

Antifosfolipid Antikor Sendromu

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

Kıymet BAZ*, Ümit TÜRSEN**, Güliz İKİZOĞLU***

* Uz.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MERSİN

Özet

Antifosfolipid antikor sendromu persistan antifosfolipid antikor yüksekliği, yaygın arteriyel veya venöz trombozlar, trombositopeni ve/veya tekrarlayan spontan abortuslar ile karakterize bir multisistem hiperkoagülasyon hastalığıdır. Sendromun serolojik belirleyicileri lupus antikoagülanları ve antikardiyolipin antikorlarıdır. Deri bulguları sıktır ve altta yatan hastalığın öncül bulguları olarak ortaya çıkabilirler. Bu derlemede antifosfolipid antikor sendromunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile tedavisi anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid antikor,
Antikardiyolipin antikor,
Lupus antikoagülan

T Klin Dermatoloji 2001, 11:174-180

Summary

The antiphospholipid antibody syndrome is a multi-system disorder characterized by persistent elevation of antiphospholipid antibodies and/or arterial or venous thrombosis, thrombocytopenia, and/or recurrent spontaneous abortion. Serologic markers for the syndrome are the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Cutaneous manifestations may occur as the first sign of antiphospholipid syndrome. This article reviews the clinical manifestations, laboratory assays, histopathologic features, and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome.

Key Words: Antiphospholipid antibody,
Anticardiolipin antibody,
Lupus anticoagulant

T Klin J Dermatol 2001, 11:174-180

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS) edinsel multisistem bir hiperkoagülasyon hastalığıdır. Sendromun serolojik belirleyicileri olan antifosfolipid antikorlar (-) yüklü fosfolipidlere karşı gelişmekte olup, lupus antikoagülanları (LAK) ve antikardiyolipin antikorlar (AKA) olmak üzere başlıca iki grupta incelenirler. Ayrıca yalancı VDRL pozitifliğine yol açan antikorlar da antifosfolipid antikorlar grubunda yer alır (1-2). Sendromu tanımlamak için antifosfolipid antikor sendromu, antikardiyolipin veya lupus antikoagülan tromboz sendromu ve ilk tanımlayan hekimden dolayı Hughes sendromu terimleri de kullanılmaktadır (2).

Geliş Tarihi: 19.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Kıymet BAZ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
33070, Zeytinlibahçe, MERSİN

AFS tanısı için gerekli majör kriterler; tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozlar, fetal kayıplar, trombositopeni ve kalıcı yüksek titrede IgG AKA veya LAK varlığıdır. Genel olarak bir klinik ve bir kereden fazla en az 8 hafta pozitif kalan bir serolojik bulgu tanı için yeterlidir. Başta livedo retikularis olmak üzere deri bulguları, inme dışı nörolojik olaylar, kalp kapak hastalığı ve yaygın vasküler oklüzyon destekleyici diğer klinik bulgulardır. Geçici yüksek titrede IgG AKA, kalıcı veya yüksek titrede IgM AKA veya LAK'ın her iki antikor tipinin de düşük titrelere mevcudiyeti veya fosfatidil serin ve fosfatidil etanolamin gibi diğer fosfolipidlere karşı antikorların varlığı destekleyici diğer laboratuvar bulgulardır.

AFA klinik olarak primer ya da altta yatan başka bir hastalığa sekonder olarak gelişebilir. Daha sık görülen sekonder AFS, başta SLE olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar, vaskülitik hastalıklar,

Tablo 1. Sekonder antifosfolipid sendromuna sebep olan durumlar

A-Otoimmün hastalıklar:
1-Sistemik lupus eritematosus
2-Romatoid artrit
3-Sistemik sklerosis
4-Dermatomyozit/polimiyozit
5-Primer Sjögren sendromu
6-İdiyopatik trombositopenik purpura
7-Otoimmün hemolitik anemi
8-Diabetes mellitus
9-Myastenia gravis
B-Vaskülitik Hastalıklar:
1-Temporal arteritis
2-Behçet Hastalığı
3-Takayasu Arteriti
C-İnfeksiyonlar:
1-Bakteriyel (Tüberküloz, sifiliz, lepra, Lyme hastalığı)
2-Viral (HIV, hepatitis, enfeksiyöz mononükleoz)
3-Protozoal (Pnömosistis karini)
D-Malignite:
1-Lenfoliferatif hastalıklar
2-Lösemiler
3-Paraproteinemiler
4-Solid tümörler
E-Hematolojik hastalıklar:
1-Trombotik trombositopenik purpura
2-Myelofibrozis
3-Pernisiyöz anemi
4-Polisitemya vera
F-İlaç ilişkili:
1-Hidralazin
2-Prokainamid
3-Klorpromazin
4-Kinidin
5-Fenitoin
6-İnterferon
G-Böbrek yetmezlikli diyaliz hastaları

enfeksiyonlar, maligniteler, hematolojik hastalıklar ve bazı ilaç alımları ile birlikte görülebilmektedir (1-4) (Tablo 1).

Vaskülitik hastalıklar grubunda yer alan Behçet hastalığı ile AFA sendromu birlikteliğinde başlıca IgM izotipinde olmak üzere %0-50 oranında (+) saptanan antikardiyolipin antikörleri ile trombotik olaylar arasında korelasyon saptanmamıştır. Bazı hastalarda lupus antikoagülan (+) liği ve yalancı VDRL (+) liği bildirilmiştir. Ancak tekrarlayıcı fetal kayıplar ve trombositopeni gibi sendromun diğer bulgularına rastlanmamıştır. Günümüzde Behçet hastalarında rastlanan IgM

AKA (+) liğinden hastalığın etyolojisinde suçlanan mikrobiyal faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (5-9).

Normal popülasyonda da %0.2'si yüksek titrede olmak üzere %2 oranında AFA (+) liği saptanabilmektedir (2). AFS, laboratuvar bulgularına göre lupus antikoagülan (LAK) antifosfolipid sendromu ve antikardiyolipin antikör (AKA) antifosfolipid sendromu olarak iki grupta incelenir. AKA antifosfolipid sendromu yaklaşık 5 kat daha sık görülür ve hem arteryel hem venöz trombozlar ile birlikteliği daha sıktır. Bu hastalarda genellikle SLE dışında otoimmün hastalıklar mevcuttur ve tromboz riski IgG izotipinde IgM izotipine göre daha sıktır. LAK antifosfolipid sendromu ise SLE ile birliktelik gösterir ve venöz trombozlar daha fazla görülürken arteryel trombozlar daha az görülür. SLE'li olguların 1/3'ünde bu antikörler pozitifdir. Fakat hepsinde klinik bulgu olmayabilir. Antikör düzeyleri ile klinik her zaman paralellik göstermese de SLE ve AFS birlikteliğinde tromboz riski daha fazladır (10). AKA ve LAK arasında belirgin overlap vardır ve bu antikörlerin yeni antijenik hedeflerine bağlı devamlı yeni klinik bulgular ortaya çıkar. Bu yüzden iki sendromun klinik ayrımı kolay yapılamaz (2,11).

Lupus Antikoagülanları (LAK)

LAK genellikle IgG, nadiren IgM, IgA ve mikst tipte olabilen antikörlerdir. Antijenik hedefi faktör 5, 10, fosfolipid ve kalsiyumdan oluşan protrombinaz kompleksidir. Dolayısı ile koagülasyonun son evresinde protrombinin trombine dönüşümünü engeller (1-4). İn vitro olarak aktiviteyi plazmada fosfolipid bağımlı koagülasyon testlerinde uzama ile tespit edilebilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), kaolin pıhtılaşma zamanı (KPZ) ve dilüe Russel viper venom zamanı (dRVVZ) en sık kullanılan testlerdir. aPTZ popüler bir tarama testi olmakla birlikte zayıf inhibitörleri saptamakta yetersizdir. Faktör eksiklikleri ve hamilelikten etkilenir. KPZ plazma filtrasyonu gerektirir ki, bu da yararlanımını kısıtlar. dRVVZ hem tarama hem de doğrulama testi olarak en sensitif testtir ve hamilelikten etkilenmez, faktör 8, 9 ve 11 ile etkileşmez. LAK' ın kesin tespiti ve taraması için bu testlerin kombinasyonu önerilmektedir (1-3).

Antikardiyolipin Antikorlar (AKA)

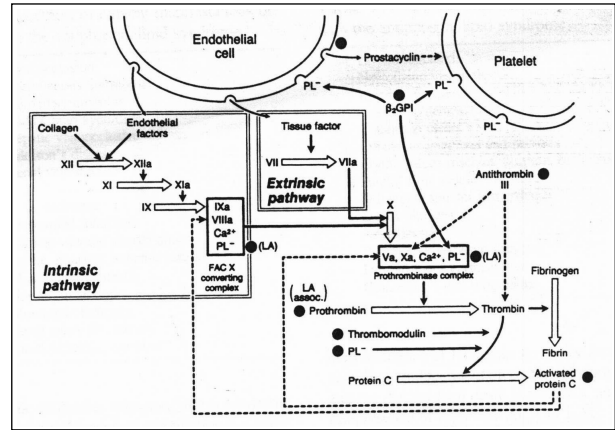
AKA' ların tespiti için ilk olarak solid-faz radioimmunoassay (RIA) tekniği kullanılmıştır. Daha sonra IgG, A ve M izotiplerinin tespiti için enzyim-linked-immunosorbant assays (ELISA) tekniği kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde daha çok tercih edilmektedir (1-4). Sonuçlar semikantitatif ve çeşitli uluslar arası çalışmalar ile AKA tespit tekniklerinde standartizasyon geliştirilmiş ve sonuçlar GPL veya MPL üniti terimleri ile bildirilmiştir. 1 GPL üniti 1µg/ml pürifiye IgG AKA'un bağlanma aktivitesi; 1 MPL üniti 1µg/ml IgM AKA'un bağlanma aktivitesidir. Buna göre IgG/IgM AKA, 5-15/<6.0 GPL/MPL düşük pozitif, 15-80/6-50 GPL/MPL orta pozitif, >80/>50 GPL/MPL yüksek pozitif olarak kabul edilmektedir (1-2). IgG, IgM'e göre daha güvenilirdir ve klinik komplikasyonlarla birlikteliği daha sıktır. Poliklonal IgM yüksekliği olan primer biliyer siroz, romatoid artrit, polimiyozit ve dermatomyozit gibi çeşitli sistemik hastalığı olanlarda, yalancı pozitif IgM AKA sonuçlarına rastlanabilmektedir. Sekiz haftadan uzun süren ve yüksek titredeki değerler kesin bulgu olarak değerlendirilirken geçici, düşük ve orta titredeki değerler araya giren enfeksiyonlara bağlı olarak görülebilir. Nadir görülen IgA izotipi AKA'lar özellikle SLE'de yüksek tromboz riskini gösterir (12).

AFS tanısında klinik bulgular çok daha önemlidir. Eğer klinik bulguların varlığına rağmen laboratuvar bulgular negatif ise testler aralıklı olarak tekrarlanmalıdır (1-2).

AFA Etki Mekanizması

AFA' lar direkt trombozise neden olabilirler. AFA ile trombozis arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamakla birlikte çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (Şekil 1) (2). Bunlar endotelial hücre hasarı ve aktivasyonu ile endotelial hücrelerden prostasiklin üretim ve salınımının bozulması, platelet aktivasyonu, protein C ve protein S inhibisyonu, fosfolipid plasental antikoagülan protein 1 inhibisyonu, antitrombin 3 aktivitesinin engellenmesi ve fibrinolitik mekanizmanın bozulmasıdır (1-2).

AFA'lar temel olarak anyonik fosfolipidleri hedef alırlar. Fosfolipidler %90 karaciğerden olmak üzere tüm vücut hücrelerinde sentezlenirler ve



Şekil 1. Koagülasyon kaskadında AFA'ların ihtimali etkileşme yolları.

başlıca fonksiyonları plazma membranlarının destekleyici yapı elemanları olmaları, koagülasyonun ekstresek, intrinsek ve ortak yolunda rol almalarıdır (2). AKA'lar β₂ glikoprotein-I (β₂-GPI), protrombin, protein C ve protein S gibi çeşitli plazma proteinlerine spesivite gösterirler ve bu farklı antijenik hedeflere bağlanma farklı etkilere yol açar. AFA'lar β₂-GPI aktivitesini artırırken, protein C fonksiyonunu inhibe eder (1-2).

Otoimmün hastalığı olanlarda AFA'ların fosfolipidlere bağlanması için β₂-GPI gerekli iken sifiliz, HIV ve diğer enfeksiyon hastalarında gerekli olmadığı gösterilmiştir. β₂-GPI intrinsek koagülasyonu inhibe edip, aktive protein C'ye bağlanır ve heparin ile etkileşip immün trombositopeni ve heparinle uyarılmış antikor bağımlı reaksiyona benzer şekilde adozin difosfat bağımlı trombosit agregasyonunu ve trombositlerin protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Aynı zamanda trombositlere bağlanarak AFA bağlanması için epitop olarak görev yapar. AKA ile fosfolipid bağlı β₂-GPI'nin etkileşimi sonucu β₂-GPI'nin invivo antitrombotik etkileri engellenir (1-2, 4).

LAK anyonik fosfolipidlerle etkileşme için protrombini kofaktör olarak kullanır ve bu etkileşme kalsiyum aracılıdır. Oluşan kompleks trombinin aktive ettiği trombositlere bağlanarak, trombin aracılı endotelial hücre, prostasiklin salınımı ve protein C ve onun kofaktörü protein S aktivasyonunu engelleyerek protrombotik ortam geliştirir (2-4,13). Ayrıca prostasiklin üretiminde anormallikler, trombomodulin, heparin sülfat ve

diğer proteoglikanları da içeren çeşitli endotel hücre yüzey proteinlerine karşı otoantikolar tanımlanmıştır. IgG AFA'lar heparin sülfat ile etkileşerek heparin tarafından arttırılan antitrombin 3-trombin kompleksi oluşumunu inhibe eder ve böylece trombozis gelişimi kolaylaştırır. AFS'da AFA kadar multifaktöriyel genetik ve çevresel faktörler hastalığın gidişini etkileyebilir (2).

Klinik Özellikler

AFS majör belirtileri arteriyel ve venöz sistemde hem küçük hem de geniş çaplı damarları etkileyen vasküler oklüzyon veya trombozise bağlı olarak ortaya çıkar. LA yüksek trombotik riski gösterirken, AKA'ların varlığında bu risk daha düşüktür. Sendromda venöz trombozlar daha siktir, özellikle alt ekstremitelerde derin ven trombozu olarak ortaya çıkar ve pulmoner emboliye neden olabilirler. Ayrıca retinal, renal, hepatik venlerde de trombozlar görülebilir. Arteriyel trombozlar ise en sık santral sinir sisteminde görülür, geçici iskemik ataklar ve inmelere neden olmakla birlikte benzer şekilde karotid, hepatik, splenik, mezenterik, renal, ve retinal arterler de etkilenebilir. AKA ile koroner trombozis, diyastolik disfonksiyon, kardiyak kapak vejetasyonları, intrakardiyak kitle lezyonları ile birliktelikler bildirilmiştir (1-4). Nadiren çok kısa süreler içinde multiple yaygın organ ve doku infarktlarının görüldüğü katastrofik vasküler oklüzyon sendromu görülebilir (2, 14).

Trombositopeni bir diğer majör bulgudur. AFA pozitif olan SLE ve SLE benzeri hastalığı olanların %13-89' unda tespit edilmiştir. Oluş mekanizması tam bilinmemekle birlikte artmış platelet destrüksiyonu ve AFA bağlı plateletlerin retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılması sebep olabilir. Trombositopeni dışında hemolitik anemi, nötropeni, nadiren kemik iliği yetmezliği gibi diğer hematolojik bulgular görülebilir (1,4).

AFA'ya bağlı olarak ilk trimester geç dönem spontan abortusları, ikinci ve üçüncü trimesterde fetal kayıplar, ciddi preeklamsi, fetal büyüme geriliği, postpartum serozitis sendromu bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar düşük AKA konsantrasyonlarından çok LAK ve yüksek konsantrasyonda AKA ile birliktelik göstermektedir (2,4).

Serebrovasküler sistemde de büyük ve küçük damarların trombozları ile gelişen geçici iskemik ataklar en sık görülen iskemik olaylardır. Ayrıca multipl inmeler, multipl infarkt demansı, iskemik ensefalopati, amaurozis fugax, kore, geçici global amnezi, havale, psödötümör serebri, migren tipi baş ağrısı, multipl sklerozis, myastenia gravis bildirilmiştir (1,2,4). Jeneralize livedo retikularis (livedo racemosa) ve serebrovasküler bozukluklar ile karakterize sebebi bilinmeyen nadir bir nörokanöz hastalık olan Sneddon sendromunda da yüksek titrede AKA ve LA tespit edilmiştir (1,2,4,10,15).

Deri Belirtileri:Deri bulguları sendromun ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilmesi nedeniyle önemlidir (Tablo 2) (1,2). Gastineau ve Winkelmann 295 hastalık bir seride %41 hastada deri lezyonlarının AFS' unun ilk belirtisi olduğunu ve bunların %40' unda sistemik trombozların geliştiğini saptamışlardır (3).

Livedo retikularis AFS' unda en sık görülen deri bulgusudur (1-4,10-12,15-18). Primer AFS'lu olgularda %55, SLE'li hastalarda %23-48 oranında izlenir. Livedo retikularis özellikle alt ve üst ekstremitelerde yerleşen ağ paterninde derinin koyu, viyole renkli vasküler diskolorasyonudur. En sık SLE ve diğer konnektif doku hastalıklarında, ayrıca sifiliz ve tüberkülozu da içeren infeksiyon hastalıklarında, PAN, kriyoglobulinemi gibi diğer immunolojik hastalıklarda ve kolesterol embolizasyonunda da görülebilmektedir (2,15). Asherson ve arkadaşları, livedo retikularisi olan 65 hastanın 28' inde AKA tespit etmişlerdir (17). Veinstein ve

Tablo 2. AFS deri belirtileri

Livedo retikularis
Nekrotizan vaskülit
Livedoid vaskülit
Tromboflebitis
Kutanöz ülserler
Kutanöz gangren ve nekroz
Eritematöz makül, purpura, ekimozlar
Ağrılı deri nodülleri
Subungual splinter hemoraji
Degos benzeri lezyonlar
Anetoderma
Progresif sistemik sklerozis
Diskoid lupus eritematosus
Kutanöz T hücreli lenfoma

arkadaşları 78 SLE'li hastanın 38'inde livedo retikularis tespit etmişlerdir (18). Nörokutanöz bir hastalık olan Sneddon sendromunda da serebrovasküler bozukluklar ve livedo retikularis mevcuttur. Bu hastaların çoğunda da AFA mevcuttur (1,2,4,10,15,19).

AFA ile birlikte çoğunlukla alt ekstremitede, pretibial alan ve ayak bilek çevresinde yerleşen ağrılı, keskin sınırlı, derin, geniş, bazen pyoderma gangrenozuma benzer kutanöz ülserler görülebilmektedir (1-4,19). Bu ülserlerin çoğu livedo vaskülit görünümündedir. Kutanöz lökositoklastik vaskülit olan bazı hastalarda da IgA AKA seviyesi yüksek bulunmuştur (20). Ayrıca genellikle bacaklar, yüz ve kulaklarda görülen, ancak jeneralize de olabilen kutanöz nekrozlar ile AFA birlikteliği gösterilmiştir (21-27). El ve ayaklarda arteriyel veya arterioller oklüzyon sonucu gelişen, bazen geri dönüşümsüz olup amputasyon gerektiren distal iskemi ve dijital gangren görülebilmektedir. Alegria, Gastineau ve Winkelmann serilerinde %34 hastada en sık görülen deri bulgusu olarak süperfisiyal tromboflebit tespit etmişlerdir (3).

Degos hastalığı (malign atrofik papulozis), akral eritematöz, purpurik veya siyanotik maküller, vaskülit benzer ağrılı nodüller, hemoraji, subungual splinter hemoraji, kapillarit, blue toe sendromu, purpura fulminans, anetoderma, progresif sistemik skleroz, diskoid lupus eritematozus, jeneralize lupus panniküliti de AFA ile birlikteliği tanımlanan diğer deri bulgularıdır (1-4, 19, 28-30).

AFS'da kutanöz histopatolojik özellikler direkt tanısız olmamakla birlikte AFA testlerini değerlendirmede bir ipucu olarak önem taşır. En sık rastlanan bulgu, küçük ve orta çaplı dermal damarların noninflamatuvar trombozudur (1-3). Benzer histopatolojik özellikler livedoid vaskülit, kriyoglobulinemi, warfarin nekrozu, purpura fulminans, kutanöz emboli, trombositemi, protein C eksikliği, Sneddon sendromu, hemolitik anemi ve orak hücreli anemi gibi hematolojik kökenli ülserasyonlarda da görülebilir (2). Vasküler proliferasyon, endarteritis obliterans, hemoraji, epidermal nekroz ve orta dermis ve ter bezleri etrafında hemosiderin depolanması görülebilir. Nekrotizan vaskülit anlamlı bir bulgu değildir. Kapiller anjiyogenezis ile birlikte ekstrasöz eritrositler, seyrek inflamatuvar infiltrat, mikrotrombüsler küçük bacak ülserlerinin

histopatolojik bulgusu olarak tespit edilmiştir (1). Alegria ve Winkelmann 15 hastada immunfloresan bulguları araştırmışlar ve dokuzunda dermal damarlarda fibrinojen, granüler IgM ve granüler C3 depolanması gözlemişlerdir (3).

Tedavi

AFS profilaksi ve tedavisi antikoagülan ve antiagregan ajanlar üstüne kuruludur. Tedavi klinik bulgular ve altta yatan hastalığa göre değişir. Tromboz hikayesi olmayan AFA'ların tesadüfen saptandığı asemptomatik AFS'lu hastalar için profilaksi tartışmalıdır. Ancak bazı otörlerce yüksek titrede IgG AKA veya persistan LAK (+) olan hastalarda düşük doz aspirin (75-150mg/gün) gibi antiagregan ajanların profilaktik amaçlı kullanımını önerilmektedir. Bu hastalarda hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı gibi tromboz için diğer risk faktörlerle-rine de dikkat edilmelidir. (2,31). Tek bir tromboz anamnezi olanlarda düşük doz aspirin (75mg/gün), cerrahi işlem veya uzun süreli immobilizasyon gibi riskli durumlarda risk süresince düşük doz heparin ve ardından 3-4 ay oral antikoagülan önerilmektedir (4).

Multipl derin ven trombozu ve tekrarlayan trombozis tedavisinde warfarin ilk seçenek olmakla birlikte uzun süreli subkutan heparin, düşük doz warfarin+aspirin (75 mg/gün) kombinasyonu da kullanılabilir (1,2,4). Warfarin tedavisinin kesilmesinden sonra özellikle ilk 6 ayda tekrarlayıcı tromboz riski arttığı için uzun süreli, hatta yaşam boyu antikoagülasyon gerekmektedir. Bu sendromda warfarin rezistansı siktir. Bazı hastalarda 20 mg/gün üzerinde dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir (2).

Arteriyel tromboz ve tek başına yüzeysel venöz trombozda, düşük doz aspirin tek başına yeterlidir. Trombositopeni nadiren tedavi gerektirir ve tedavi yaklaşımı idiyopatik trombositopenik purpurada olduğu gibidir (4). Sistemik kortikosteroidler altta yatan sistemik hastalığı düzeltmek için sekonder AFS' da kullanılır. İmmüsupresif ajanlar (siklofosfamid gibi) SLE ve trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda ve antikoagülasyona rağmen progresif arteriyel tromboz varsa plazma değişimi ile birlikte kullanılabilir. İntravenöz immunglobulin, plazma değişimi, plazmaferez, hidroksikloro-

kin, dapson ve balık yağı deriveleri az sayıda hastada denenmiştir (1,2).

Gebelerde antikor varlığı ancak önceki düşükler varsa risk faktörüdür. Bu hastalarda tromboz öyküsü yoksa düşük doz aspirin, varsa düşük doz heparin, warfarin, ayrıca prednizon kullanılabilir (1-2,4,32). İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez sınırlı sayıda vakada denenmiştir (1-2).

AFS'da kutanöz lezyonların tedavisinde de benzer terapötik yaklaşımlar vardır. Purpurik lezyonlar ve nekrotik ülserlerde dipiridamol ve düşük doz aspirin tedavisi etkili bulunmuştur. Kutanöz ülserlerin tedavisinde warfarin, heparin ve fibrinolitik ajanlar ile de başarılı sonuçlar alınmıştır. Sistemik steroidlerin yararı tartışmalıdır (1,2,4,19, 21,26,27).

AFS'da deri bulguları sık görüldükleri ve ilk bulgu olarak ortaya çıkabildikleri için dermatologların hastalıkla ilgili kutanöz ve sistemik bulguları bilmeleri, hastalığın erken tanı ve tedavisi için önemlidir.

KAYNAKLAR

- Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad* 1997;36:149-68.
- Gibson GE, Su WPD, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
- Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 1989;120:419-29.
- Stephens CJM. The antiphospholipid syndrome. Clinical correlations, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1991;125:199-210.
- Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281-4.
- Tokay S, Direskereli H, Akoğlu T. Behçet hastalığında antitardiyolipin antikorlarının rolü. V. Ulusal Behçet hastalığı kongresi Kitabı, 1995;3.
- Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatolojisi Simpozyumu Kitabı. İzmir, 1997;29-44.
- Pereira RM, Goncalves CR, Bueno C, Meirelles E, Cossermelli W, Oiveiro RM. Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome:a predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol* 1989;8:289-91.
- Hull RG, Harris EN, Gharaus AE, Tinçani A, Asherson RA et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's disease.
- Locksin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:45-59.
- Bick RL, Baker WF: The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 1994;78:667-84.
- İnanır I, Aktan Ş. Antifosfolipid sendromu. *Türkderm* 1999;33 (4):262-5.
- Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins:a new view of lupus anticoagulants and other antiphospholipid autoantibodies. *Blood* 1994;84:2854-67.
- Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA ve ark. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 1991;1512:389-93.
- Coffman JD. Cutaneous changes in peripheral vascular disease. In:Freedberg IM et al Eds. Fitzpatrick' s Dermatology in general medicine. 5th ed. USA,Mc-Graw-Hill Company, 1999:1946-62.
- Mat C. Kutanoz vaskulitlerin kliniği ve tanısı. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Kongre Kitabı, Adana, 1996:23-34.
- Asherson RA, Mayou SC, Merry P et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1989;120:215-21.
- Weinstein C, Miller MH, Axtens R, Buchanan R, Little-John GO. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987;123:596-600.
- Grob JJ, Bonerandi JJ. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1063-9.
- Burden DA, Tillman DM, Foley P, Holme E. IgA class anticardiolipin antibodies in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:411-5.
- Frances C, Tribout B, Boissic S, Drouet L, Piette Am et al. Cutaneous necrosis associated with lupus anticoagulant. *Dermatologica* 1989;178:194-201.
- Creamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome:a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;142:1199-203.
- Castillo ZFD, Soria C, Schoendorff C, Garcia C, Caballero ND et al. Widespread cutaneous necrosis and antiphospholipid antibodies:Two episodes related to surgical manipulation and urinary tract infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:872-5.
- Wolf P, Soyer HP, Gumbach PA, Kerl H. Widespread cutaneous necrosis in a patient with rheumatoid arthritis associated with anticardiolipin antibodies. *Arch Dermatol* 1991;127:1739-40.
- Hill VA, Whittaker SY, Hunt BY, Liddal K, Spittle MF et al. Cutaneous necrosis associated with the antiphospholipid

- syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1994;130:92-6.
26. O' Neill A, Gatenby PA, McGaw B, Painter DM, McKenzie PR. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:356-9.
27. Paira S, Roverona S, Zunino A, Oliva ME, Bertolaccini ML. Extensive cutaneous necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1999;26:1197-200.
28. Wolf P, Gretler J, Aglas F, Grumbach PA, Rainer F. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994;131:48-51.
29. Katayama I, Otoyama K, Kondo S, Nishioka K, Nishiyama S. Clinical manifestations in anticardiolipin antibody-positive patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:198-201.
30. Noursari HL, Asadi AK, Santana HM, Diglio GM, Tausk FA, Cohen BA. Generalized lupus panniculitis and antiphospholipid syndrome in a patient without complement deficiency. *Pediatr Dermatol* 1999;16:273-6.
31. Asherson RA, Cervera R: Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol* 1993;100:21-7.
32. Lubbe WF, Palmer SJ, Butler WS ve ark. Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983;1(8338):1361-3.