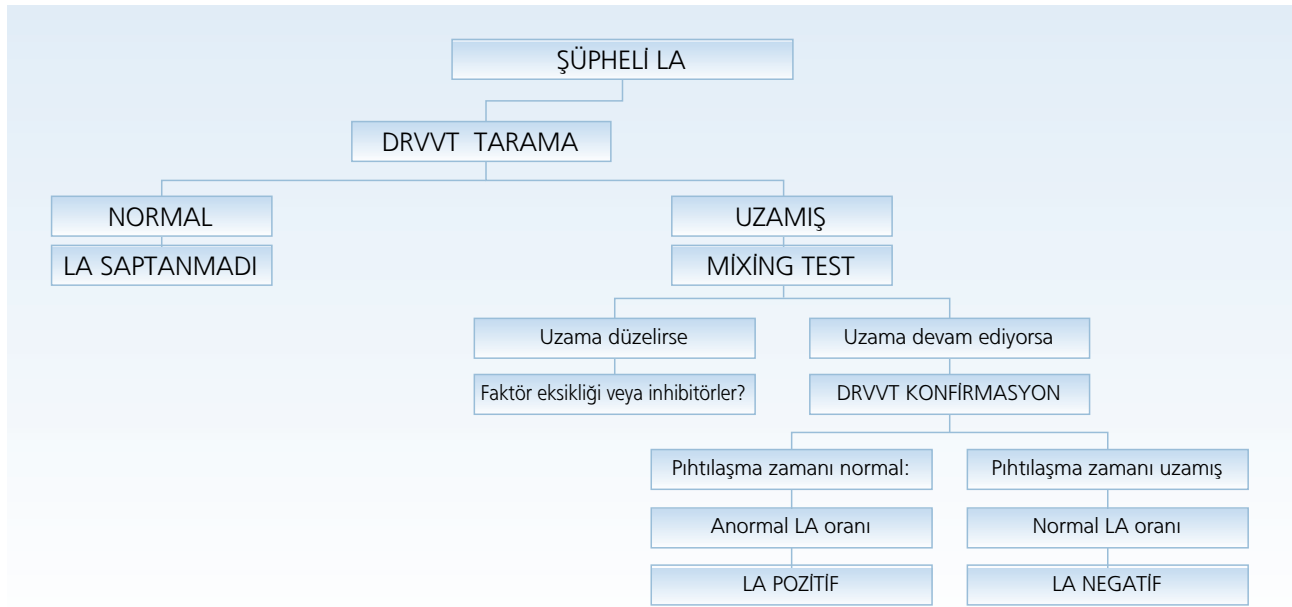
Faktör eksikliklerinden ve dolaşımdaki inhibitörlerden ayırmak için normal plazma ile test edilecek hasta plazması karıştırılarak test tekrarlanır. Hastada faktör eksikliği veya inhibitörleri

mevcutsa uzama düzelirken, lupus antikoagülanı varlığında testte düzelme olmayacaktır.

3 - DRVVT Doğrulama

DRVVT doğrulama reaktifi, DRVVT tarama reaktifine benzer fakat yüksek oranda fosfolipid konsantrasyonu içerir. Bu fazla fosfolipid, LA antikoruna karşı etkide bulunur ve pıhtılaşma zamanını büyük ölçüde düzeltir. Bu testler sonucunda, tarama

testinde bulunan pıhtılaşma zamanı, doğrulama testinde bulunan pıhtılaşma zamanına oranlanarak LA pozitifliğinin derecesini bulunur (Şekil 2) (9,5).



Şekil 2: Lupus Antikoagülan saptanması için DRVVT Tarama ve Doğrulama testlerinin akış tablosu

Antikardiyolipin Antikoru (ACA)

Kardiyolipine karşı gelişmiş antifosfolipid antikordur. Antikardiyolipin Antikoru (ACA) dışında da anyonik fosfolipidlere karşı gelişmiş antifosfolipid antikordur. Bunlara örnek olarak anti-fosfolipid etanolamin, anti-fosfolipid inositol verilebilir. Ancak klinik pratikte en sık kullanılan kit ve dolayısıyla hakkında halen en çok bilgi sahibi olunan antifosfolipid antikoru ACA'dır. Tanıda ELISA yöntemi ile antikardiyolipin antikoru IgG ve/veya IgM düzeyleri ölçülebilir ve hafif, orta veya yüksek IgG veya IgM antifosfolipid antikoru düzeyi olarak ifade edilir (15,19).

1999 yılında, The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)'nin belirlediği antifosfolipid sendrom tanısı için kanda IgM ya da IgG tipi antikardiyolipin

antikordlarının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda orta ya da yüksek titrede bulunması gerekir (26). Antikardiyolipin antikordlarının belirli izotiplerinin farklı klinik belirtilerin varlığı ile ilişkili olup olmadığı henüz tam açık değildir. Yüksek veya orta titrede IgG antikoru varlığı hem arteriyel hem de venöz tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Çalışmalarda IgG-ACA antikoru seviyesinin fetal kayıpla birlikte belirgin derecede yükseldiği görülmüştür. Bu olgularda en duyarlı test, düşük anamnezi ile birlikte yüksek titrede IgG-ACA düzeyleridir. Oysa yüksek veya orta titrede IgM antikordunun sadece venöz trombozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda ACA'nın yüksek veya orta titrede IgA antikoru ise antifosfolipid sendrom riskini artırdığı

düşünülmektedir. Ayrıca IgA antikorunun prevalansı farklı etnik kökenlere göre belirgin heterojenite gösterebilmektedir (3,18).

Antikardiyolipin antikorlar (ACA) genel popülasyonda da yaygın olarak bulunmaktadır ve her zaman antifosfolipid sendrom ile ilişkili değildir. Çalışmalarda gösterilmiştir ki genel popülasyonda IgM pozitifliğinin prevalansı IgG pozitifliğinden daha yüksektir. Genel popülasyonda IgM pozitifliği %9.4, IgG pozitifliği %6.5 görülmektedir. Ayrıca normal gebeliklerde de IgM pozitifliği %17, IgG pozitifliği %10.6 gibi yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (3,17,18).

Antikardiyolipin antikorları, APS tanısı için LA'ndan daha

sensitiftir ve APS'li hastaların %80-90'ında pozitif bulunmaktadır. Bununla beraber LA'nın, APS için ACA'dan daha spesifik olduğu düşünülmektedir. APS ile ilişkili bu antikorların heterojenitesinden dolayı APS tanısı için LA ve ACA birlikte değerlendirilmelidir (2,17).

Sifiliz tanısında kullanılan VDRL aglütinasyon testinde de kardiyolipine karşı oluşmuş antikorlar tayin edilir. ACA için ilk solid-faz immunoassayler 1980 yılında bulunmuştur. Bu solid-faz yöntemleri klasik VDRL testinden en az 100 kat daha sensitiftir. Fakat antikardiyolipin antikorları, herhangi bir koagülasyon bozukluğu bulunmayan, sifiliz veya diğer infeksiyöz hastalığı bulunan hastalarda da yalancı pozitifliğe neden olabilir (3,7,13,17).

Anti- β 2-Glikoprotein I Antikoru

Antikardiyolipin antikorları (ACA), 50kDa büyüklüğünde serum kofaktörü olan β 2-glikoprotein I varlığında kardiyolipin ile reaksiyona girer. β 2-glikoprotein I antikardiyolipin antikorlarının kardiyolipine bağlanmasını arttırmaktadır. Elde edilen kanıtlar *β 2-glikoprotein I'ya karşı oluşan antikorların APS'ye sebep olan esas kaynak olduğunu ve ACA'dan APS ile daha uyumlu bir antikor olabileceğini düşündürmektedir* (15,17,19,23).

Anti- β 2-Glikoprotein I antikoru klinik semptomu olan APS'li hastalarda sıklıkla saptanmış ve trombozisle ilgili IgG, IgM ve IgA olmak üzere üç izotipi tanımlanmıştır (6,22).

Anti- β 2-Glikoprotein I antikoru, normal bir plazma proteini olan β 2-glikoprotein I etkisini inhibe etmektedir. β 2-glikoprotein I, normalde uyarılmış trombositler yüzeyindeki koagülasyon faktör ağı oluşumunu bloke ederek antikoagülan etki gösterir. β 2-glikoprotein I anyonik fosfolipidlere bağlanır ve intrinsik koagülasyon yolunun kontakt fazını, ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu ve protrombinaz aktivitesini inhibe etmektedir(23). Bir antifosfolipid antikor olan anti- B2-glikoprotein I antikoru, bu süreci olumsuz etkileyerek tromboza eğilimi arttırmaktadır (6,15,17,19,23).

Anti- β 2-Glikoprotein I Antikoru Trombozisle Oluşum Mekanizması (23)

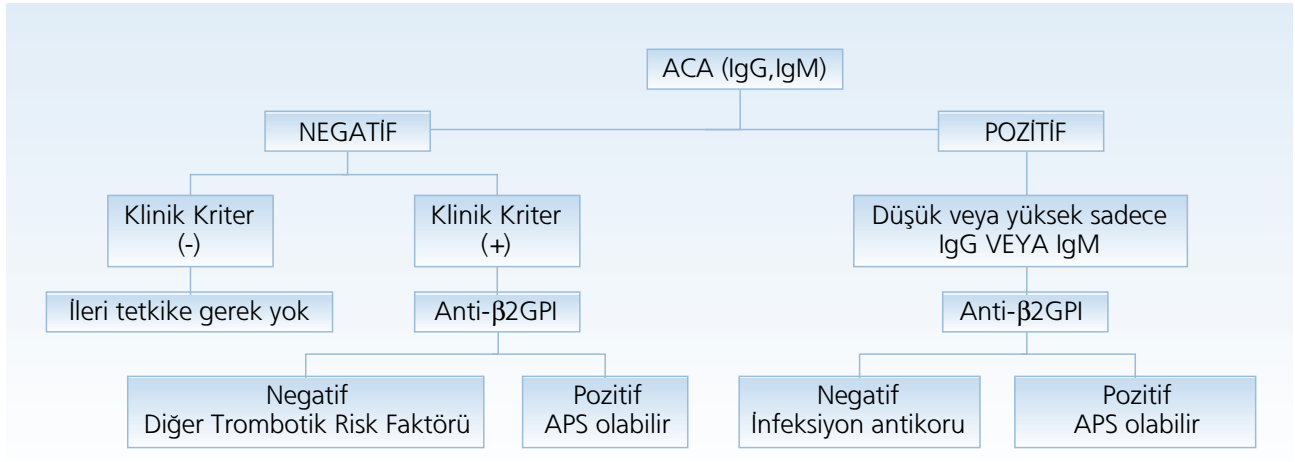
- Protein C aktivasyonunun inhibisyonu
- Faktör Va ve VIIIa'nın protein C ve S ilişkili inaktivasyonunun inhibisyonu
- Faktör XIII/Prekallikrein ilişkili fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu
- Antitrombin III'ün heparan-sülfat ilişkili aktivasyonunun inhibisyonu
- Yüksek trombosit aktivasyonu
- Trombositler ile FXa yapımının aktivasyonu
- β 2GPI ve C4b-binding protein ilişkisinden dolayı düşük Protein S düzeyleri

Solid faz immunoassaylerin çoğunlukla Antikardiyolipin antikorları (ACA), β 2-glikoprotein I'e bağlı kardiyolipin ve diğer negatif yüklü fosfolipidleri tanımlama göz önünde tutulduğunda anti- β 2-Glikoprotein I antikoru ile ACA'nın trombozisle ilişkisindeki farklılıkların olması şaşırtıcıdır. β 2-Glikoprotein I antikoru ile ACA tamamen benzer değildir ve β 2-Glikoprotein I'den bağımsız ACA'lar vardır. Bunlar trombozisle ilişkisi olmayan durumlarda da sıklıkla saptanabilir. Direkt β 2-Glikoprotein I antikorunu ölçen ELISA yöntemleri bu β 2-

Glikoprotein I'den bağımsız ACA'ların ölçümüne engel olur. Bundan dolayı bu β 2-Glikoprotein I antikorununun APS'de klinik kriterlere karşı spesifikliğı daha yüksektir (11).

Antikardiyolipin antikorları (ACA) başta sifiliz olmak üzere bazı infeksiyonlar sonucunda oluşan fosfolipid antikorlar ve özellikle dsDNA gibi diğer otoantikorlar ile çapraz reaksiyon vererek yalancı pozitif sonuç verebilirler. Solid fazdan fosfolipid eliminasyonu ve sadece β 2-Glikoprotein I kullanılarak yapılan testlerde bu çapraz reaksiyon görülmediğı için APS tanısı için daha spesifik testlerdir (11,23). ACA'si negatif bulunan APS'li hastaların %20'sinde B2-glikoprotein I antikoru pozitif bulunabilir. Bundan dolayı B2-glikoprotein I antikoru LA ve ACA'ları negatif fakat klinik bulgusu güçlü olan hastalarda APS tanısında çok önemli bir markerdir (6,7,13,22).

APS tanı kriterlerinden olan ve APS hastalarının beşte birinde bulunan trombositopeninin patogeneğinde de Anti β 2-glikoprotein I antikorunun sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Anti β 2-glikoprotein I antikorunun aktive trombositlerin yüzeyindeki β 2-glikoprotein I/fosfolipidlerin kompleksine bağlanarak dalak makrofajlarınca bu trombositlerin patolojik yıkılımlı ve atılımına neden olduğu, böylece trombositopeninin ortaya çıktığı düşünülmektedir (15,17,19,23).



Şekil 3: Antifosfolipid sendromu tanısında önerilen basamak tekniği

Antifosfolipid Sendrom Tanı Kriterleri

The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)'nın 'International consensus statement on preliminary

criteria for APS' çalışmasıyla APS tanısı için gereken klinik ve laboratuvar kriterler belirlenmiştir (Şekil 3) (17,26).

APS

Klinik Kriterleri

1. Vasküler Tromboz:

- Herhangi bir doku ya da organda bir veya daha fazla klinik olarak ortaya çıkan arteriyel, venöz veya kapiller tromboz
- Yüzeysel venöz tromboz dışındaki tromboz, radyoloji, Doppler ya da histopatoloji ile doğrulanmış olmalıdır. Histopatolojik olarak damar duvarında ciddi bir inflamasyon bulgusu olmaksızın tromboz varlığı gösterilmelidir.

2. Gebelik morbiditesi :

- 10. gebelik haftası ya da sonrasında 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetüs kaybı.
- 34. gebelik haftası ya da öncesinde 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal prematür yenidoğan
- 10. gebelik haftası öncesinde 3 ya da daha fazla sayıda açıklanamayan ardışık spontan abortus.

Laboratuvar Kriterleri

1. Antikardiyolipin Antikorları:

- Kanda IgM ya da IgG tipi antikardiyolipin antikorlarının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda orta ya da yüksek titrede tespit edilmesi.
- (2-glikoprotein l'e bağlı antikardiyolipin antikorlarına karşı Standard ELISA yöntemi ile ölçüm yapılır.)

2. Lupus Antikoagülan Antikorları:

- Plazmada lupus antikoagülanının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin aşağıda belirtilen kriterlerine göre tespit edilmesi;

- A. Tarama testinde fosfolipid-bağımlı koagülasyonun uzaması (ör: aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, DRVVT tarama)
- B. Tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının normal plazma ile karışım sonrasında düzelmemesi (Mixing test)
- C. Tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının fazla miktarda fosfolipid eklenmesi sonrasında kısalması ya da düzelmesi (Doğrulama testi)
- D. Diğer koagülopatilerin ya da heparinin ayırıcı tanıda ekarte edilmesi.

Referans Kaynaklar

1. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2001; 109:348-49.
2. Arnout J. The role of beta 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2000; 62: 353-72.
3. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001; 7: 241-258.
4. Blank M, Waisman A, Mozes E, Koike T, Shoenfeld Y. Characteristics and pathogenic role of anti β_2 -glycoprotein I single-chain Fv domains: Induction of experimental antiphospholipid syndrome. *International Immunology*, 1999;11:1917-1926.
5. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An Update. *Thromb Haemostas*. 1995, 74:1185-1190.
6. Brey RL, Abbott RD, Curb JD. Beta 2-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Stroke* 2001; 32: 1701-1706.
7. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15: 163-172.
8. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, İnanç M. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*, 2001; 98: 1760-1764.
9. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. *Thromb. Haemostas*. 1991, 65: 320-322.
10. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin Antibodies: Detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 1999;93: 2149-2157.
11. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- β_2 -glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102: 2717-2723.
12. Ginsberg J.S, Wells P.S, Brills-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, Stevens P and Hirsh J. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*, 1995; 86: 3685-3691.
13. Harris EN, Pierangeli SS, Gharavi AE. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome : a proposal for use of laboratory tests. *Lupus*, 1998; 7:144-148.
14. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid- antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-97.
15. Koike T. Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis. *Ann Med* 2000;32 Suppl 1:27-31.
16. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Atiphospholipid Antibodies and Reproduction: The antiphospholipid antibody syndrome. *Am. J. Reprod. Immunol.*1999; 41:133-152.
17. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:752-63.
18. Lopez LR, Santos ME, Espinoza LR. Clinical significance of immunoglobulin A versus immunoglobulins G and M anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol*. 1992; 98: 449-454.
19. Merril JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am*.2001: 27:661-69.
20. Pengo V, Brocco T, Biasiolo A, Rampazzo P, Carraro P and Zamarchi R. Procoagulant effect of anti- β -glycoprotein I antibodies with lupus anticoagulant activity. *Blood*, 1999; 94: 3814-3819.
21. Rand JH. Molecular Pathogenesis of the antiphospholipid Syndrome. *Circ Res*. 2002; 90:29-37.
22. Reddel SW, Krillis SA, Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diag Lab Immunol*. 1999; 6: 775-782.
23. Roubey R. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other 'Antiphospholipid' autoantibodies. *Blood* 1994;84: 2854-2867.
24. Selam B, Topçuoğlu A. Antiphospholipid syndrome. *The Medical Journal of Kocatepe*, 2004; 5:17-21.
25. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*.2002; 31:256-63.
26. 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; 42:1309-1311.

