

Antifosfolipid Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tekrarlayan Trombozu Olan Hastaların Farklılıkları, Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Clinical Features of Patients with Antiphospholipid Syndrome and Differences of Patients with Recurrent Thrombosis, A Single Center Retrospective Study

✉ Müçteba Enes Yayla¹, ✉ Merve Yüksel², ✉ Didem Şahin³, ✉ Murat Torgutalp³, ✉ Serdar Sezer³, ✉ Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer³, ✉ Emine Gözde Aydemir Gülöksüz³, ✉ Mehmet Levent Yüksel³, ✉ Aşkın Ateş³, ✉ Tahsin Murat Turgay³, ✉ Gülay Kınıklı³

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir merkezde takip edilen antifosfolipid sendromu (AFAS) tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özelliklerini tanımlamayı ve tekrarlayan trombozu olan hastaların olası farklılıklarını ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında takip edilen 43 AFAS hastası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özellikleri kayıt altına alındı. Takibinde tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kırk üç hastanın 33'ü (%76,6) kadındı. On dört (%32,6) hasta primer AFAS, 29 (%67,4) hasta ise sekonder AFAS olarak sınıflandırıldı. AFAS sınıflandırma kriterlerinde olmayan en sık görülen klinik bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları (%53,5), livedo retikularis (%18,6), raynaud fenomeni (%18,6) ve trombositopeni (%30,2) ön plana çıkmaktaydı. Kadın hastaların %45,5'inde gebelik komplikasyonu tespit edildi. Kırk (%93) hastada tromboz öyküsü mevcuttu. Trombozların %76,7'si venöz %32,6'sı arteryel trombozdu. Antikoagülan tedavi altında olan 9 (20,9) hasta da dahil olmak üzere toplam 20 hastada (%50) tekrarlayan tromboz olduğu saptandı. Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresi daha uzun iken (p=0,004), arteryel tromboz varlığı (p=0,023) ve düşük serum C4 düzeyleri (p=0,025) daha sıkı.

Sonuç: Bu çalışmada tekrarlayan tromboz ile takipli AFAS hastalarında hastalık sürelerinin daha uzun, arteryel tromboz öyküsünün daha fazla ve düşük serum C4 düzey varlığının daha sık olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid Sendrom, Tromboz, Antifosfolipid Antikor, Gebelik Morbiditesi

Abstract

Objectives: The study aimed to reveal the clinical, laboratory and serological features of patients with antiphospholipid syndrome (APS) followed in a referral center and to demonstrate the possible differences of the patients with recurrent thrombosis.

Materials and Methods: The data of 43 patients with APS, who applied to our center between January 2010 and January 2019, were scrutinized retrospectively. Clinical, laboratory and serological features of the patients were recorded. The patients with and without recurrent thrombosis were compared. P-value <0.05 was considered as statistically significant.

Results: Thirty-three out of 43 patients (76.6%) were female. Fourteen (32.6%) patients were classified as primary APS and 29 (67.4%) patients as secondary APS. Acute cutaneous lupus findings (53.5%), livedo reticularis (18.6%), Raynaud's phenomenon (18.6%), and thrombocytopenia (30.2%) were the most common clinical findings, which were not included in the classification criteria. Among the females with APS, pregnancy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Müçteba Enes Yayla,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 507 488 32 28 E-posta: enesyayla@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5998-6703

Geliş Tarihi/Received: 04.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



complications occurred in 45.5%. Arterial and/or venous thrombotic events were observed in 40 (93.0%) patients. Venous and arterial thrombosis were found in 76.7% and 32.6% of the patients, respectively. Recurrent thrombosis was detected in 20 (50.0%) of the patients with thrombosis, nine of whom (20.9%) were under anticoagulant treatment. In patients with recurrent thrombosis, the disease duration was longer ($p=0.004$), arterial thrombosis ($p=0.023$) and low serum C4 levels ($p=0.025$) were more frequent.

Conclusion: In this cohort of the patients with APS, we showed that the disease duration was longer, the history of arterial thrombosis and low serum C4 levels were more frequent in the patients with recurrent thrombosis than in the patients without recurrent thrombosis.

Key Words: Antiphospholipid Syndrome, Thrombosis, Antiphospholipid Antibody, Pregnancy Morbidity

Giriş

Antifosfolipid sendromu (AFAS) arteriyel/venöz tromboz ya da tekrarlayan gebelik morbiditesi ve kalıcı antifosfolipid antikor pozitifliği ile karakterize otoimmün sistemik bir hastalıktır (1). Hastalığın etiyojisi kesin olarak ortaya konabilmiş değildir. Antifosfolipid antikorların, ilgili proteinlerine bağlanması sonucunda endotel aktivasyonu ile protrombotik durum oluşturduğu ve klinik tablonun bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Eşlik eden otoimmün bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder AFAS olarak sınıflandırılabilir. Aynı zamanda yaygın tromboz ve multiorgan yetmezliği ile karakterize katastrofik AFAS olarak adlandırılan mortalitesi yüksek bir alt tipi de mevcuttur (3-5).

AFAS'de klinik bulgular çeşitlilik gösterebilmektedir. Venöz veya arteriyel tromboz ve gebelik morbiditesi sınıflandırma kriterlerinde de yer alan başlıca klinik bulgulardır. Bu özellikler dışında hastalığın sınıflandırılmasında yer almayan ama sıkça görülen bazı klinik tablolar da vardır. Livedo retikularis, deride ülser ve nekroz, hemolitik anemi, trombositopeni, kalp kapak bozuklukları, artralji, artrit, baş ağrısı ve fotosensitivite bu bulgulara örnek gösterilebilir (6).

Biz bu çalışmada, merkezimizde takip edilen AFAS tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve serolojik özelliklerini tanımlamaya ve tekrarlayan trombozu olan AFAS hastalarının olası farklılıklarını ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Hastaların seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'na Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında başvurmuş ve 2006 Revize AFAS sınıflandırması kriterlerine (1) uyan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.09.2019 tarihli İ3-102-19 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı yaşları, hastalık süreleri, tromboz hikayeleri ve gebelik komorbiditesi varlığı araştırıldı. AFAS'ye eşlik eden bir

bağ doku hastalığı olması sekonder AFAS, olmaması primer AFAS olarak kabul edildi. En az üç vasküler yapıda tromboz ve çoklu organ yetmezliği tablosu olan hastalar katastrofik AFAS olarak tanımlandı. Klinik bulgular değerlendirilirken akut kutanöz lupus, livedo retikularis, alopesi, diskoid lupus, deri nekrozu, ülseri ya da gangreni varlığı deri tutulumu olarak tanımlandı. Hastaların kalp kapak hastalığı varlığı eski ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarına göre belirlendi. Arteriyel ve venöz tromboz varlığı geriye dönük dosya taramalarında doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografik anjiyografi ya da konvansiyonel anjiyografi görüntüleme yöntemleri ile rapor edilmiş tromboz varlığı olarak belirlendi. Etkilenen vasküler yapılar belirlenerek tekrarlayan tromboz varlığı araştırıldı. Gebelik komplikasyonları morfolojik ve genetik olarak normal fetüs ölümü veya plasental yetmelik, eklampsi ya da preeklampsiye bağlı 34. haftadan önce gerçekleşen doğum öyküsü varlığı olarak tanımlandı. Hastaların dosya kayıtlarında mevcut olan, kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile belirlenmiş iskemik serebrovasküler olay (SVO), geçici iskemik atak ya da kraniyal MRG'de başka bir neden ile açıklanamayan kronik iskemik odak ya da gliozis varlığı nörolojik tutulum olarak sınıflandırıldı. Eski laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olması trombositopeni varlığı olarak tanımlandı. Hastaların almış oldukları tedaviler, bu tedaviler altında tekrarlayan tromboz ya da gebelik komorbiditesi varlıkları ve antikoagülan tedavi komplikasyonları araştırıldı.

Hastaların laboratuvar ve serolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastaların dosyalarında laboratuvar özellikleri ve serolojik bulguları geriye dönük olarak incelendi. Anti-nükleer antikor (ANA) varlığı merkezimizde HEp-2 hücreleri kullanılarak indirekt immünfloresan yöntemi ile araştırılmakta ve serum antikor titresinin 1/100 ve üzeri olması pozitif olarak rapor edilmektedir. Bu kriterleri sağlayan sonuçlar ANA pozitifliği olarak kabul edildi. Serum C3 ve C4 değerlerinin laboratuvar normal aralığından düşük olması düşük C3 ve C4 varlığı olarak tanımlandı. Merkezimiz laboratuvarlarında serum antikardiyolipin, beta-2-glikoprotein ve antifosfatidil serin antikor titreleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmektedir ve dosya kayıtlarından hastaların sonuçları taranıp, 2006 revize antifosfolipid antikor sendromu sınıflandırması kriterlerine uygun olarak anti fosfolipid antikor pozitiflikleri belirlendi (1).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS versiyon 21 (SPSS, Şikago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Kantitatif veriler eğer normal dağılım gösteriyorlarsa ortalama \pm standart sapma, normal dağılmıyorlarsa ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak ifade edildi. Tekrarlayan trombozu olan ve olmayan gruplar karşılaştırılırken, kategorik veriler için ki-kare ya da Fisher's Exact testlerinden uygun olanı seçildi. Kantitatif veriler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Bulgular

Çalışmamıza 43 AFAS tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%76,6) kadın olup, ortanca yaşları 46 (ÇAA 15,3), tanı yaşı 34,5 (ÇAA 18,8) ve hastalık süresi 7,37 (ÇAA 11,6) yıldır. 14 (%32,6) hasta primer AFAS, 29 (%67,4) hasta sekonder AFAS [26 sistemik lupus eritematozus (SLE), 1 primer sjögren sendromu, 2 undiferansiyel bağ doku hastalığı] olarak sınıflandırıldı. Bir (%2,3) hastada katastrofik AFAS tablosu, %25,8 hastada sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de, serolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Kırk (%93) hastada tromboz öyküsü mevcuttu. Trombozların %76,7'si venöz %32,6'sı arteriyel trombozdu. Trombozu olan hastaların %50'sinde (20 hasta) ise tekrarlayan tromboz olduğu saptandı. Antikoagülan tedavi almasına rağmen 9 hastada tekrarlayan tromboz vardı. Kadın hastaların %45,5'inde gebelik komplikasyonu saptandı. Sınıflandırma kriterlerinde yer almayan en sık görülen klinik bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları (%53,5), livedo retikularis (%18,6), raynaud fenomeni (%18,6) ve trombositopeni (%30,2) ön plana çıkmaktaydı (Tablo 1).

Hastaların almış oldukları tedaviler incelendi. Hidroksiklorokin 33 (%76,7), asetil salisilik asit 26 (%60,5), metilprednizolon/prednizolon 24 (%55,8), warfarin 20 (%46,5), düşük molekül ağırlıklı heparin 14 (%32,6), iloprost 3 (%7), yeni nesil antikoagülanlar 1 (%2,3) hastada kullanılmıştı. Ayrıca immünoşüpresif tedavi ajanlarından; azatiopürinin 11 (%25,6), siklofosfamidin 6 (%14), mikofenolat mofetilinin 2 (%4,7), ritüksimabın 1 (%2,3) hastada uygulandığı görüldü.

Antiagregan veya antikoagülan tedavi sonrasında gerçekleşen komplikasyonlar incelendiğinde 2 (%4,6) hastada gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%2,3) hastada alveolar hemoraji ve 1 (%2,3) hastada hemorajik SVO olmuş olduğu saptandı.

Tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 3'te sunuldu. Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresi daha uzun iken ($p=0,004$), arteriyel

tromboz ($p=0,023$) ve düşük serum C4 varlığı ($p=0,025$) daha sıktı (Tablo 3).

Tartışma

AFAS'de klinik bulgular oldukça çeşitlilik gösterebilir. Tromboz başlıca ve korkulan bulgudur ve hangi hastalarda riskin daha yüksek olduğu hastalarının yönetiminde önem arz etmektedir (1). Bu amaç doğrultusunda, mevcut çalışmada kliniğimizdeki AFAS hastalarının özelliklerini ve tekrarlayan trombozu olan hastaların farklılıklarını değerlendirdik.

Tüm hastaların genel özelliklerini değerlendirdiğimizde hastalarımızın yarısından fazlasının sekonder AFAS sınıfında olduğunu ve sekonder AFAS hastalarının büyük bölümünün de SLE hastaları olduğunu saptadık. Geniş AFAS kohortlarına kıyasla primer AFAS oranımızın daha düşük kaldığını gördük (7,8). Bu sonuca tromboz veya gebelik morbiditesi olan ancak altta yatan romatolojik hastalık ya da bulguları olmayan hastaların romatoloji kliniğimize yönlendirilmesindeki yetersizliğin neden olmuş olduğuna inanmaktayız.

Tromboz AFAS'nin başlıca klinik bulgularındandır ve venöz tromboz, arteriyel trombozdan daha sık gözlemlenmektedir (7). Derin ven trombozu en sık görülen tromboz şeklidir ve %20-30 oranında ortaya çıkmaktadır. Pulmoner, pelvik, renal, hepatik ve portal venler gibi birçok vende de trombozlar görülebilmektedir (7,9). Arteriyel trombozlarda ise en sık serebral damarlar etkilenmektedir. Bunun yanında ekstremitte arterleri, koronal, renal, mezenterik ve retinal arterlerde de tromboz olabilmektedir (7). Bizim hasta serimizde de en sık venöz tromboz, venöz trombozlar içerisinde de en fazla ekstremitte derin venöz trombozları izlenmekteydi. Arteriyel trombozlar içerisinde ise büyük olgu serilerinden farklı olarak ekstremitte arterleri daha fazla etkilenmişti (Tablo 1) (7). Merkezimize başvuran iskemik SVO geçirmiş hasta sayılarının diğer üçüncü basamak merkezlere oranla göreceli az oluşunun ve bu hastaların romatoloji kliniğine yeteri kadar yönlendirilmemesinin bu oranın düşük kalmasında başlıca rolü olduğunu düşünmekteyiz.

AFAS hastalarında tromboz dışı sık görülen klinik bulgular trombositopeni, livedo retikularis, fetal kayıplar ve hemolitik anemidir (7). Olgu serimizde tromboz dışı bulgular arasında akut kutanöz lupus bulguları, gebelik komplikasyonu, trombositopeni, livedo retikularis ve raynaud fenomeni başlıcalarıydı (Tablo 1). Genel olarak bulgular mevcut literatür ile uyumlu olup, sekonder AFAS oranımızın yüksek olması akut kutanöz lupus bulgularında artışın doğal bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktaydı (7,8).

AFAS hastalarında nörolojik bulgular sıklıkla gözlemlenebilmektedir. Bunlar arasında iskemik SVO, AFAS'nin en ciddi ve yaygın arteriyel komplikasyonudur (10). Kırk beş yaş öncesi iskemik inmelere %20'sinden AFAS sorumlu tutulmaktadır (11,12). AFAS hastalarında tahmini migren

Tablo 1: AFAS hastalarının klinik özellikleri

Klinik bulgular	n (%)
Deri bulguları	
Akut kutanöz bulgular	23 (53,5)
Livedo retiküleris	8 (18,6)
Raynaud fenomeni	8 (18,6)
Alopesi	7 (16,3)
Deri ülseri	5 (11,6)
Gangren	5 (11,6)
Deri nekrozu	2 (4,7)
Diskoid lezyonlar	1 (2,3)
Hematolojik bulgular	
Trombositopeni	13 (30,2)
Hemolitik anemi	1 (2,3)
Kalp kapak hastalığı	6 (14)
Arteriyel tromboz bulguları	
Ekstremitte arterleri	9 (20,9)
Serebral arterler	4 (9,3)
Mezenterik arterler	1 (2,3)
Splenik arter	1 (2,3)
Venöz tromboz bulguları	
Derin ven trombozu	25 (58,1)
Pulmoner ven trombozu	12 (27,9)
Dural sinüs trombozu	4 (9,3)
Portal ven trombozu	1 (2,3)
Gebelik komplikasyonu	
<10. hafta	11 (25,6)
10. hafta sonrası	9 (20,9)
Erken doğum	2 (4,7)
Nörolojik tutulum	13 (30,2)
İskemik inme	4 (9,3)
Epilepsi	2 (4,7)
Migren	2 (4,7)
Geçici iskemik atak	1 (2,3)
Anormal Kraniyal MRG bulguları varlığı	8 (18,6)
Tekrarlayan tromboz	20 (46,5)
Tekrarlayan gebelik komplikasyonu	8/33 (24,2)
Profilaksiye rağmen gebelik komplikasyonu	1/33 (3)
Profilaksiye rağmen tekrarlayan tromboz	8 (18,6)

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, N: Hasta sayısı

prevelansı %20, epilepsi prevelansı ise %3,2-10 arasındadır (9,13-15). Ayrıca AFAS hastalarında nörolojik görüntüleme çalışmalarında %35-90 arasında anormallik olduğu saptanmıştır. En yaygın bulgular infarkt ve beyaz madde hiperintensiteleridir (12,16). Çalışmamızda nörolojik tutulum değerlendirmesinde en sık iskemik inme varlığını saptadık. Yaklaşık %5 hastada da

epilepsi ve migren tanısı olduğunu belirledik. Anormal kraniyal MRG bulguları ise %18,6 hastada mevcuttu. AFAS hastalarında kraniyal MRG anormalliklerinin bu kadar sık oluşu özellikle nöroloji kliniğine başvuran ve kraniyal MRG anormallikleri saptanan hastalarda, gebelik ve tromboz öykülerinin irdelenmesi ve romatolojik açıdan da dikkatli sorgulanması gerekliliğini doğrulamaktadır.

Tablo 2: AFAS hastalarının serolojik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta sayısı (%)
ANA pozitifliği	37 (86)
Düşük C3	22/42 (52,4)
Düşük C4	23/42 (54,8)
Lupus antikoagülan pozitifliği	37/38 (97,4)
acL Igm pozitifliği	6/42 (14,3)
acL IgG pozitifliği	19/42 (45,2)
aβ2gp IgA pozitifliği	3/29 (10,3)
aβ2gp IgM pozitifliği	8/40 (20)
aβ2gp IgG pozitifliği	13/40 (32,5)
afs IgA pozitifliği	2/33 (6,1)
afs IgM pozitifliği	2/37 (5,4)
afs IgG pozitifliği	6/39 (15,4)

AFAS: Antifosfolipid sendromu, acL: Antikardiolipin, aβ2gp: Antibeta2glikoprotein, afs: Antifosfatidil serin, ANA: Anti nükleer antikor, Ig: İmmünoglobulin

Antifosfolipid antikor varlığı dışında AFAS hastalarında ANA pozitifliği, trombositopeni, hemolitik anemi ve düşük kompleman seviyeleri gibi birçok laboratuvar değişiklikleri gözlemlenebilmektedir (7,17,18). Çok merkezli 1000 hastalık bir AFAS kohortunda ANA pozitifliği %59,7, lupus antikoagülan (LA) pozitifliği %53,6, antikardiolipin IgM ve IgG pozitifliği %32,1 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ANA ve LA pozitifliği daha yüksek orandayken diğer antifosfolipid antikorlarının sıklığı literatür ile benzer oranlardaydı (7,19,20). Primer AFAS hastalarında ANA pozitifliğinin sekonder AFAS hastalarına oranla daha az görüldüğü bilinmektedir ve mevcut hasta serimizde sekonder AFAS hastalarımızın daha fazla oluşturuşu ANA pozitiflik oranımız yüksek oluşunu açıklamaktadır (21).

AFAS'de tekrarlayan tromboz için risk faktörlerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. LA pozitifliği, yüksek titrede antifosfolipid antikor pozitiflikleri, üçlü antikor pozitifliği (LA, anti-kardiolipin ve anti-beta2glikoprotein), SLE varlığı, kardiyovasküler risk faktörleri birlikteliği ve arteriyel tromboz öyküsü gibi birçok durum bu risk faktörleri arasında sayılmaktadır (22-26). Son dönemde APS ACTION kohortundan alınan veriler ile yapılan, AFAS hastalarında tekrarlayan tromboz riskinin değerlendirildiği bir çalışmada ise cinsiyet, yaş, arteriyel hipertansiyon (HT), sigara, diabetes mellitus (DM) gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ve LA ve üçlü antikor pozitiflerinin tekrarlayan trombozlar için risk faktörü olmayabileceği iddia edilmiştir (27). Biz çalışmamızda HT, DM gibi kardiyovasküler hastalıkları tekrarlayan trombozu olanlarda daha sık saptamış olsak da istatistiksel olarak anlamlılık bulamadık. Bunun yanında sigara öyküsü, aterosklerotik kalp hastalığı olma oranlarını da benzer saptadık (Tablo 3). Elde ettiğimiz verilerde literatür bilgisi ile uyumlu olarak arteriyel tromboz öyküsü olanlarda trombozların daha sık tekrarladığını gördük (26). Serolojik değerlendirmemizde tekrarlayan trombozu olanlarda LA pozitifliği, üçlü antikor pozitifliği ya da diğer

antikor pozitifliklerinin oransal olarak yüksek olsa da istatistiksel olarak farklı olmadığını saptadık (Tablo 3). Hasta sayımızın görece az oluşunun bu sonuca neden olmuş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hipokomplementemi AFAS hastalarında sıkça gözlemlenebilen bir durumdur ve hastalığın patogenezindeki kompleman aktivasyonuna bağlanmaktadır (28). Gebelik morbiditesi ile düşük kompleman seviyeleri arasında ilişki ortaya konmuştur (29,30). AFAS'de kompleman seviyelerinin klinik bulgular ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hemolitik anemi ve antifosfolipid antikor pozitiflikleri ile hipokomplementemi arasında ilişki saptanmıştır (17). Çalışmamızda serum C4 düşüklüğünü tekrarlayan trombozu olanlarda daha fazla saptadık. Hipokomplementeminin tromboz ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla daha geniş çaplı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tekrarlayan trombozu olan hastalarda hastalık süresinin daha uzun olduğunu saptadık. Çalışmamızın tasarımının geriye dönük olması nedeniyle bu hastaların antikoagülan ya da antiagregan tedavilerini düzenli ya da ne kadar süre ile kullandığı hakkındaki verilerimizin yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Düzenli antikoagülan kullanımında dahi AFAS hastalarının %5'inden fazlasında trombozun tekrarladığı göz önüne alındığında uzun hastalık süresinin tromboz tekrarı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir (31,32).

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif şekilde tasarlanması, hasta sayısının çok merkezli büyük olgu serilerine oranla göreceli az olması ve özellikle romatolojik yakınması olan hastaların kliniğimize yönlendirilmiş olabileceği gerçeği ile yönlendirme yanlılığının olabileceği gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Bunun yanında AFAS diğer romatolojik hastalıklara oranla daha az görülen bir hastalık olup, sunulan verilerin değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3: AFAS hastalarında tekrarlayan trombozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Tekrarlayan tromboz yok N=23	Tekrarlayan tromboz var N=20	p
Tanı yaşı, yıl	35,6 (18,8)	30,9 (23,2)	0,108
Yaş, yıl	43,9 (15,2)	47,9 (21,3)	0,511
Hastalık süresi, yıl	5,05 (10,5)	13,6 (12,7)	0,004
Cinsiyet, kadın	16 (69,6)	17 (85)	0,294
Klinik özellikler, n (%)			
Primer/sekonder AFAS	7/16	7/13	0,750
Akut kutanöz bulgular	12 (52,2)	11 (55)	0,853
Alopesi	2 (8,7)	5 (25)	0,222
Deri nekrozu	1 (4,3)	1 (5)	>0,999
Deri ülseri	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Gangren	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Livedo retikularis	5 (21,7)	3 (15)	0,704
Raynaud fenomeni	3 (13)	5 (25)	0,440
Trombositopeni	5 (21,7)	8 (40)	0,193
Kalp kapak hastalığı	2 (8,7)	4 (20)	0,393
Nörolojik tutulum	6 (26,1)	7 (35)	0,526
Arteriyel tromboz varlığı	4 (17,4)	10 (50)	0,023
Venöz tromboz varlığı	16 (69,6)	17 (85)	0,294
Gebelik komplikasyonu	7/16 (43,8)	8/17 (47,1)	0,849
Tekrarlayan gebelik komplikasyonu	4 (25)	4 (23,5)	>0,999
Profilaksiye rağmen gebelik komplikasyonu	1 (6,3)	0	0,485
Eksitus	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Kardiovasküler risk faktörleri, n (%)			
Arteriyel hipertansiyon	2 (8,7)	4 (20)	0,393
Diabetes mellitus	0	2 (10)	0,210
Aterosklerotik kalp hastalığı	2 (8,7)	1 (5)	>0,999
Hiperlipidemi	0	0	-
Sigara*	5 (33,3)	3 (18,8)	0,433
Serolojik ve laboratuvar özellikler, n (%)			
ANA pozitifliği	19 (82,6)	18 (90)	0,669
Düşük c3*	10 (43,5)	12 (63,2)	0,204
Düşük c4*	9 (39,1)	14 (73,7)	0,025
Üçlü antifosfolipid antikor pozitifliği (LA, acL, ab2gp)*	3 (15)	7 (35)	0,144
Lupus antikoagülan pozitifliği*	19 (95)	18 (100)	>0,999
acL IgM pozitifliği*	1 (4,5)	5 (25)	0,087
acL gG pozitifliği*	9 (40,9)	10 (50)	0,554
aβ2gp IgM pozitifliği*	2 (10)	6 (30)	0,235
aβ2gp IgG pozitifliği*	6 (30)	7 (35)	0,736
afs IgA poz*	0	2 (11,8)	0,485
afs IgM poz*	0	2 (11,1)	0,230
afs IgG poz*	2 (10,5)	4 (20)	0,661
Tedaviler, n (%)			
Hidroksiklorokin	18 (78,3)	15 (75)	>0,999
Warfarin	11 (47,8)	9 (45)	0,853
Düşük molekül ağırlıklı heparin	6 (26,1)	8 (40)	0,331
Yeni nesil oral antikoagülanlar	1 (4,3)	0	>0,999
Asetilsalisilik asit	11 (47,8)	15 (75)	0,069

*C3, C4, acL IgM, acL IgG 42 hastada, lupus antikoagülan 38 hastada, aβ2gp IgM ve aβ2gp IgG 40 hastada, afs IgA 33 hastada, afs IgM 37 hastada, afs IgG 39 hastada değerlendirildi. Sigara öyküsü bilinen 31 hasta mevcuttu.

P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

acL: Antikardiolipin, aβ2gp: Antibeta2glikoprotein, afs: Antifosfatidil serin, AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, ANA: Anti nükleer antikor, Ig: İmmüoglobulin, n: Hasta sayısı

AFAS hastalarında tekrarlayan trombozu önlemek antikoagülan profilaksi ile sağlanabilir. Bunun için hastaların risk değerlendirilmesinin yapılması önem arz etmektedir.

Sonuç

Mevcut çalışmada kliniğimizdeki AFAS hastalarının özelliklerini sunmaya çalıştık ve tekrarlayan trombozu olan hastalarımızda hastalık sürelerinin daha uzun, arteriyel tromboz öyküsünün daha fazla ve serum C4 düşüklüğünün daha sık olduğunu gösterdik. AFAS hastalarında tekrarlayan tromboz açısından olası risk faktörlerini değerlendirmek hastaların takiplerinde klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.09.2019 tarihli İ3-102-19 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., T.M.T., G.K., Dizayn: A.A., T.M.T., G.K., M.E.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.Y., A.B.K.D., S.S., Analiz veya Yorumlama: M.E.Y., M.T., Literatür Arama: E.G.A.G., D.Ş., M.L.Y., Yazan: M.E.Y., D.Ş., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek: Mevcut çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmun Rev.* 2018;17:739-745.
- Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:89-94.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530-534.
- Asherson RA, Cervera R. 'Primary', 'secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994;3:293-298.
- Grieka EP, Ziakas PD, Zintzaras E, et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012;39:516-523.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-1027.
- Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18:406-414.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1428-1432.
- Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:465-490.
- Hughes GR. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis": Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J.* 2003;79:81-83.
- Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27:1404-1414.
- Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18:889-893.
- de Carvalho JF, Pasoto SG, Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:981519.
- Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2004;31:1344-1348.
- Rovaris M, Pedroso C, Filippi M. Neuroimaging techniques in the diagnostic work-up of patients with the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3:301-306.
- Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus.* 2004;13:777-783.
- Carbone J, Orera M, Rodríguez-Mahou M, et al. Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus.* 1999;8:274-278.
- Núñez-Álvarez CA, Hernández-Molina G, Bermúdez-Bermejo P, et al. Prevalence and associations of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies with clinical phenotypes in patients with primary antiphospholipid syndrome: aPS/PT antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2019;174:141-147.
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:525.
- Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med.* 1994;96:3-9.
- Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48:233-239.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;101:1827-1832.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8:237-242.
- da Silva Saraiva S, Custódio IF, de Moraes Mazetto B, et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb Res.* 2015;136:1174-1178.

26. Mary-Carmen Amigo MAK. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. In: Marc C. Hochberg EMG, Alan J. Silman,, Josef S. Smolen MEW, Michael H. Weisman., editors. *Rheumatology (Hochberg)*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.; 2019. s. 1221-1229.
27. Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:464-468.
28. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1030-1035.
29. Al-khayat Z, Waheda NE, Shaker NF. Complement C3 and C4 Levels in Recurrent Aborting Women with or without Antiphospholipid and Anticardiolipin Autoantibodies. *Ibnosina J Med BS*. 2014;6:143-148.
30. Tabacco S, Giannini A, Garufi C, et al. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019;28:1503-1509.
31. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-1138.
32. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3:848-853.