

Anti-fosfolipid Sendromu

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

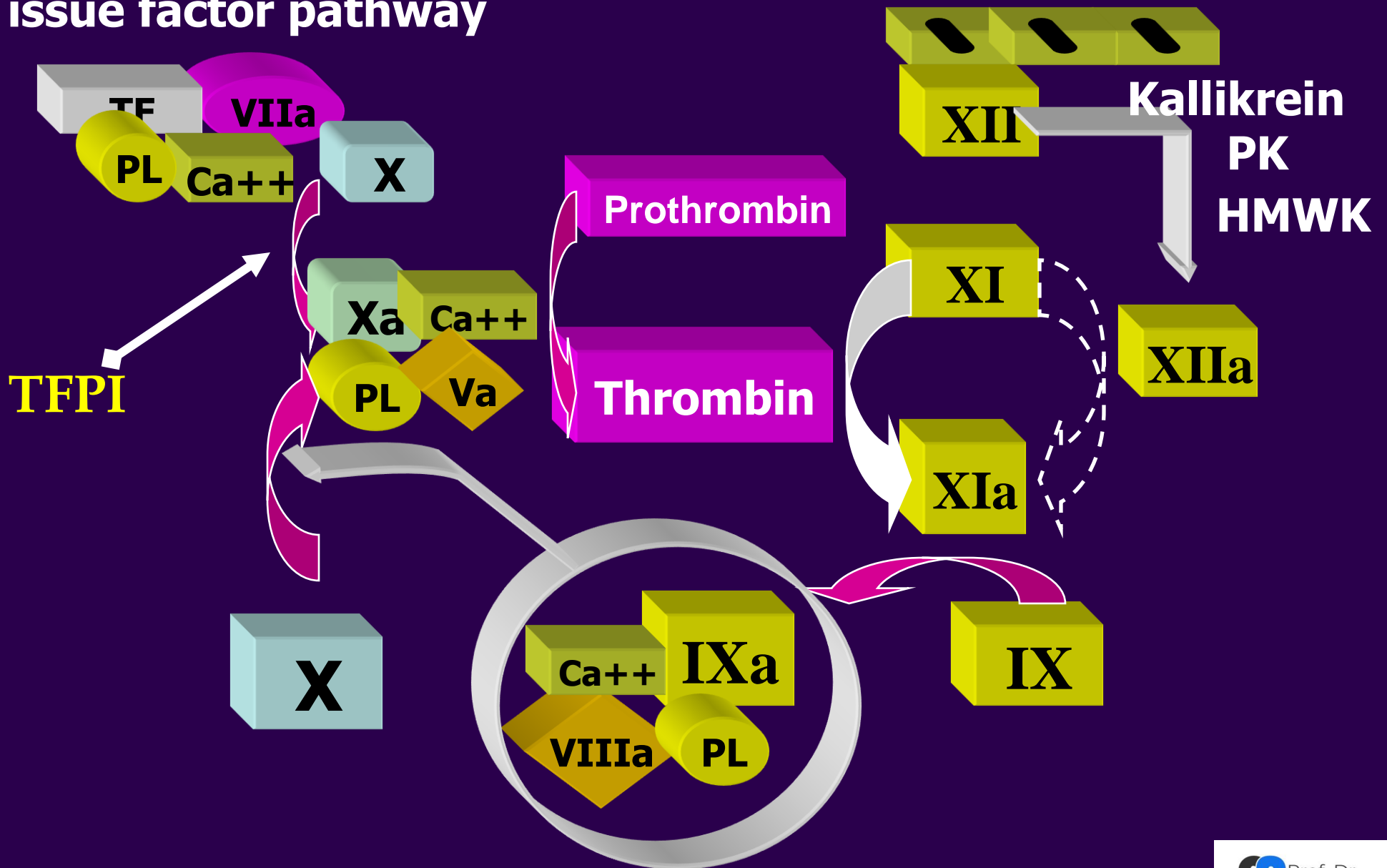
İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

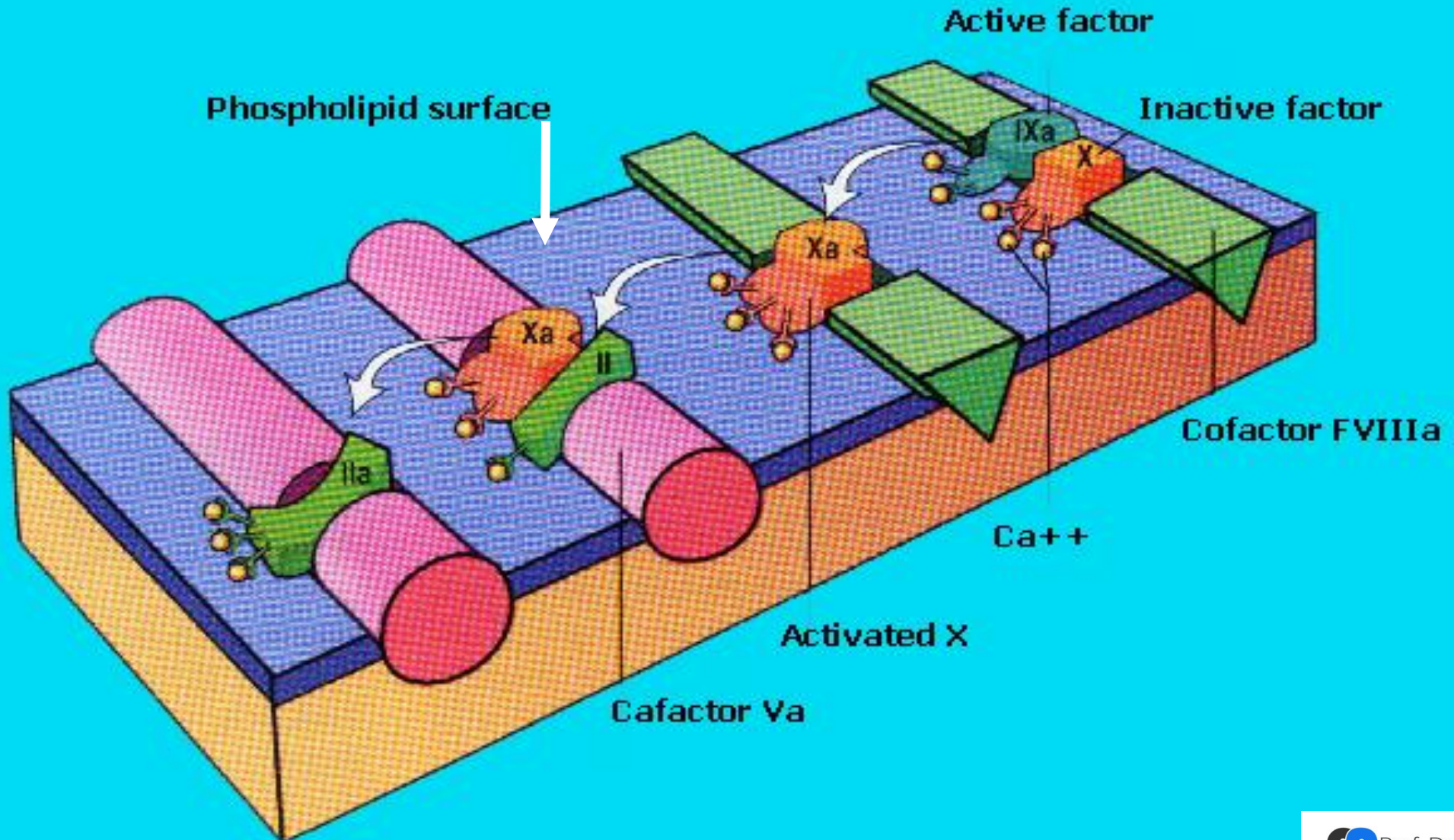
Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Sorumlusu

Intrinsic Pathway

Tissue factor pathway



Platelet Fosfolipid ve Koagülasyon



Kazanılmış Trombofili

I. Antifosfolipid antikor sendromu

- Pıhtılaşma yöntemine dayalı Ab tespiti
 - Lupus antikoagülan (IgG)
- ELISA ile Ab tespiti
 - Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)
 - β_2 Glikoprotein-1 (IgG, M ve A)
 - Anti-fosfatidilserin (IgG, M ve A)
 - Anti-protrombin Ab

II. Heparin induced trombositopeni (HIT)

III. Myeloproliferatif hastalıklar

IV. PNH

V. Faktör VIII yüksekliği,

VI. Hiperaktif platelet sendromu

Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

- ❖ **Antifosfolipid antikorlar (aFA):**
 - ❖ Organizmada bulunan çeşitli negatif yüklü fosfolipid, fosfolipid bağlayan protein veya her ikisine karşı gelişen heterojen bir otoantikorlar grubudur.
- ❖ **Antifosfolipid antikor sendromu (AFS):**
 - ❖ aFA'larla ilişkili 'hiperkoagülopati' ve multisistemik hastalık kompleksidir.

Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

- ❖ AFS Ab sıklığı toplumda 1-10%
- ❖ Fosfolipid ve fosfolipid bağlayan proteinlere karşı otoantikorlar oluşur
- ❖ En sık kazanılmış trombotik bozukluk
 - ❖ VT riskini 9 kat artırır
 - ❖ APS'lu hastaların yaklaşık %30'unda trombotik olay
- ❖ Arteriyel ve venöz tromboz nedeniyle çeşitli klinik tablolara sebep olur

AFS- EPİDEMİYOLOJİ

- ❖ Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorlarının normal, sağlıklı gençlerde prevalansı %1-5 arasında değişmektedir.
- ❖ SLE'lu hastalarda aFA'ları prevalansı daha yüksektir:
 - ❖ aCL= %12-30
 - ❖ aLA = %15-34
- ❖ aFA pozitif olan SLE'lu hastaların %50-70'inde 20 yıllık takiplerinden sonra AFS geliştiği bildirilmektedir.

AFS- PATOGENEZ

- ❖ Antifosfolipid antikorların hangi mekanizmayla tromboza neden olduğu hakkında çeşitli hipotezler var. Tromboz oluşumu için vasküler hasar gibi ikinci bir olay da gereklidir.
 - ❖ 1) “endotel hücre aktivasyon hipotezi”dir.
 - ❖ 2) “oksidan aracılı vasküler endotel hücre hasarı hipotezi”dir.
 - ❖ 3) “aFA’ların fosfolipid bağlayan proteinleri inhibisyonu teorisi”dir.
- ❖ 4) β -2 glikoprotein I: normalde uyarılmış trombositlerin yüzeyinde pıhtılaşma faktör ağı oluşumunu engelleyerek doğal bir antikoagülan gibi etki eder.
 - ❖ Anti β -2 glikoprotein I antikoru bu süreci olumsuz etkileyerek tromboza eğilim yaratır.
- ❖ 5) Antikardiyolipin antikorlar protrombin, protein C, protein S, annexin V karşı olabilir. Protein C, S, annexin V inhibisyonu ve doku faktörü aktivasyonu ile tromboz gelişimine katkıda bulunur.

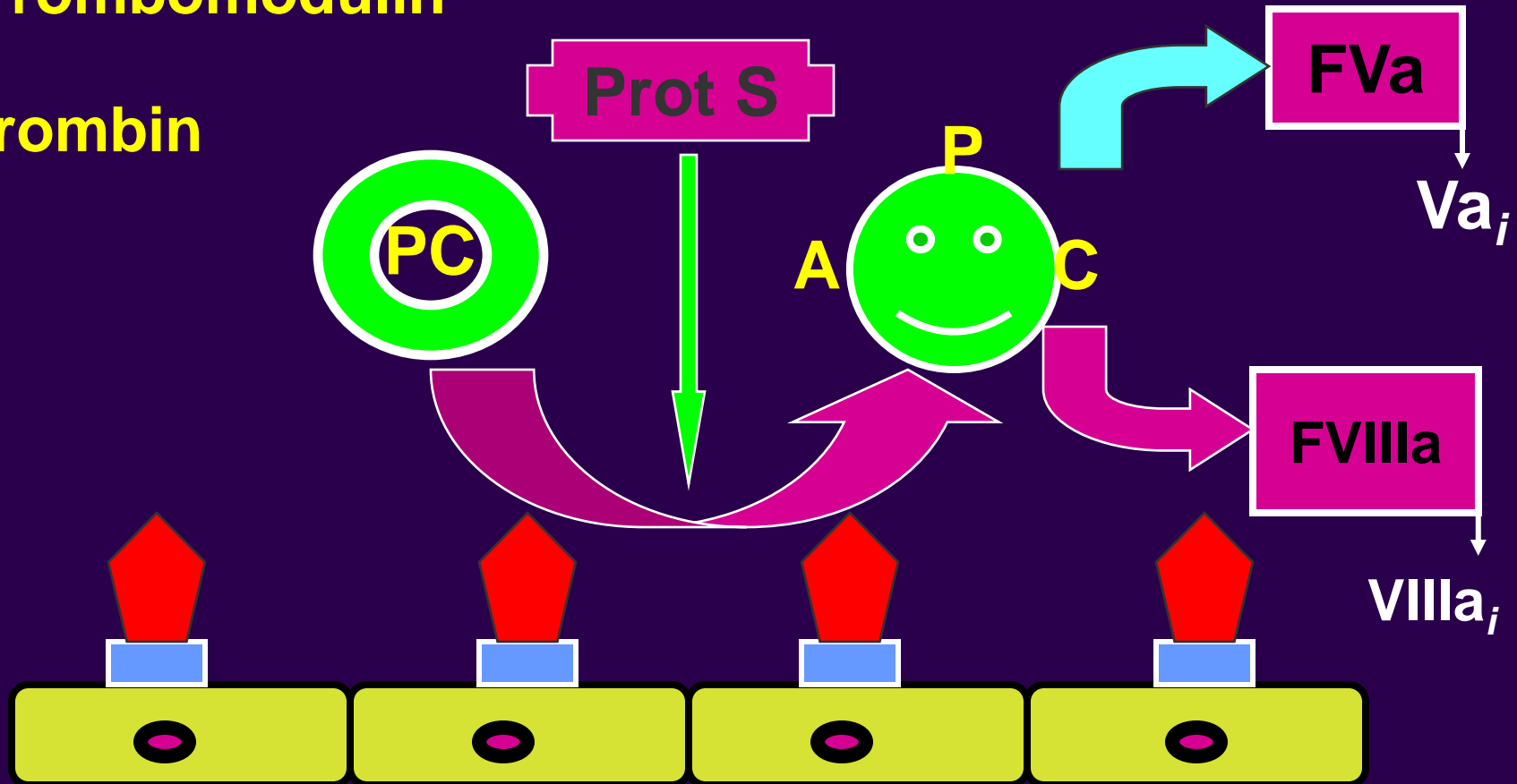
LA'da tromboz mekanizması

- ❖ Tam mekanizması bilinmiyor
- ❖ Protein C sistemine etkisi ile olmaktadır
- ❖ Fibrinolizis inhibisyonu
 - ❖ Pıhtı çözülüyor
- ❖ Prostasiklin inhibisyonu
 - ❖ Artmış platelet aktivasyonu

Trombin oluşumu regülasyonu

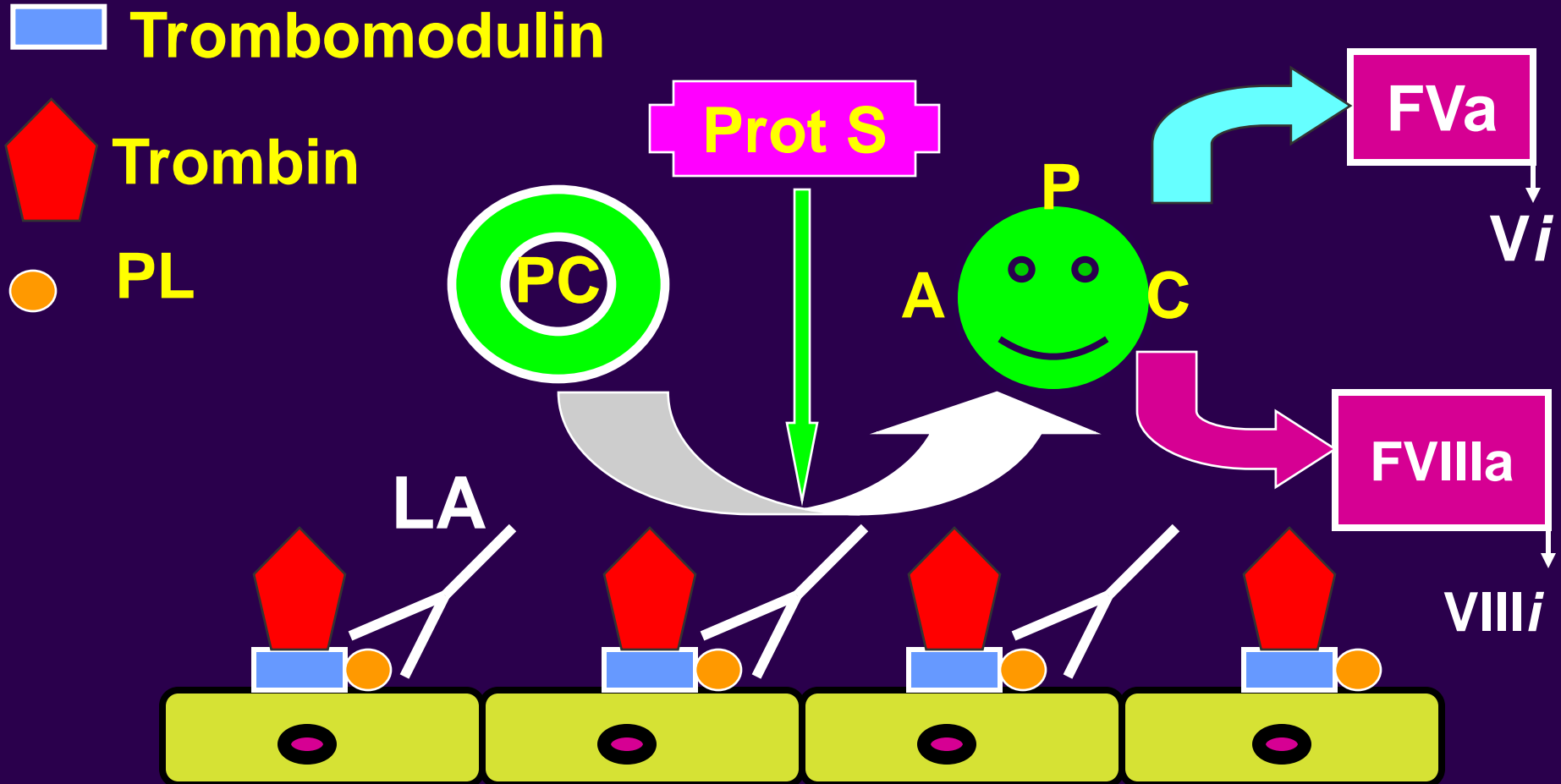
 Trombomodulin

 Trombin



Protein C Sistem

Lupus Antikoagulan ve Tromboz

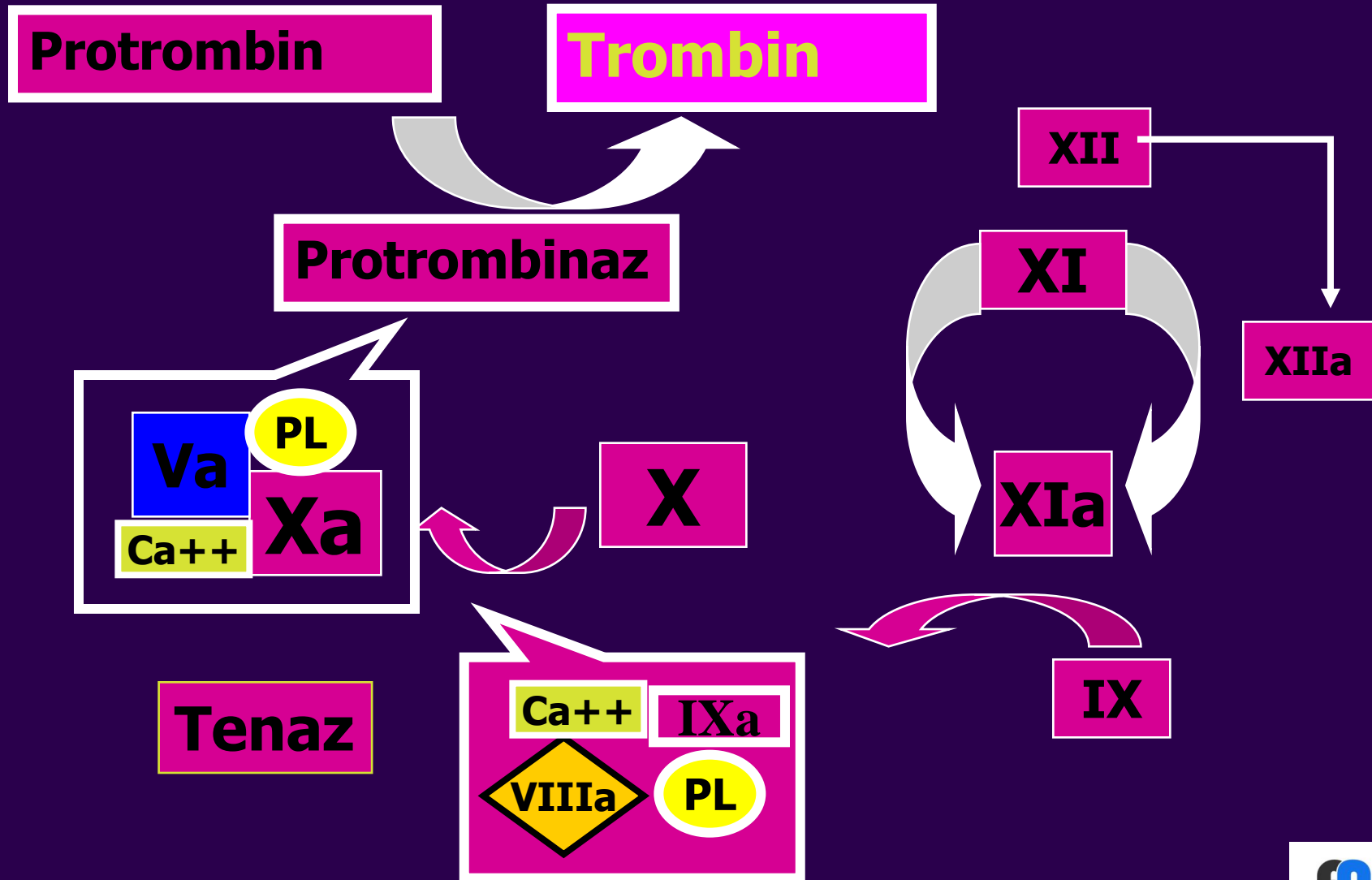


Protein C Sistem

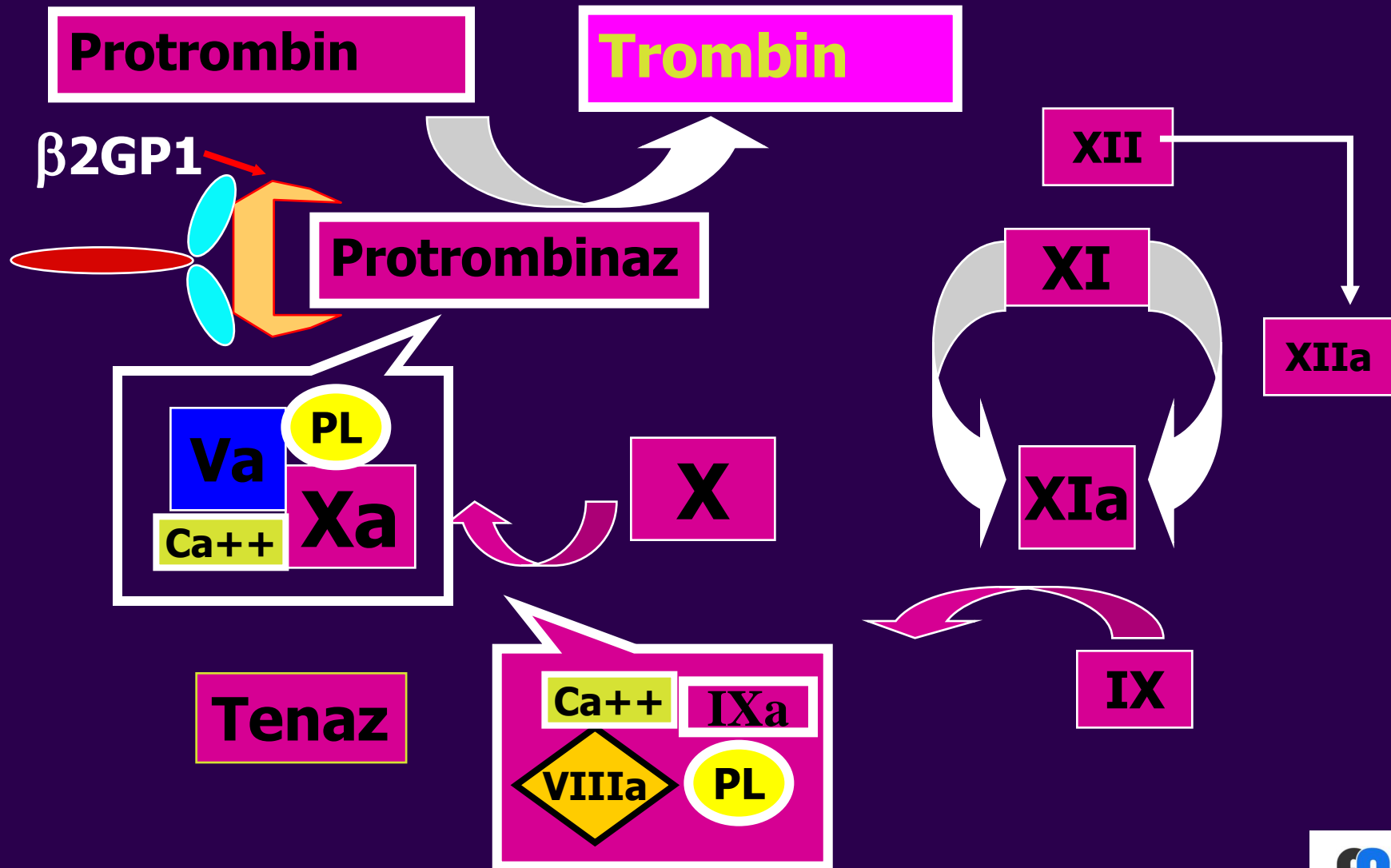
ACA: tromboz mekanizması

- ❖ Tam mekanizma bilinmiyor
- ❖ Normalde β -2GP1 protrombinaz kompleksini nötralize ettiği zannedilmektedir
 - ❖ Böylece trombin üretimi kontrol etmektedir
- ❖ ACA β -2GP1'e bağlanır ve kontrol edilemeyen trombin üretimi gerçekleşir

Intrinsik yol



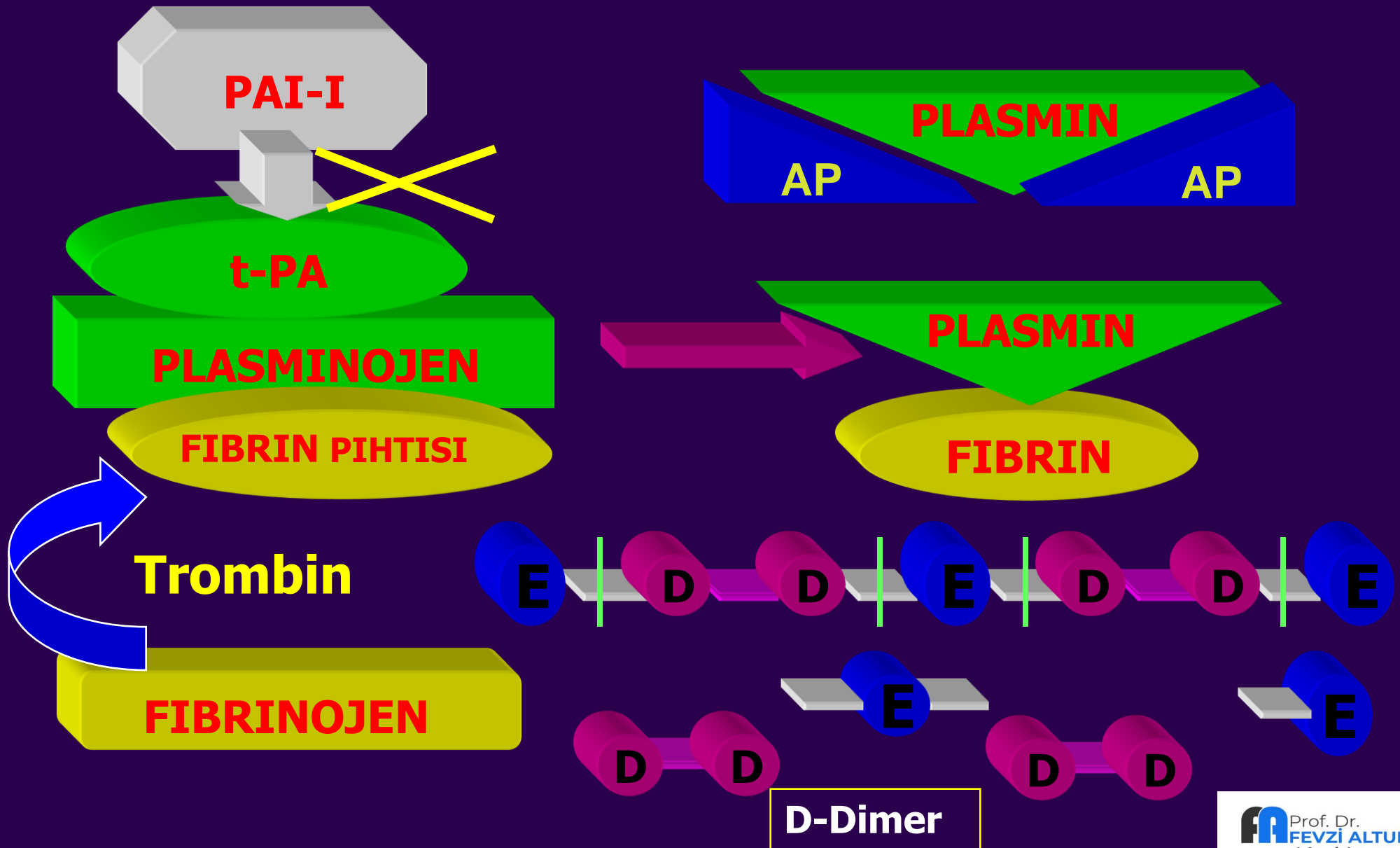
Intrinsik Sistem



ACA: tromboz mekanizamsı

- ❖ Diğer mekanizma annexin II veya V üzerinde aktivasyon yolu ile olabilir
 - ❖ Fibrinolizisi engeller?
- ❖ TFPI inhibisyonu
- ❖ Plazminojen inhibisyonu

Fibrinolitik Sistem



AFS- PATOGENEZ

- ❖ Antifosfolipid sendromu hastalarında görülen trombositopeninin patogenezi:
 - ❖ anti β -2 glikoprotein I antikoru;
 - ❖ Aktive trombositlerin yüzeyindeki β -2 glikoprotein I/ fosfatidil serin kompleksine bağlanır ve trombositlerin dalak makrofajlarınca patolojik yıkımına neden olur.
 - ❖ AFS ve trombositopenili hastaların %40'ında GPIIb/IIIa ve/veya GPIb/IX karşı antikolar bildirilmiştir.

Trombosit yapısı= Periferal Bölge

❖ Dış yüz

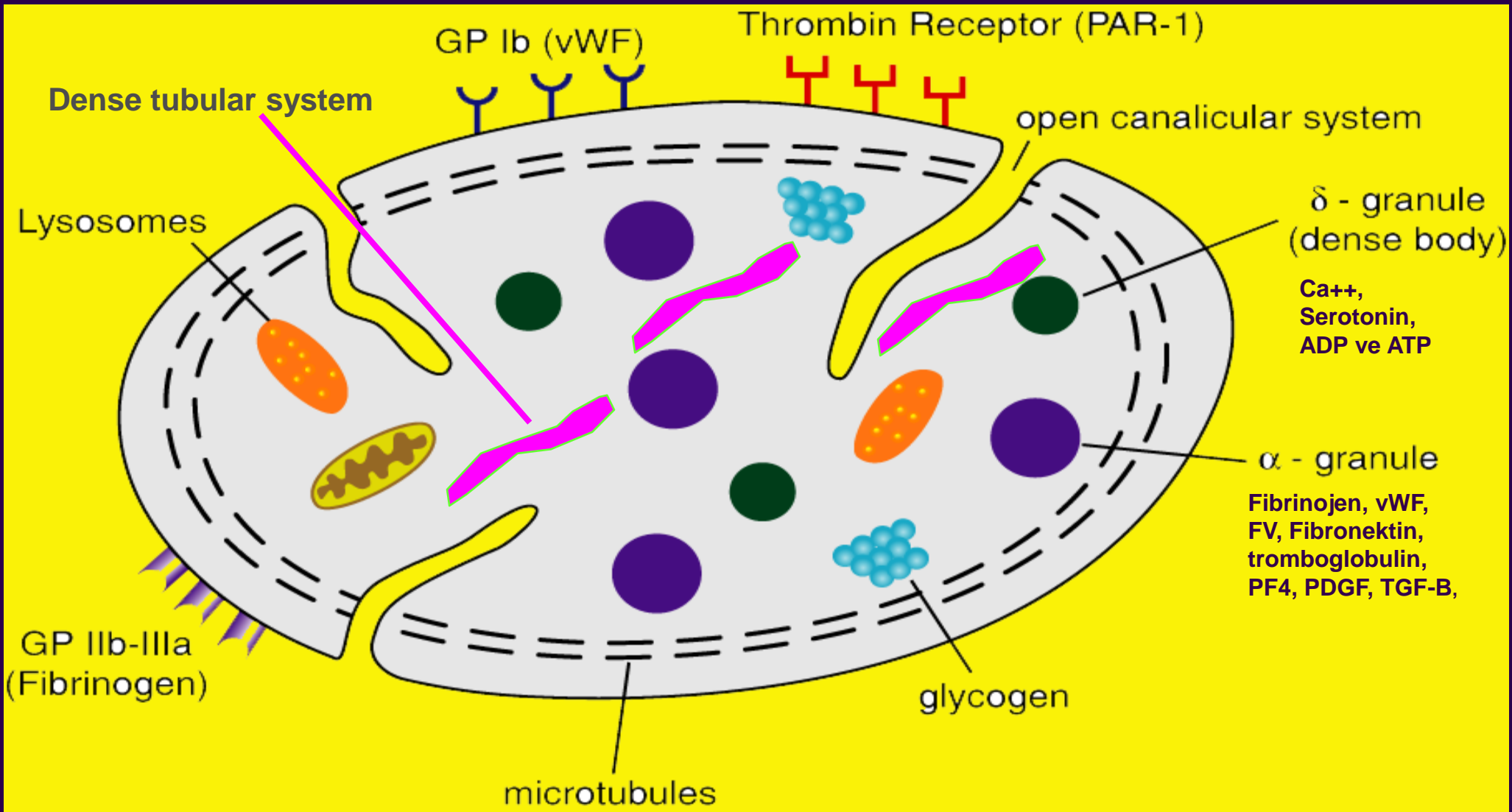
- Glikoprotein Reseptörleri
 - ❖ GPIb, GPIIb/IIIa

❖ Hücre Membranı

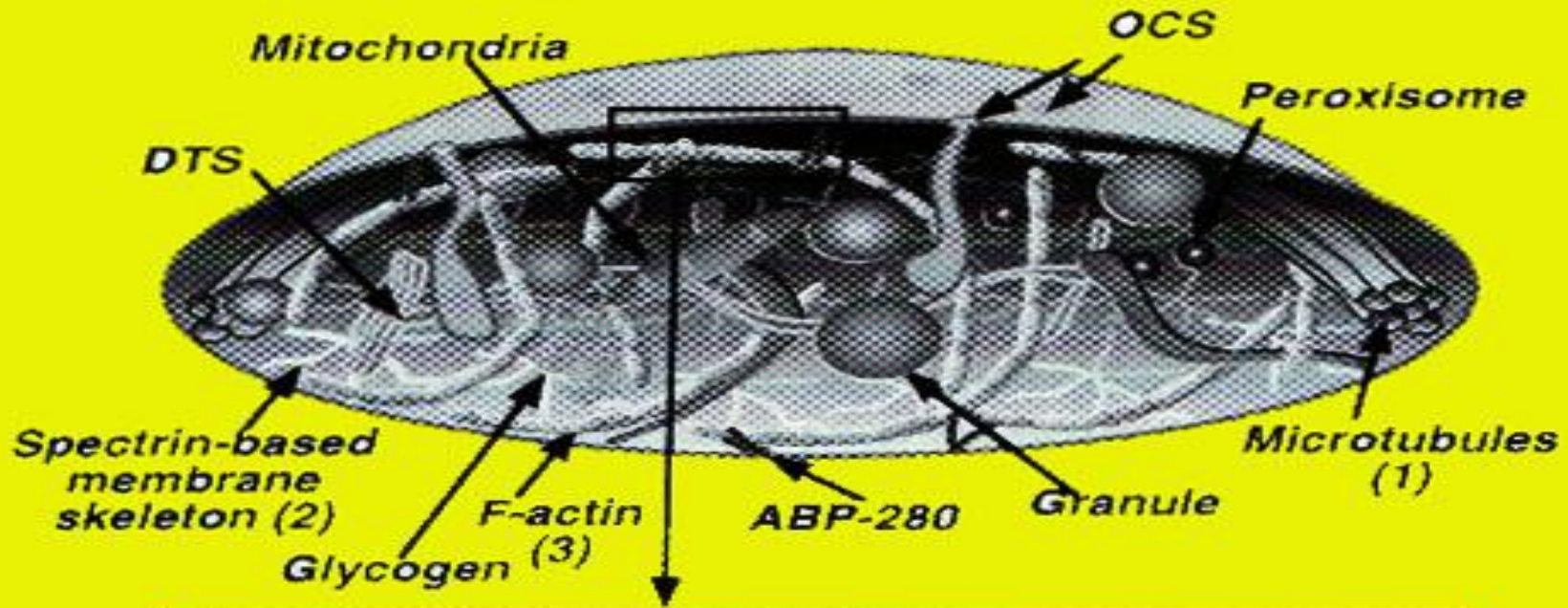
- Fosfolipidler (= Koagülasyon)

❖ Membran altı bölge

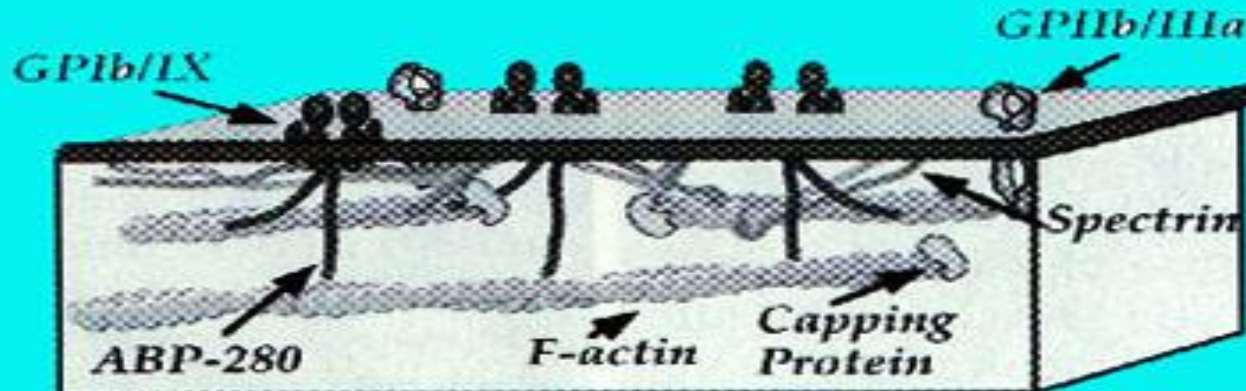
- Kısa aktin filamentleri = Psodopodlar



Resting Platelet



Platelet Membrane Skeleton



AFS- PATOGENEZ

- ❖ Antifosfolipid sendromunda gözlenen obstetrik komplikasyonlar:
 - ❖ Yetersiz trofoblastik invazyon
 - ❖ Trofoblastlarda bulunan integrin ve kaderin adezyon molekülleri
 - ❖ Annexin V azalması:
 - ❖ Plesental trofoblastlarda sentezlenir ve plesental villöz yüzeylerde kümelenir. Annexin V'in villusların yüzeyindeki fosfolipidin kan akımı ile temasında kalkan görevi görerek trombozu önlediği bildirilmektedir (antikoagülan aktivite).
 - ❖ Villus yüzeyinde Annexin V azaldığı gösterilmiştir. Bu yüzeyler ve açığa çıkan fosfolipidler trombozu geliştirebilir.
- ❖ Güncel teori: Fosfolipid-protein kompleksine AFA'ların bağlanması plesental yüzeylerde Annexin V'i yerini alır. Böylece anti-trombotik kalkanın bozulması ve anionik fosfolipidlerin prokoagülan aktiviteyi uyarması için yüzey olarak görev yapması sağlanır.

KLİNİK- Ne zaman AFS şüphelenmeliyim?

- ❖ 1. Genç
- ❖ 2. Bir veya daha fazla bulgu;
 - ❖ Venöz tromboemboli (DVT, PE, nadir lokalizasyon tromboz),
 - ❖ Periferik arteriyel tromboz
 - ❖ AMI
 - ❖ Stroke veya TIA (<55 yaş)
 - ❖ Tekrarlayan gebelik ürünü kaybı.
- ❖ 3. İlişkili diğer durumlar
 - ❖ Trombositopeni
 - ❖ Vaskülitik döküntü
 - ❖ Artralji
 - ❖ Parmak dermal nekrozu
 - ❖ Livedo retikularis
 - ❖ Pulmoner HT

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ aFA'ların yol açtığı klinik tablo bakımından primer ve sekonder AFS arasında önemli bir fark yoktur.
- ❖ Ancak primer AFS'unda klinik bulgular daha belirgindir.
- ❖ Sekonder AFS'unda ise ilave olarak altta yatan hastalığa ait bulgular görülebilir.
- ❖ Arteriyel ve venöz trombozlar multipl ve yüksek oranda tekrarlama eğilimi gösterir.
- ❖ Trombotik ataklar, diğer protrombotik sendromlarda daha nadir karşılaşılan alanlarda görülebilir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

❖ En sık görülen bulgu:

❖ Venöz trombozdur (%29-55): özellikle alt ekstremitelerde izlenir.

❖ Bu hastaların yarısından fazlasında da pulmoner emboli gelişmektedir.

❖ Arteriyel tromboz daha nadir görülür.

❖ En sık etkilenen organ beyindir (%50).

❖ Koroner arter (%23), subklavian arter, renal arter, retinal arter ve diğer arter tıkanmaları izler.

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ Trombotik olay gelişimi için önemli risk faktörleri :
 - ❖ Önceden tromboz hikayesi olması
 - ❖ aLA varlığı
 - ❖ Yüksek IgG aCL düzeyi
 - ❖ Sürekli sebat eden aFA pozitifliği

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ Trombositopeninin, AFS'lu hastaların %10-50'sinde ve immün mekanizmalar sonucu geliştiği bildirilmektedir.
 - ❖ Genellikle $70-120 \times 10^9/L$ arasında olup tedavi gerektirmeyecek düzeydedir.
 - ❖ Ancak nadiren $50 \times 10^9/L$ ve altında olup kanama diyatezine neden olabilir.
- ❖ aCA-IgG ile trombositopeni arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.
 - ❖ Bir çalışmada SLE ve trombositopenili hastaların %72'sinde aCA-IgG, %44'ünde aCA-IgM yüksek bulunmuştur.
 - ❖ Trombositopenisi olmayan benzer hasta grubunda ise aCA-IgG %38 ve IgM %20 bulunmuştur. Ab izotipi ile trombositopeni arasındaki ilişki önemli bulunmuştur.

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ ITP'li hastalarda yüksek aCA-IgG %25 ve IgM %28 bulunmuştur. Ancak antikor izotipinin düzeyi ve PLT ile ilişkili Ig düzeyi arasında korelasyon gösterilememiştir.
- ❖ Bazı çalışmalarda ITP'li hastalarda %46 oranında AFA pozitifliği bulunmuştur. AFA varlığı ITP'li hastalarda sonucu etkilememektedir.
- ❖ Steroid ile trombositopeninin düzeldiği ITP ve aFA'li hastalarda AFA düzeyi yüksek kalabilir.

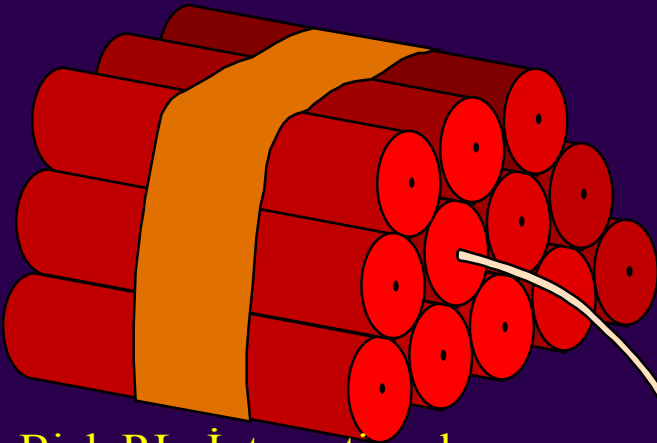
KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ 1) genç (<55yaş) aşağıdakilerden bir veya daha fazlası
 - ❖ Vasküler demans
 - ❖ Serebral infarkt
 - ❖ TIA
 - ❖ Amorosis fugax
 - ❖ Retinal infarkt
 - ❖ Myelopati
 - ❖ Akut iskemik ensefalopati
- ❖ 2) Sneddon sendromu: progressif demans ve livedo retikularis

Antifosfolipid Sendromu

Nörolojik Bulgular

- Geçici İskemik Atak
- Korea
- Periferik Nöropati
- Optik Nöritis
- Guillan Bare Sendromu
- Dego Hastalığı
- Sneddon sendromu
- Demans
- Transvers Myelopati



Bick RL. International

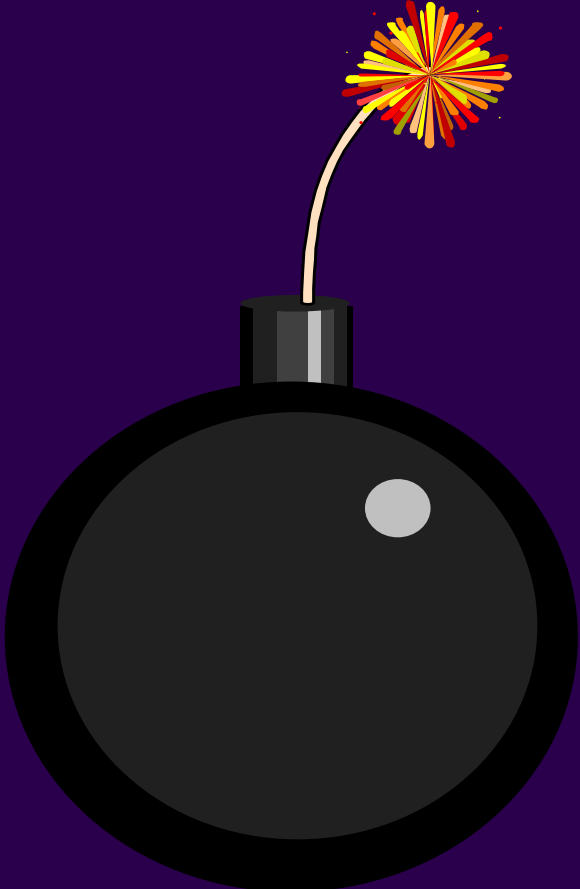
Journal Hematol 65:193, 1997

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ Kardiyak kapak hastalıkları ve myokardiyal disfonksiyon ve pr AFS ve sek AFS'da gözlenebilir.
- ❖ SLE+AFA yüksek hastalarda kapak hastalığı insidansı %40'dır (Ab negatiflerde ise %12-14).
- ❖ AFA (+) kişilerde zamanla hemodinamik olarak önemli kapak hastalığı gelişebilir ve bu hastalar da serebroembolik olay riski artar.
- ❖ Intramural kardiyak tromboz nadiren görülür.
- ❖ SLE'li veya AFS'lu tüm hastalara EKO yapılmalıdır. A Semptomatik vejetasyonlu hastalar dış girişi ve cerrahi işlem öncesi profilaktik antibiyotik almalıdır. Ancak antikoagülan rutin olarak endike gözükmemektedir.
- ❖ ACA toplam mortalite, reinfarktüs ve trombotik stroke için bağımsız risk faktörü olarak gözükmemektedir.

Antifosfolipid Sendromu

Kardiovasküler Bulgular

- 
- Venöz Tromboz
 - Arteriyel Tromboz
 - Trombotik endokardit
 - Kapak hastalığı
 - Erken KAH
 - LV Disfonksiyonu
 - Retinal Damar Oklüzyonu

Bick RL. International Journal Hematol 65:193, 1997

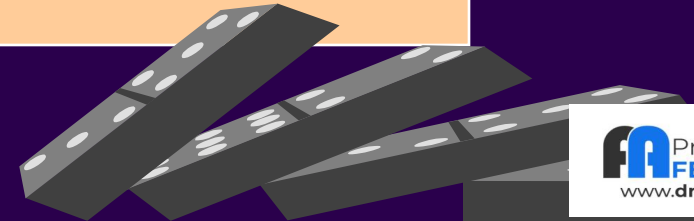
Antifosfolipid Sendromu

Cilt Bulguları

- Livedo Retikularis
- Cilt Nekrozu
- Subungual spinter hemoraji
- Staz ülserleri
- Epidermis atrofisi
- Periferik gangren
- Nekrotizan purpura

Bick RL. International Journal Hematol 65:193, 1997

Bick RL. Thrombosis Hemostasis 3:270 1997



KLİNİK ÖZELLİKLER

Antifosfolipid sendromunda;

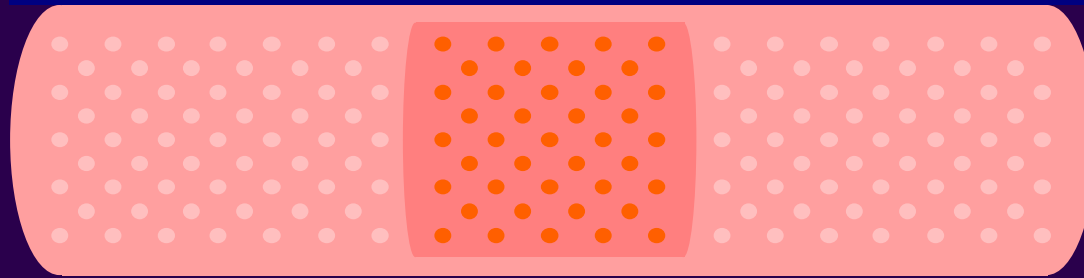
- ❖ Hemolitik anemi
- ❖ Livedo retikülaris
- ❖ Böbrek tutulumuna ait bulgular

değişik sıklıkta izlenebilir

Antifosfolipid Sendromu

Hematolojik Bulgular

- Trombositopeni
- Hipoprotrombinemi



Cuadrado MJ ve ark. Ann Rheum Dis 56:194,1997

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ Olağan dışı şekilde gebeliğin 10 veya daha sonraki haftalarında yüksek oranda **fetüs kaybı** görülebilir.
- ❖ Gebe kadınlarda gestasyonel hipertansif hastalık veya uteroplesental yetmezlik nedeniyle **prematür doğum** sık olabilir.
- ❖ Gebelikle ilgili komplikasyonlar plesental perfüzyonun bozulmasından kaynaklanabilir.
- ❖ Antifosfolipid antikolar trofoblastik invazyonu ve hormon üretimini bozabilir.
 - ❖ Bu nedenle sadece preembriyonik ve embriyonik kayıp değil, aynı zamanda fetal kayıp ve uteroplesental yetmezlik de gelişebilir.

Antifosfolipid Sendromu

Obstetrik Bulgular

- Tekrarlayan abortus
- Tekrarlayan fetal kayıp
- Preeklampsi
- Prematür doğum
- İntrauterin fetal ölüm
- İntrauterin gelişme geriliği
- Plasental yetmezlik



Bick RK ve ark. Thrombosis Hemostasis 1:286,1995

KLİNİK ÖZELLİKLER

- ❖ Antifosfolipid sendromunda kanama çok nadirdir. Genellikle:
 - ❖ Trombositopeni
 - ❖ Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
 - ❖ Hipoprotrombinemi (FII)
 - ❖ Üremi gibi faktörlere bağlıdır.

AFA SENDROMUNDA KANAMA DİATEZİ



- ❖ Pıhtılaşma testlerindeki anormalliklere rağmen, sadece AFA' na bağlı kanama diatezi çok nadirdir.
- ❖ Çok az sayıda hastada, protrombin düzeyinde azalma ve/veya trombositopeni nedeniyle olabilir.
- ❖ Klinik kanama değişik derecededir. Çok nadir hayatı tehdit eden kanamalar olabilir.

Cuadrado MJ ve ark. Ann Rheum Dis 56:194,1997

LABORATUVAR TESTLERİ

- ❖ Antifosfolipid sendromu tanısında kullanılan laboratuvar testleri başlıca 2 kategoride incelenebilir:
 - ❖ A. Yalancı pozitif serolojik sifiliz testleri
 - ❖ B. Antifosfolipid antikörlerinin tespiti için kullanılan testler

Yalancı pozitif serolojik sifiliz testleri:

- ❖ VDRL testi (aglutinasyon testi) ve Wassermann testi (kompleman fiksasyon) sifiliz tanısı için kullanılan non-spesifik testlerdir.
 - ❖ Sifiliz dışında bir çok otoimmün hastalık ve infeksiyondan sonra da tespit edilebilmektedirler.
 - ❖ Bu testler AFS'unda düşük titrede pozitif bulunabilirse de duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için AFS tanısında rutin kullanılması önerilmemektedir.

Antifosfolipid antikorlarının tespiti için kullanılan testler

- ❖ **Anti-fosfolipid antikor sendromu tanısı fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerinde (LA) veya ELISA'da (kardiyolipin ile birlikte B2-GP-I içerir) (aCA) otoantikör pozitifliği tespit edilirse doğrulanmış olur.**

Antifosfolipid antikorlarının tespiti için kullanılan testler

❖ Hasta her 2 tip yöntem ile test edilmelidir

❖ İmmünolojik

❖ Pıhtılaşma tabanlı

LA için birden daha fazla test AFS tanısını ekarte etmek için gereklidir.

Antifosfolipid antikorlarının tespiti için kullanılan testler

- ❖ Anti-fosfolipid antikor sendromu
 - Lupus Antikoagülan (IgG)
 - Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)
 - β_2 Glikoprotein 1 (IgG, M ve A)
 - Antifosfolipidlerin Ab (IgG, M ve A)
 - Protrombin Ab

Antifosfolipid antikollarının tespiti için kullanılan testler

- ❖ Lupus antikoagölan antikolları IgG veya IgM yapısında antikollardır.
- ❖ LA testleri pozitif olan hastaların yaklaşık %90'ında aCA de vardır. Ancak LA aktivitesi düzeyi ve aCA konsantrasyonu arasında direkt bir ilişki yoktur. Bu da AFA heterojenitesini yansıtabilir.

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ Lupus antikoagülan fosfolipid bağımlı pıhtılaşma ölçümlerinde pıhtılaşma faktörlerinin asidik fosfolipid yüzeylere bağlanmasını inhibe ederek veya B2-GPI'in prokoagülan fosfolipid yüzeylere bağlanmasını artırarak pıhtılaşma zamanını uzatır.
- ❖ Yöntem antikor tespit edilebilirliğini artırmak için fosfolipid dilüsyonu veya test sonuçlarını normale getirmek için ve LA doğruluğunu teyit etmek için fosfolipid konsantrasyonunu artırmaya dayanır.

Lupus antikoagölan antikor (aLA)

- ❖ Lupus antikoagölanı genellikle aPTT uzamasına sebep olacak kadar etkilidir. Ancak LA normal aPTT değerine sahip plazmalarda bile olabilir. Bu nedenle, LA varlığı veya yokluğu fosfolipid dilusyonu (duyarlılığını artırmak için) yapılan spesifik testler ile tespit edilir.

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ Uluslar arası standartizasyon komitesi LA varlığını doğrulamak için birden daha fazla ölçüm yönteminin yapılmasını önermektedir.
 - ❖ Bir çalışmada: Tek test= %73 vs iki test =%90 LA tespit edilmiş.
- ❖ Fosfolipid dilüsyon ölçümleri LA tespiti için güncel olarak kullanılmaktadır. Özellikle aPTT normal veya hafif uzamış hastalarda.

Lupus Antikoagulan (LA)

- ❖ Misnomer = tromboza sebep olur
- ❖ Genellikle PTT uzatır (heparin gibi) – testdek PL nötralize ederek-
- ❖ Klinik özellikler:
 - ❖ DVT, pulmer emboli
 - ❖ Tekrarlayan düşükler
 - ❖ Retinal ven trombozu

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ Antifosfolipid antikorlar için tarama testleri:
 - ❖ Dilue Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT),
 - ❖ kaolin pıhtılaşma zamanı (KCT)
 - ❖ dilue Russell Viper Venom Zamanı (dRVVT)
 - ❖ Tissue thromboplastin inhibition (TTI)
- ❖ Fosfolipide dayalı pıhtılaşma testlerinin duyarlılıkları, içerdikleri fosfolipidler ile ters orantılıdır.

KCT

- ❖ KCT plazmada eser miktarda bulunan fosfolipid ile çalışır, ek olarak fosfolipid kullanılmaz.
- ❖ Bu nedenle LA için en duyarlı test KCT (plazma fosfolipidine dayanır).

dRVVT

- ❖ Fosfolipid dilüsyonu ile yapılan ölçümler dRVVT (dilüe russell viper venom time) ve dilüe fosfolipid aPTT'dir. Her 2'si de sadece tek dilüsyon fosfolipid kullanır.
- ❖ dRVVT bir fosfolipid dilüsyon yöntemidir.
- ❖ RVV faktör X aktivatörüdür.
- ❖ dRVV fosfolipid ve Ca varlığında pıhtılaşmayı başlatmak için kullanılır.
- ❖ İki test kullanıldığında (dRVVT ve dilue aPTT-LA) kullanıldığında LA tespitinde spesifite=%97, sensitivite=%100 bildirilmektedir.

Dilue PT

- ❖ Tromboplastin inhibisyon ölçümleri tromboplastin reagentının dilüsyonu ile yapılan sade bir PT'dir.
- ❖ Duyarlılığını artırmak için modifiye edilmiştir. Ancak heparin varlığında yalancı pozitif sonuçlar olabilir.
- ❖ Rekombinant doku tromboplastini kullanılması ile duyarlılığı artmıştır.

Textarin ve ecarin pıhtılaşma zamanı

- ❖ venom textarin ile venom ecarinlerin hasta plazması pıhtılaşma oranları kullanılabilir.
- ❖ Textarin fosfolipid bağımlı tarzda protrombini aktive eder. Ancak ecarin fosfolipid gereksinimi yoktur. Böylece textarin ve ecarin pıhtılaşma zamanı oranları antikoagölan aktiviteye sahip AFA'lu hastaların plazmalarında artacaktır.
- ❖ Test hasta plazma örneğinde heparin veya Faktör V karşı antikor varsa yanlış pozitif olabilir.

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ LA dışlamak için 2 veya daha fazla pıhtılaşma testi kullanılmalıdır.
- ❖ Bu testlerden en az biri düşük fosfolipid konsantrasyonuna dayalı test olmalıdır.
- ❖ Bu ölçümlerde pıhtılaşma yolunun farklı bölümleri değerlendirilmelidir

Lupus antikoagülanı tayini için kullanılan fosfolipide dayalı testler

Pıhtılaşma yolu	Fosfolipide dayalı testler
Extrensek pıhtılaşma yolu	1. Dilue protrombin zamanı
İntrensek pıhtılaşma yolu	1. aPTT 2. dilue aPTT 3. Silisyum dioksid pıhtılaşma zamanı 4. Kaolin pıhtılaşma zamanı (KCT)
Ortak pıhtılaşma yolu	1. Dilue Russel yılan zehiri zamanı (d RVVT) 2. Taipan yılan zehiri pıhtılaşma zamanı 3. Textarin pıhtılaşma zamanı 4. Ecarin pıhtılaşma zamanı

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ Pozitif LA aktivitesi varlığı için dört kriterin tespiti önemlidir.
- ❖ İlk olarak, trombositten fakir plazma kullanımı ile en az bir fosfolipide dayanan invitro pıhtılaşma testlerinde uzamanın tespit edilmesi gerekir.

LA-miks çalışma

- ❖ İkinci basamakta ise hasta plazmasına 1:1 oranında normal plazma eklenmesinden sonra tekrarlanan pıhtılaşma testlerinde pıhtılaşma zamanlarındaki uzamanın devam ettiğinin gösterilmesi gerekir.
- ❖ Karışım deneyinde dikkat edilmesi gereken nokta;
 - ❖ test edilecek hasta plazması ve normal plazma taze hazırlanmalı,
 - ❖ ortamdaki trombosit parçacıklarının uzaklaştırılması için yüksek devirde (1500-5000 devir/dk), 15 dakika santrifüj edilmeli ve/veya 0.22 mm'lik filtrelerden geçirilmeli,
 - ❖ hasta ve kontrol plazması 1:1 oranda karıştırılmalı ve
 - ❖ Bekletilmeden (hemen) fosfolipide dayalı pıhtılaşma testleri tekrarlanmalıdır.

LA-miks çalışma

- ❖ Uzun aPTT hastalarda hasta ve normal plazmaların karıştırılması ile düzeltme çalışmaları yapılır. aPTT ölçümü hemen ve 1 saat 37C inkübasyondan sonra tekrarlanır.
- ❖ Eğer LA varsa düzeltme çalışmalarının sonucu 1 saat inkübasyondan sonra değişmeyecektir. Çünkü antikor yönteme eklenen fosfolipide karşıdır.
- ❖ Tersine, spesifik bir faktöre karşı antikor varlığı nedeniyle anormal olan düzeltme çalışması inkübasyonla anormallik kademeli olarak artacaktır. Çünkü antikor normal plazmada normal faktörü kademeli olarak inhibe edecektir.

Lupus antikoagülan antikor (aLA)

- ❖ Üçüncü basamakta, trombositten zengin plazmanın yıkandıktan sonra küçük örnekler halinde dondurulup sonra tekrar çözündürülmesi ile elde edilen trombosit lizatının veya fazla miktarda fosfolip eklenmesinden sonra uzamış olan pıhtılaşma zamanının düzelmesi veya kısalmasının gösterilmesi gerekir.

Lupus antikoagölan antikor (aLA)

- ❖ Dördüncü basamak ise spesifik bir faktör inhibitörünün saptanmamış olması ve diğer koagülopati durumlarının ekarte edilmesidir.

LA-faktör düzeyi ölçümleri

- ❖ Gerçek faktör eksikliği veya başka inhibitör varlığını ekarte etmek için faktör düzeyleri ölçülür.
- ❖ Eğer hasta plazması uzun aPTT ve normal PT değerine sahipse:
 - ❖ Faktör XII, XI, IX ve VIII ölçülür.
 - ❖ LA sıklıkla bu pıhtılaşma faktörlerinde belirgin azalmayı neden olur.
 - ❖ Bu durumda faktör aktivitesi hasta plazmasının bir seri dilüsyonları yapılarak ölçüldüğünde gerçek değerine artmalıdır.
 - ❖ Plazma dilüsyonu da LA'nın inhibitör aktivitesini dilüe eder ve faktör aktivitesinin daha doğru ölçümüne izin verir.
 - ❖ Hasta gerçek faktör eksikliği ise (örnek: antikor nedeniyle FVIII eksikliği), faktör düzeyinin tespiti test edilen plazmada dilüsyonla etkilenmeyecektir.

LA-faktör düzeyi ölçümleri

- ❖ Eğer PT de uzun ise:
- ❖ Faktör VII, X, V, II da dahil edilmelidir.
- ❖ Nadiren LA'li plazmalarda, gerçek faktör eksikliği yokluğunda PT de hafifçe uzayabilir.
- ❖ LA ile ilişkili en sık gerçek faktör eksikliği protrombin eksikliğidir.

PTT Mixing Study for Inhibitor

Patient's PTT = 45" (normal range 23-33)

Factors	PTT	Interpretation
NPP + IBS = 50%	32"	
NPP + Patient = 50%	31"	Factor ↓
NPP + Patient = <50%	40"	Inhibitor
APA 40"		LA

NPP = Normal pooled plasma

LA-Miks çalışma-ÖZET

- ❖ Testte Platelet aktivasyonundan kaçınılması
- ❖ Hp ve Np' nin trombositten yoksun olarak hazırlanması
- ❖ Hemen ve zaman bağımlı çalışmaların yapılması
 - Bazı LA zaman bağımlı olabilirler
- ❖ En az 2 ayrı fosfolipide dayanan pıhtılaşma zamanı testinin kullanılması
- ❖ Uzamış olan testin trombositten yoksun Hp+Np karışımında da devam etmesi
- ❖ Uzamış olan testin Hp' na trombosit lizati eklendikten sonra düzelmesi

Protrombin eksikliği

- ❖ LA'lı hastalarda PT hafif uzama olabilir (tromboplastin reagentının duyarlılığına bağlı olarak).
- ❖ 3 sn üzerinde PT uzaması olan hastalar gerçek kazanılmış FII eksikliği için değerlendirilmelidir.
- ❖ LA+SLE (diğer otoimmün hastalıklar) hastaların çoğu Ig G protrombin ab'larına sahip olmasına rağmen, ab'li hastaların sadece %30'unda protrombin eksikliği vardır.
- ❖ Protrombin eksikliği LA'lı hastalarda: antikorların protrombine bağlanması nedeniyle oluşur. Buda yıkımının artışına neden olur.
- ❖ Otoimmün prtrombin eksikliği tromboz nedeniyle warfarin alan AFS'lu hastalarda da gelişebilir. INR'de başka bir nedenle açıklanamayan artış görülür. FII,VII, IX ve X ölçümleri yapılır.

AFA ÖLÇÜMÜ İÇİN ELISA

Antikardiyolipin antikorlar

- ❖ Antikardiyolipin antikorlar, aLA'ların aksine, saklanmış serum örneklerinde de çalışılmaktadır.
- ❖ Antikardiyolipin antikorların tespiti için
 - ❖ Solid faz RIA yöntemi
 - ❖ ELİSA yöntemi
 - ❖ Rutinde en sık kullanılan yöntem ise antikardiolipin ELİSA'sıdır.
 - ❖ Bu ölçüm yöntemi hasta örneğinde kantitatif olarak AFA düzeyleri ölçülür.
 - ❖ Kardiyolipin veya diğer negatif yüklü fosfolipidler ile kaplı ve B2-GP-I içeren mikrotitet plate'ler kullanılır.
 - ❖ İnkübasyon periyodundan sonra, plateler yıkanır ve antikorlar anti-human IgG veya/M ile işaretlenerek tespit edilir.

Antikardiyolipin antikorlar

- ❖ ELİSA aCL ölçüm sonuçları GPL, MPL veya APL ünitesi olarak verilir.
 - ❖ 1 ug/ml yoğunlukta saf aCL antikorum bağlanma aktivitesi; IgG aCL için GPL, IgM aCL için MPL, IgA için aCL APL ünitesi olarak bilinir.
 - ❖ GPL , MPL veya APL ünitesi olarak 5 ünitenin altı negatif, 5-20 Ü arası hafif pozitif, 20-60 Ü arası pozitif ve 60 Ü'nin üstü kuvvetli pozitif olarak kabul edilir. (bir çalışmaya göre 10 altı negatif)
 - ❖ Her laboratuvarın normal değerleri farklı olabilir.
- ❖ Antikardiyolipin antikor düzeyleri standart sapma olarak da verilebilir.
 - ❖ Genelde o toplumda normal bireylerin ortalamasının 5 standart sapma üstü pozitif kabul edilir.

Anti-kardiolipin Antikorları (ACA)

- ❖ Ig G, Ig A veya Ig M yapısında olabilir.
 - ❖ Sonuçları standart sapma veya Ünite olarak verilir.
 - ❖ Genelde >5 SS veya Ü değerleri pozitif kabul edilir.
- ❖ ELİSA yöntemi daha duyarlı ve özgül sonuçlar vermektedir.
- ❖ yüksek IgA ACA düzeylerinin tromboz ile ilişkisi bildirilmesine rağmen standardizasyonu ve klinik önemi henüz araştırma aşamasındadır.

Anti- β -2-glikoprotein I antikorlar

- ❖ Solid faz immünassay, insan β -2 glikoprotein I ile kaplı plate'lerde yapılır.
- ❖ Anti- β -2 glikoprotein I antikor ölçümleri sığır β -2 glikoprotein I'den ziyade insan β -2 glikoprotein I'e karşı antikorları tespit eder.
- ❖ ölçüm sonuçları SGU, SMU veya SAU ünitesi olarak verilir

Antifosfatidil serin antikorlar

- ❖ Antifosfatidil serin antikorlar Ig G, M, A yapısında olabilir.
- ❖ Ölçüm sonuçları GPS, MPS veya APS ünitesi olarak verilir.

LABORATUVAR TESTLERİ

- ❖ Lupus antikoagülan antikor aktivitesi ve aCL seviyesi, zaman içinde dalgalanmalar gösterebilmektedir.
- ❖ Akut faz reaksiyonu veya akut bir tromboz atağından sonra aFA'da geçici bir düşüş olabilir.
- ❖ Bu nedenle LA ve aCL testleri 2-4 ay ara ile tekrarlanmalıdır.
- ❖ Bu şekilde aFA'larda geçici veya sebat eden bir yükseklik olup olmadığı anlaşılabilir.

LABORATUVAR TESTLERİ

- ❖ **Lupus antikoagölan antikörleri kanamadan ziyade tromboembolik olaylarla seyrederek.**
- ❖ **Ancak aFL'lar hem antikoagölan hem de prokoagölan sistem üzerine etki etmektedir.**



Antifosfolipid sendromu şüphesi

aCA; Ig G-A-M (ELİSA)

LA; dRVVT

Negatif

Pozitif

Uzun

Normal

Trombosit Nötralizasyon testi

Antifosfolipid sendromu

Kısalıyor

UZUN

Faktör Eksikliği

SINIFLAMA VE TANI KRİTERLERİ

- ❖ Antifosfolipid sendromu, edinsel gelişen multisistemik bir otoimmün hastalık kompleksidir.
- ❖ Beraberinde herhangi bir otoimmün bozukluk veya başka bir hastalık bulunmaksızın primer, veya SLE gibi otoimmün bir hastalık ya da başka bir rahatsızlığa sekonder olarak ortaya çıkabilir.

SINIFLAMA VE TANI KRİTERLERİ

- ❖ SLE, antifosfolipid antikor sendromunun en sık görüldüğü hastalıktır.
- ❖ Diğer romatizmal hastalıklarda ise çok nadir görülür.
- ❖ Antifosfolipid antikorlar ayrıca infeksiyon, malignite, ilaç kullanımı veya hemodializ ile birlikte de görülebilir.
- ❖ Bu durumlarda aFA genellikle IgM yapısında olup düşük seviyededirler ve çok sık trombotik olaylarla ilişkili de değildirler.

Antifosfolipid antikor sendromu sınıflaması

A. Primer

B. Sekonder:

1. Otoimmün hastalıklar: SLE, RA, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Temporal arterit, Psöriatik artropati, İTP
2. İlaçlar: Fenitoin, Fansidar, Kinidin, Hidralazin, Metildopa, Prokainamid, klorpromazin, INAH, Fenotiazinler, Alfa interferon ve Kokain
3. Enfeksiyonlar:
Viral : HIV, Varisella, Hepatit C, Adeno virus, Rubella, Kabakulak,
Bakteriyel: Sifiliz, Mikoplazma enfeksiyonu, Lyme hastalığı, Tbc, klebsiella
Parazit: Malarya
4. Maligniteler: KLL, Lenfoma, Paraproteinemi, Timoma, Renal karsinoma
5. Diğer: Otoimmün trombositopeni, Otoimmün hemolitik anemi, Orak hücreli anemi, IV ilaç kötüye kullanımı, Guillain- Barre sendromu

İlaç/infeksiyon ve tromboz

- ❖ İlaçlara bağlı gelişen AFS olgularında tromboz gelişme riski yüksek değildir. Tedaviden başlamasından ortalama 3 ay sonra Ab gelişebilir. İlacın kesilmesinden sonrada birkaç ay tespit edilebilir.
- ❖ İnfeksiyona sekonder gelişen hastalarda tromboz riskini artırmadığı bildirilmektedir.

Antifosfolipid antikorları ile ilişkili trombozis sendromlarının klinik bulgulara göre tiplendirmesi

Tip-I	Derin ven trombozu+/-Pulmoner emboli
Tip-II	Koroner arter trombozu, Periferik arter trombozu, Aortik tromboz, Karotis arter trombozu
Tip-III	Retinal arter trombozu, Retinal ven trombozu, Serebrovasküler tromboz, Geçici serebral iskemik atak
Tip-IV	Tip I, II ve III karışımı
Tip-V	Plasental vasküler tromboz, Maternal trombositopeni, ilk trimestirde sık fetal kayıp, 2. ve 3. Trimestirde fetal kayıp
Tip-VI	Antifosfolipid antikör (+), klinik bulgu yok

**International consensus statement on
preliminary criteria for APS (ISTH);
AFS tanısı için gereken asgari klinik ve
laboratuar kriterleri belirlenmiştir.**

Anti-fosfolipid Antikor Sendromu (AFS)

❖ Klinik kriterler

- Vasküler Tromboz – arteriyel veya venoz
- Gebeliğin komplikasyonları
 - 10 haftadan sonra, bir veya daha fazla fetal ölüm
 - 34. haftadan önce, bir veya daha fazla premature doğum
 - 10. haftadan önce, üç veya daha fazla, ardışık, açıklanamayan, spontan abortus

❖ Laboratuvar kriterleri

- Lupus antikoagülan
- Antikardiolipin Ab

International consensus statement

A. AFS klinik kriterleri

1. Vasküler tromboz:

- Herhangi bir organ yada dokuda arteriyel, venöz veya küçük damarda, bir veya daha fazla tromboz atağı

2. Gebelik komplikasyonları:

- Gebeliğin 10. Haftası ve sonrasında oluşmuş bir veya daha fazla, açıklanamayan, morfolojik olarak normal fetus ölümü, veya
- Gebeliğin 34. Haftası ve öncesinde, morfolojik olarak normal olan, bir veya daha fazla prematür doğum, veya
- Gebeliğin 10. Haftasından önce, morfolojik olarak normal olan, üç veya daha fazla açıklanamayan spontan abortus

B. AFS laboratuvar kriterleri

1. Antikardiyolipin antikorlar

- Antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının, en az 6 hafta arayla, 2 veya daha fazla ölçümde, orta veya yüksek titrelerde tespit edilmesi

2. Lupus antikoagülan antikorları

- Lupus antikoagülan antikorlarının, en az 6 hafta arayla, 2 veya daha fazla ölçümde, orta veya yüksek titrelerde tespit edilmesi.

AFS tanısı için iki klinik kriterden en az biri ve iki laboratuvar kriterinden de en az biri gereklidir.

ISTH- LA Tanı Kriterleri

❖ Tarama Testleri

- APTT - low PL
- Kaolin Clotting time
- D-Russell viper venom
- Tissue thromboplastin inhibition (TTI)
- Mixing Study

❖ Doğrulama testleri

- Platelet Neutralization
- Hexagonal phase PL
- DRVVT-confirm

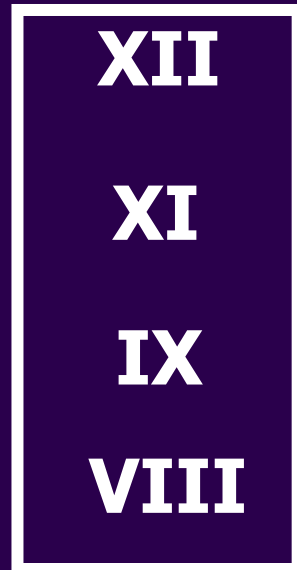
$$\frac{\text{DRVVT Tarama} = 60''}{\text{DRVVT- Doğrulama} = 40'} = 1.5$$

DRVVT- Doğrulama = 40'

>1.3 Tanısal

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

Intrinsic

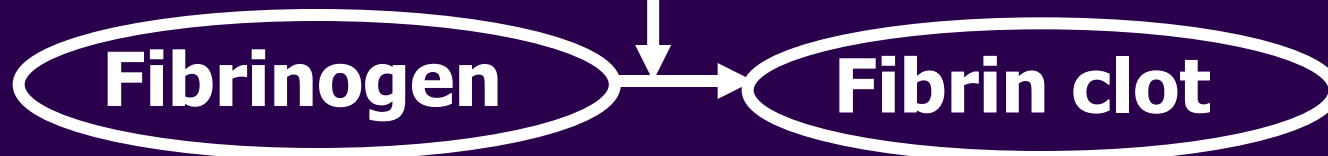


Prothrombin Time (PT)

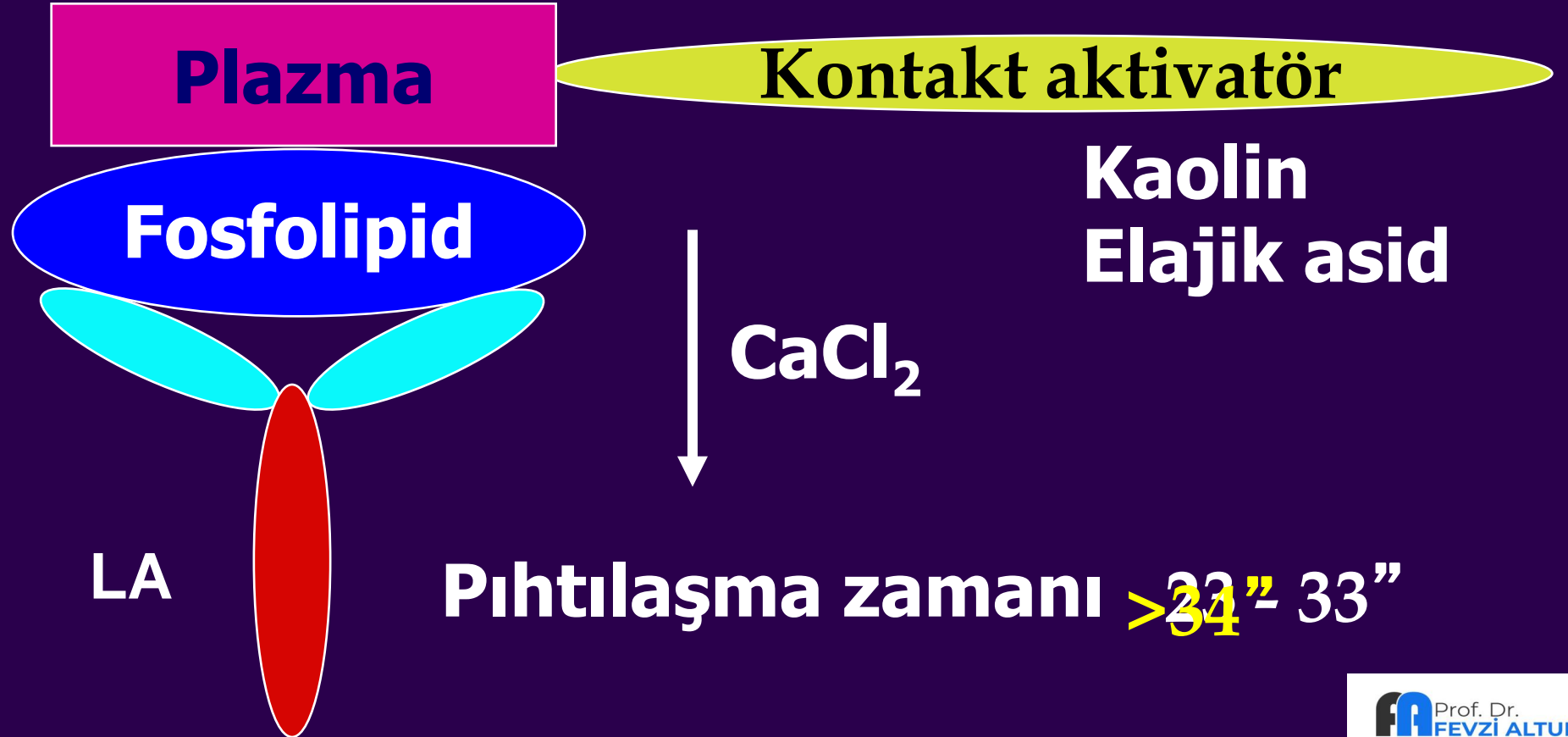
Extrinsic



Common



LA- aPTT



Katastrofik antifosfolipid antikor sendromu

- ❖ Hastaların çok az bir kısmında ölümlerle sonuçlanabilen, tüm vücutta multipl eş zamanlı vasküler oklüzyonlarla karakterize akut bir tablodur.
- ❖ Bir çok organı ilgilendiren, geniş vasküler oklüzyonlar söz konusudur.
- ❖ Akselere veya malign HT'nun eşlik ettiği ciddi bir renal yetmezlik, myokard infarktüsü, inme, akrosiyanoz, iskemik deri ülserleri, gangrenler, livedo retikularis, ve sürrenal yetmezliği gibi multi organ disfonksiyonuna ait bulgular görülür.

Katastrofik antifosfolipid antikor sendromu

- ❖ **Katastrofik AFS tanısı için:**
 - ❖ histolojik olarak kanıtlanmış büyük veya küçük damarlarda multipl oklüzyonlar ve
 - ❖ Günler yada haftalar içinde en az üç farklı organ tutulumunun klinik bulgularının olması gerekir.
- ❖ Yaygın damar içi pıhtılaşması da katastrofik antifosfolipid sendromlu hastaların yaklaşık %25'inde görülebilir.
- ❖ Katastrofik AFS'nun prognozu çok kötü olup mortalite oranı %50 dolaylarındadır ve genellikle multi organ yetmezliğine bağlıdır.

AYIRICI TANI

- ❖ Antifosfolipid sendromu arteriyel ve venöz trombozun görülebildiği birkaç protrombotik durumdan biridir.
 - ❖ Bu nedenle her iki vasküler yatakta da tromboza yol açabilen durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- ❖ Primer AFS'unda tek anormal bulgu aFA'larının varlığı olabilir.
- ❖ aPTT'nin normal olması AFS'nu ekarte ettirmemektedir.
- ❖ Bu nedenle trombotik bir olayla başvuran bir hastada aCL'ları ve aLA için duyarlı testler yapılmalıdır.

TEDAVİ

❖ A. Proflaksi

❖ Tromboz öyküsü olmayanlarda proflaksi

❖ Tromboz öyküsü olanlarda proflaksi

❖ B. Tedavi

Tromboz öyküsü olmayanlarda proflaksi

❖ Aspirin (düşük doz aspirin)

- ❖ Tromboz öyküsü olmadığı halde yüksek aFA düzeyine sahip olan hastalar
- ❖ Daha önce gebelik ürünü kaybı olanlar

❖ Hidroksiklorokin

- ❖ SLE'li hastalarda

❖ Antikoagülan

- ❖ Tromboz öyküsü olmadığı halde yüksek aFA düzeyine sahip olan hastalarda genellikle antikoagülan tedavi önerilmemektedir.
- ❖ Tromboz riskinin arttığı durumlarda örneğin Cerrahi müdahale gibi proflaktik heparin / kumadin uygulanmalıdır.

Tromboz öyküsü olmayanlarda proflaksi

❖ Risk faktörlerinin azaltılması

❖ Tromboz gelişimi için tek başına aFA pozitifliği yeterli olmadığı için, orta veya yüksek düzeyde aCL pozitif olan hastalarda,

❖ tromboza eğilimi artıran sekonder risk faktörleri arasında sayılabilecek

❖ DM, HT, hiperlipidemi tedavi edilmeli,

❖ Sigara içen hastalarda sigara bıraktırılmalı ve

❖ Oral kontraseptif ilaç kullanıyorsa kesilmelidir.

Tromboz öyküsü olanlarda proflaksi

- ❖ Venöz ve arteriyel trombozu ve aFA düzeyi yüksek olan hastalar, tekrarlayan tromboz yönünden risk altındadırlar. Antikoagülan kesilmesini takiben tromboz tekrarlama riski 2 yılda %50, 8 yılda %78. İlk 6 ayda risk daha fazladır.
- ❖ Retrospektif çalışmalarda antikoagülan tedavinin tekrarlayan tromboz oranını azalttığı gösterilmiştir. Kumadin tedavisi altında (INR=2.5-4) 8 yıllık takipde tromboz tekrarlama riski %0 bildirilmiştir.
- ❖ Heparin tedavisini takiben warfarin tedavisi, tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozları önlemek için gereklidir.
- ❖ İki büyük çalışmada, trombozları önlemede antikoagülan düzeyi direkt ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Yine bu çalışmalarda INR orta derece yüksek (2–2.9) ile yüksek (3 ve üzeri) olmasını sağlayacak antikoagülan tedavinin, trombotik nöksleri belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.
- ❖ Tek başına aspirin kullanımının nöksleri önlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir.

TEDAVİ

- ❖ Sekonder AFS'unda altta yatan hastalığın etkin biçimde tedavi edilmesi gerekir.
- ❖ Trombotik olay durumunda antikoagülan tedavi başlanmalıdır.
- ❖ Klasik heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparinler de AFS'lu hastalarda uygulanabilir.
- ❖ Bazı noktalarda görüş birliğine varılmış değildir.
 - ❖ Antikoagülan tedavinin yaşam boyu uygulanıp uygulanmayacağıdır.
 - ❖ Warfarin kesildikten sonraki ilk 6 ay içinde tromboz ve ölüm riski artmaktadır.
 - ❖ Bu nedenle antikoagülan tedavi uzun süre uygulanmalıdır.
 - ❖ Ancak yaşam boyu sürdürülmesi gerekmeyebilir.
 - ❖ Antikoagülan tedaviye devam süresini belirlemede aFA düzeyi, trombotik olayın yeri ve tipi, hastanın yaşı gibi faktörler dikkate alınmalıdır.
 - ❖ Antikoagülan tedavi, takip eden 6 ay içinde aFA'ları negatifleşmedikçe kesilmemelidir.

TEDAVİ

- ❖ Hastalarda güvenli ve etkin bir tedavi için INR'nin hangi aralıkta (2-2.9 veya 3 ve üzeri) tutulmalıdır?
 - ❖ Optimal antikoagülasyon düzeyi sağlanamayan hastalar arasında tromboz tekrarlama riski %70'lere kadar çıkmaktadır.
 - ❖ Bunun için üzerinde anlaşılmış bir INR aralığı yoktur.
 - ❖ Bir çok araştırmacı INR'nin 2–2.9 aralığında olmasını sağlayacak antikoagülan tedavi önermektedir.

TEDAVİ

- ❖ Fetüs kayıplarını önlemede en başarılı sonuçlar heparin tedavisi ile elde edilmiştir.
- ❖ İki büyük çalışmada daha önce preembriyonik ve embriyonik gebelik ürünü kaybı olan AFS'lu kadınlarda heparin ve düşük doz aspirinin (80 mg/gün) yalnız aspirinden daha etkili olduğu gösterilmiştir.
 - ❖ Fetus yaşamı %70-80 (heparin+aspirin) vs. %40 (aspirin)
- ❖ Gebeliğin 5-6. haftasında yapılan USG'de embriyonun canlı olduğu tespit edilirse, heparin tedavisi başlanmalıdır.
- ❖ Heparin dozu tartışmalıdır:
 - ❖ Tekrarlayan preembriyonik ve embriyonik dönemde gebelik ürünü kaybı öyküsü olan ve tromboemboli öyküsü olmayan hastalar
 - ❖ Günde iki kez 5.000 Ü heparin tedavisi SC uygulanmalıdır.
 - ❖ Tromboemboli öyküsü olanlarda:
 - ❖ daha yüksek doz (15.000-20.000 Ü/gün) heparin tedavisi önerilmektedir.
 - ❖ 75-150 antifaktör Xa Unit/kg/gün dozunda LMWH kullanılabilir.
 - ❖ Postpartum dönemde warfarin başlanır. Warfarin süte geçmediği için emzirme döneminde aylarca kullanılabilir.
 - ❖ Gebelerde Heparin doz takibi= anti-faktör Xa ile yapılmalıdır.

TEDAVİ

- ❖ Kortikosteroidler endike değildir. Ayrıca HT, kilo artışı ve DM sebep olabilir.
- ❖ Obstetrik komplikasyonları önlemede IVIG, heparin ve aspirin ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda, faydası olmadığı gösterilmiştir.
 - ❖ Ancak heparin ve düşük doz aspirine rağmen fetüs kaybı olan gebelere IVIG verilebilir.

Katastrofik AFS tedavisi

- ❖ Antikoagülanlar
- ❖ Fibrinolitik ajanlar
- ❖ Kortikosteroid
- ❖ Plazmaferez
- ❖ IVIG tedavisi
- ❖ Yoğun bakım ünitesi desteği

Trombositopeni tedavisi

- ❖ Trombosit sayısının $100-150 \times 10^9/L$ arasında olduğu hafif trombositopeni olguları:
 - ❖ Tedavisiz izlenebilir
 - ❖ Düşük doz aspirin= aspirin tedavisi ile iki hafta içinde trombosit sayısında düzelme izlenebilir.
 - ❖ Ancak trombosit sayısının $70 \times 10^9/L$ ve altında olan hastalarda, kanama riskini artırabileceği için aspirin tedavisi önerilmemektedir.
- ❖ Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ olan hastalar:
 - ❖ Kortikosteroidler ilk seçilecek tedavi olmalıdır
 - ❖ IVIG ve immünsupresif ajanlar alternatif tedavi seçeneği olabilir.
 - ❖ IVIG özellikle kanaması olan veya acil müdahale geçirecek hastalarda kullanılmalıdır.
 - ❖ Splenektominin yararı ise tartışmalıdır.

TEDAVİ- Protrombin eksikliği

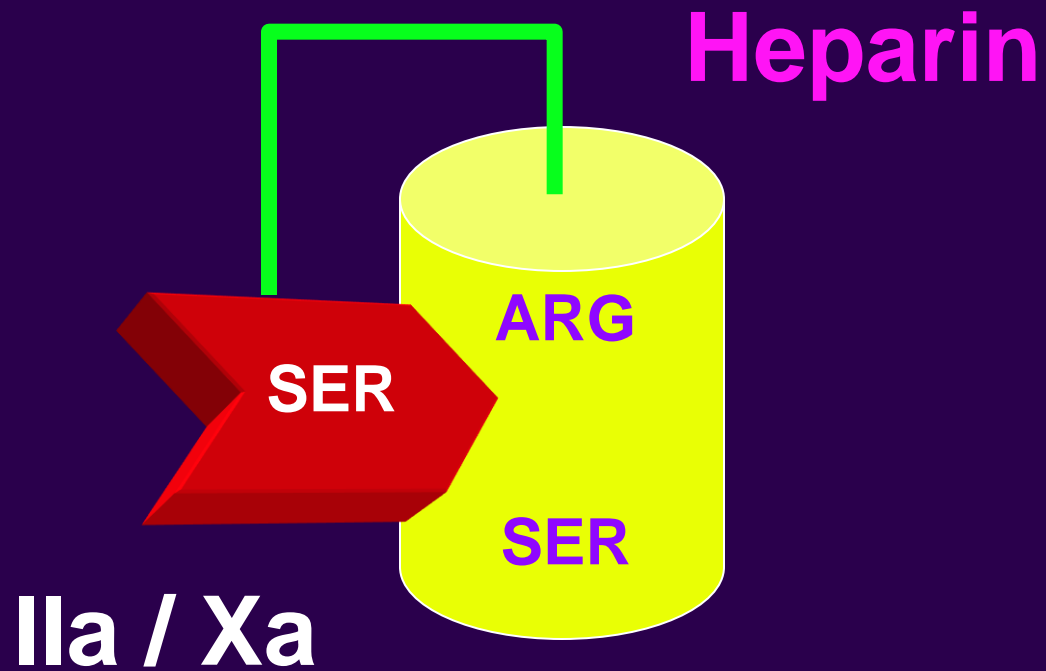
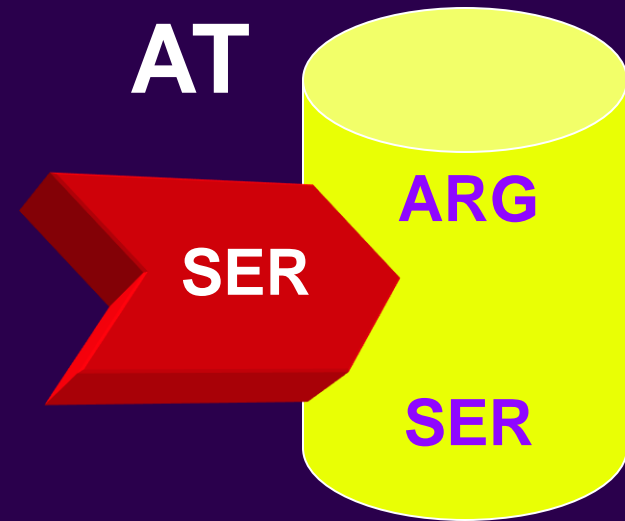
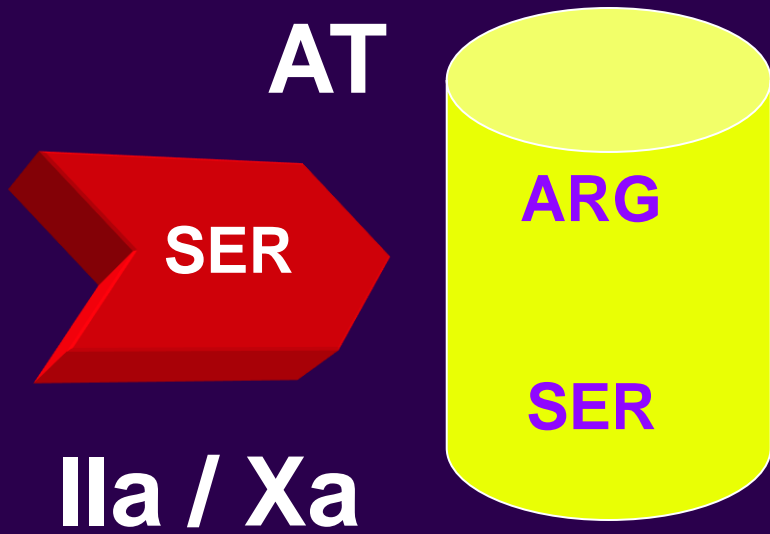
- ❖ Steroid ve azotiopürin ile Ab yapımı baskılanır. Tedaviden 7 gün sonra PT normale gelir. Hasta kanıyorsa TDP ve prtrombin kompleks konsantresi uygulanabilir.
- ❖ Protrombine karşı Ab'ler infeksiyon+LA hastalarda da gelişebilir. İmmunsupresyon faydalı olabilir.
- ❖ Ciddi hipoprotrombinemi ve GIS kanamalarında IV metilprednisolone ve takiben prednisolone kullanılabilir.

LA - Trombozis

- ❖ **Baseline PTT uzunsa (40") ve Hasta DVT/PE ile gelirse**
- ❖ **Heparin başlanır**
- ❖ **PTT ile takip edilir**
 - ❖ **PTT'nin normal üst sınırınının 1.5-2.5 katı (terapötik aralık)**
- ❖ **Düzensiz şekilde monitör edilemez**
- ❖ **Genellikle under-anticoagulated (yanlış güvenlik hissi)**

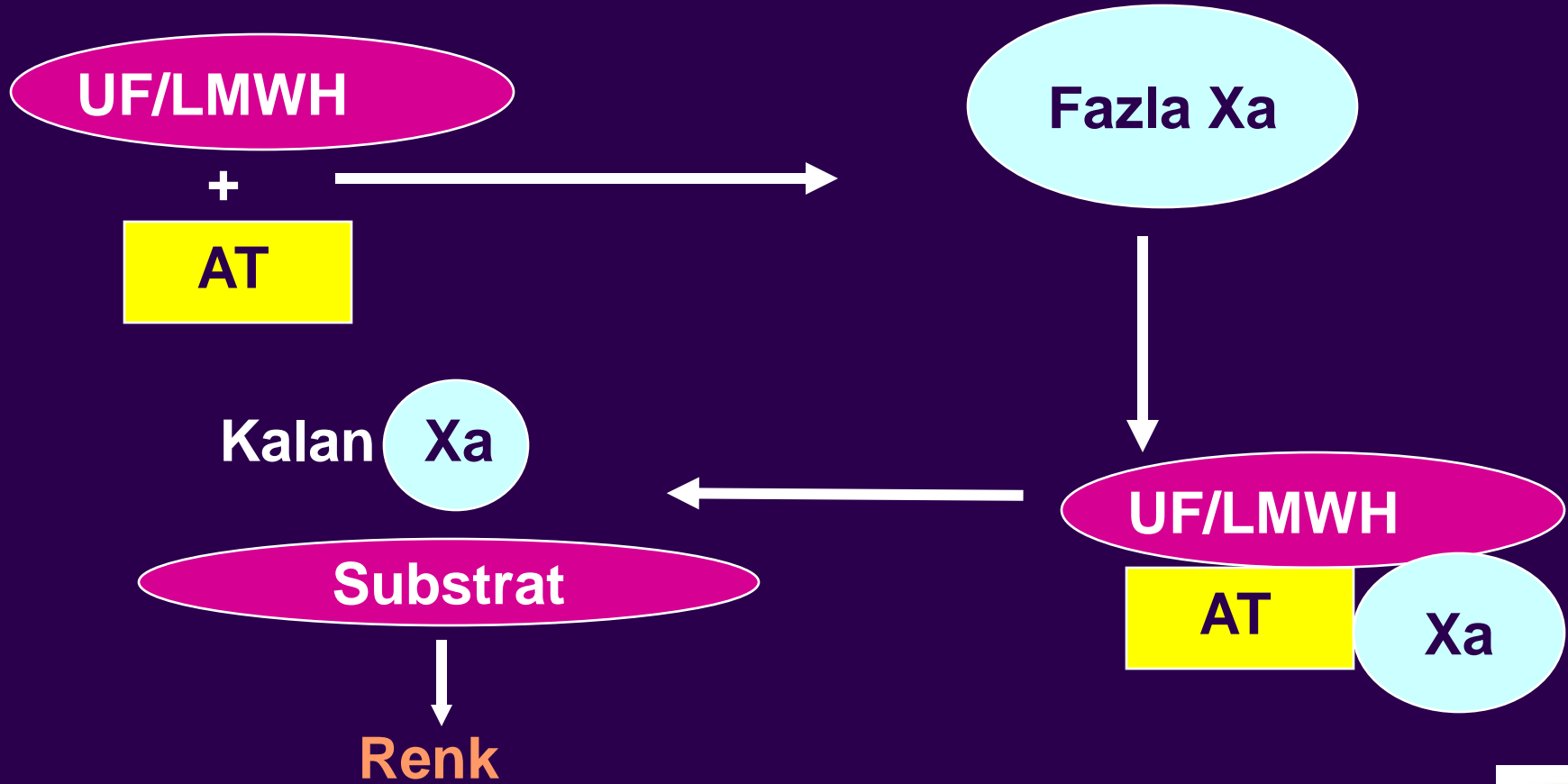
Şimdi, heparin takibini
nasıl yapmalıyım?





Heparin takibi

Anti-Xa ölçümü



Low Molecular Weight Heparin

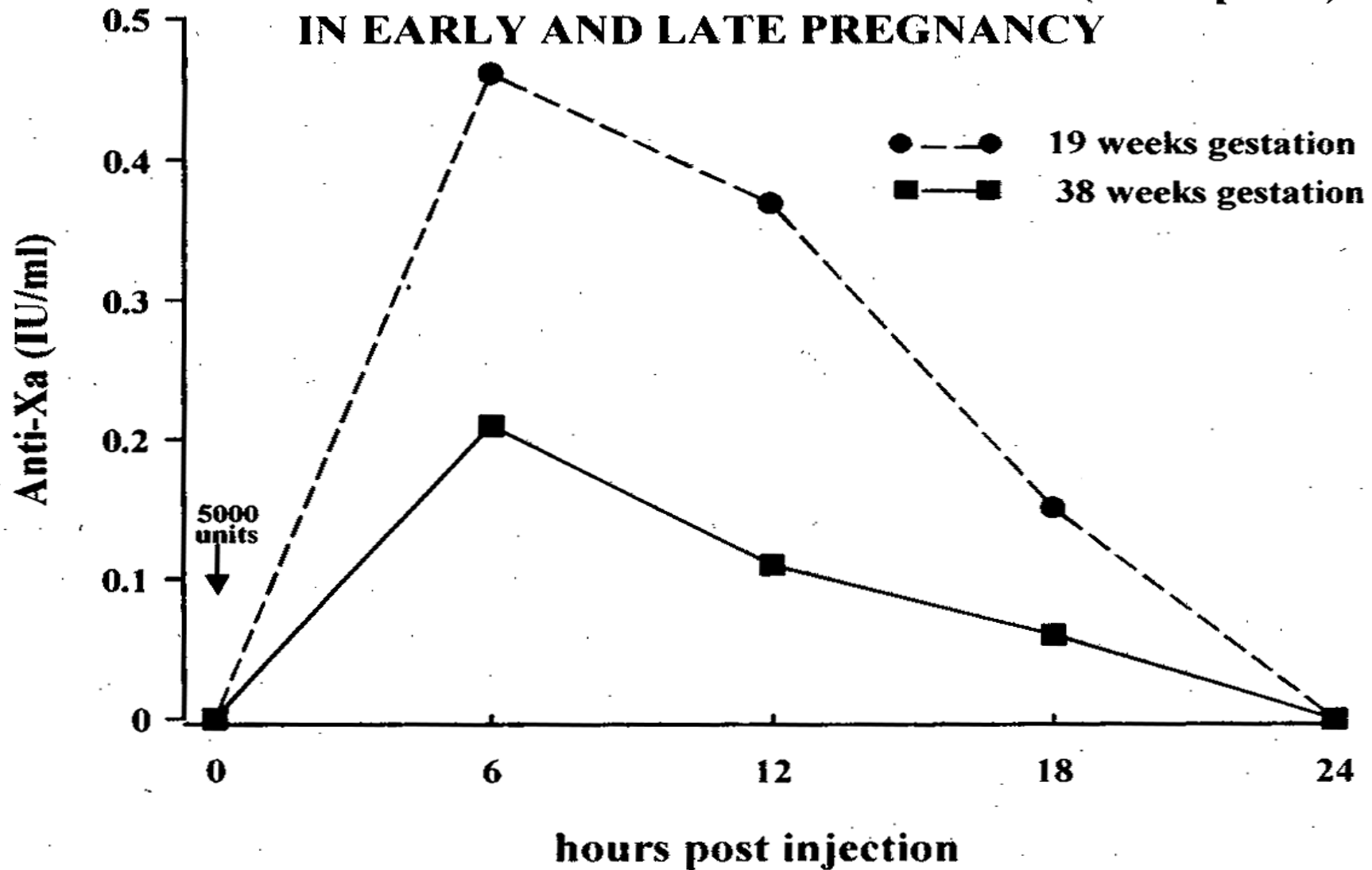
- ❖ Easy to administer - SQ (Out-pt)
- ❖ Better bioavailability and even distribution
- ❖ Longer half Life (12 hr)
 - ❖ No antidote
- ❖ Cleared by kidneys
- ❖ Lower incidence of HIT

However, it is very expensive

Monitoring LMWH

- ❖ Generally not indicated
- ❖ Children
 - ❖ Cumulative effect
- ❖ Renal insufficiency
 - ❖ Decrease dose
- ❖ Pregnancy
 - ❖ Increase dose in second half

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (Tinzaparin) IN EARLY AND LATE PREGNANCY



LA: uzun PT/INR

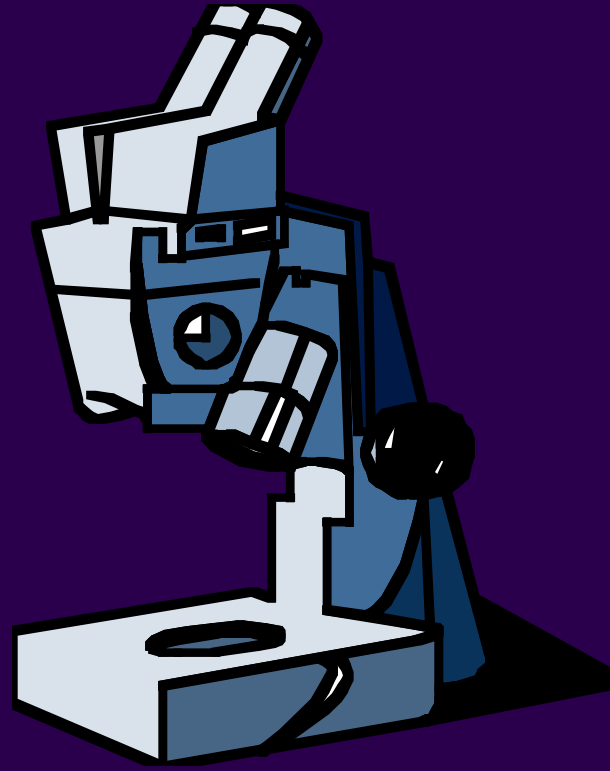
- ❖ LA'lı hastaların %10-20'sinde FII düşük
 - ❖ FII karşı Antikor nedeniyle
- ❖ Ag-Ab kompleks ortamdan kaldırılır
- ❖ Güçlü LA
- ❖ PT ve PTT her ikisi uzar
- ❖ Kumadin tedavisi moniterize edilemez
 - ❖ Diğer vit K bağımlı faktörlerin ölçümü; ör FX
 - ❖ Normalin %10-30

Çocuklarda AFA

- ❖ Genellikle geçici bir fenomen
- ❖ Viral infeksiyon ile ilişkilidir
- ❖ Eğer konjenital defekt vardır
 - ❖ Klinik olarak önemli tromboz
- ❖ Dikkatli şekilde takip
- ❖ Örneklerin işleme tarzı önemlidir

How long to treat?

- ❖ Initially 6 months
- ❖ After investigation will depend on
 - ❖ Age
 - ❖ Risk factors
- ❖ Young with no/single risk factor – stop
- ❖ Young with recurrent VTE
 - ❖ Probably life long
- ❖ Others with multiple defects and episodes
 - ❖ Life long



faltuntas@hotmail.com
www.drfevziantuntas.com