

## APS ACTION - 5 DAKİKADA AFS #1

Lütfen APS ACTION'dan izin almadan bu makaleyi çoğaltmayınız.

### Antifosfolipid Sendromu (AFS):

**AFS Sınıflandırmasını AFS Tanısından Ayırmak**

**Emre Sahin, MD\* and Doruk Erkan, MD, MPH\*\***

**\*Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA**

**\*\*Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA**

Antifosfolipid sendromu (AFS), çoğunlukla kan pıhtıları ve gebelikle ilgili komplikasyonlarla karakterize edilen otoimmün bir hastalıktır. Ancak, AFS ile ilişkili klinik semptomların spektrumu geniştir ve AFS, kronik böbrek hastalığı, kalp kapağı anormallikleri, düşük trombosit sayıları, anemi ve ciltte küçük kan damarlarının hasarıyla ilişkili olan livedo (dantel benzeri bir desenle kırmızımsı mor renkteki renk değişikliği) gibi diğer sorunlara da yol açabilir. Antifosfolipid Sendromu farkındalığı arttıkça, araştırmalar için kullanılan **AFS Sınıflandırması** ile klinikte kullanılan **AFS Tanısı** arasındaki farkı ayırt etme gerekliliği de artmaktadır.

Tıbbi araştırmalar için, belirgin ve benzer hastalık özelliklerine sahip hasta gruplarını tanımlamak amacıyla sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, klinik çalışmalara dahil edilen hastaların benzer klinik profillere sahip olmasını sağlamak için belirli hastalık özelliklerini bilinçli olarak içerir. Buna karşılık, klinikte kullanılan tanı yaklaşımları daha kapsayıcı olmalıdır; çünkü hekimlerin, hastalık belirtileri mevcut sınıflandırma kriterlerinin dışında kalsa bile, hastalığın tüm spektrumunu tanıyabilmeleri gerekir. Tanı kriterlerinin amacı, belirli bir hastalığa sahip olduğu düşünülen mümkün olduğunca çok sayıda hastayı tanımlayabilmektir, bu da daha spesifik bir hasta grubunu tanımlamayı amaçlayan daha katı sınıflandırma kriterleriyle zıtlık gösterir (1). Antifosfolipid Sendromu için iki farklı sınıflandırma kriteri bulunmasına rağmen (2-4), evrensel olarak kabul edilen bir tanı kriteri yoktur.

### **Antifosfolipid Sendromu Sınıflandırması:**

1999 yılında ilk oluşturulan ve 2006 yılında güncellenen Revize Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri, AFS araştırmalarının standardize edilmesinde önemli bir adım olmuştur (2). Bu kriterlere göre, AFS sınıflandırması en az bir klinik olay (kan pıhtıları veya gebelikle ilgili klinik problemler) ve bir pozitif laboratuvar belirteci (lupus antikoagülan testi [LA], antikardiolipin

antikorları [aCL] veya anti- $\beta_2$ -glikoprotein-I antikorları [ $\alpha\beta_2$ GPI]) gerektirir. Revize Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri'nin basitleştirilmiş bir versiyonu Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1: Revize Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri (basitleştirilmiş) (2)**

<p><b><u>Klinik Kriterler</u></b></p> <p>Arterlerde, venlerde veya küçük kan damarlarında kan pıhtıları</p> <p style="text-align: center;">veya</p> <p>Gebeliklerde olumsuz sonuçlar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gebeliğin 10. haftasından önce üç veya daha fazla spontan düşük veya,</li><li>• Gebeliğin 10. haftasında veya sonrasında açıklanamayan fetal ölümler veya,</li><li>• 34. haftadan önce preeklampsi (hamilelikten sonra 20. haftadan itibaren yüksek tansiyon ve idrarda protein) nedeniyle erken doğum veya eklampsi (preeklampsinin şiddetli bir formu olup, annede nöbetler ve koma da görülebilir)</li></ul>
<p><b><u>Laboratuvar Kriterleri (antifosfolipid antikor (aFL) testleri)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitif lupus antikoagülan testi</li><li>• Pozitif antikardiolipin antikor (aCL) IgG veya IgM</li><li>• Pozitif anti-Beta-2-glikoprotein-I antikor (a<math>\beta_2</math>GPI) IgG veya IgM</li></ul>
<p><b><u>Son Değerlendirme:</u></b></p> <p>Araştırma amaçları için en az bir klinik kriter ve bir pozitif aFL testi varsa hasta "Antifosfolipid Sendromu" olarak sınıflandırılır.</p>

Araştırma için faydalı olmasına rağmen, Revize Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri, bazı diğer iyi bilinen AFS belirtilerini kapsamaz, aCL/a $\beta_2$ GPI pozitifliği için net sınırlar sunmaz, ve kan pıhtılaşmasını etkileyebilecek diğer risk faktörlerini dikkate almaz. Bu eksiklikleri gidermek amacıyla, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) – Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) AFS Sınıflandırma Kriterleri 2023 yılında oluşturuldu. Bu kriterler, daha ayrıntılı, puan tabanlı bir sınıflandırma sistemidir, ve bu organizasyonlar tarafından onaylanan dört aşamalı bir metodolojiye dayalı olarak geliştirilmiştir. Bu puan tabanlı ağırlıklı kriterler, sekiz alan (altı klinik ve iki laboratuvar) içerir ve ayrıca bir giriş şartı (en az bir ilgili klinik olay ve pozitif bir aFL testi) içerir. Hem klinik hem de laboratuvar alanlarında üç veya daha fazla puan toplayan hastalar, araştırma için AFS olarak sınıflandırılır. Bu yeni model, AFS'nin heterojen bir hastalık olarak gelişen anlayışını yansıtarak, çalışmalarda hasta seçiminin özgüllüğünü (spesifikliğini) artırır (Tablo 2).

**Tablo 2: 2023 ACR/EULAR AFS Sınıflandırma Kriterleri (basitleştirilmiş) (3,4)**

<b>Adım 1: Giriş Kriterleri</b>	
En az bir klinik kriter (aşağıda belirtilen alanlar 1'den 6'ya kadar) ve pozitif antifosfolipid antikör (aFL) testi (lupus antikoagülan testi veya antikardiolipin veya anti-Beta-2-glikoprotein-I ( $\alpha\beta_2$ GPI) antikörlerinin [IgG veya IgM] orta-yüksek titreleri), klinik kriterden üç yıl içinde olmalıdır.	
<b>Adım 2: Klinik Alanlar</b>	
<b>Alan 1. Makrovasküler (Venöz Tromboemboli [VTE])</b>	<b>Puan</b>
Yüksek VTE risk profili ile VTE	1
Yüksek VTE risk profili olmadan VTE	3
<b>Alan 2. Makrovasküler (Arteriyel Tromboz [AT])</b>	<b>Puan</b>
Yüksek kardiovasküler hastalık (KVH) risk profili ile AT	2
Yüksek KVH risk profili olmadan AT	4
<b>Alan 3. Mikrovasküler*</b>	<b>Puan</b>
Şüpheli	2
Kesinleşmiş	3
* Şüpheli: Livedo racemosa, livedoid vaskülopati (damar hastalığı) lezyonları muayene ile, akut/kronik AFA-nefropati (böbrek hastalığı) fiziksel muayene ve/veya laboratuvar ile, veya akciğer kanaması belirtiler ve görüntüleme ile. Kesinleşmiş: Livedoid vaskülopati patoloji ile; akut/kronik AFA-nefropati patoloji ile; akciğer kanaması (BAL veya patoloji ile); miyokard (kalp kası) hastalığı görüntüleme veya patoloji ile; veya adrenal kanama görüntüleme veya patoloji ile.	
<b>Alan 4. Obstetrik</b>	<b>Puan</b>
Üç veya daha fazla ardışık pre-fetal (<10 hafta) ve/veya erken fetal (10 hafta 0 gün - 15 hafta 6 gün) ölümleri	1
Fetal ölüm (16 hafta 0 gün – 33 hafta 6 gün) (şiddetli özellikler gösteren preeklampsi (PEC) veya şiddetli özellikler gösteren plasental yetersizlik (PI) (plasenta ile ilgili sorunlar nedeniyle fetal iyilik halindeki değişiklikler) olmadan fetal ölüm)	1

34 hafta 0 günden küçük gebeliklerde şiddetli özellikler gösteren preeklampsi (PEC) veya şiddetli özellikler gösteren gebelik hipertansiyonu (PI), fetal ölüm olsa da olmasa da.	3
34 hafta 0 günden küçük gebeliklerde, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi (PEC) ve şiddetli özellikler gösteren gebelik hipertansiyonu (PI), fetal ölüm olsa da olmasa da.	4
<b>Alan 5. Kalp Kapakçığı</b>	<b>Puan</b>
Kalınlaşma	2
Vejetasyon **	4
** Kapakçıklar üzerinde oturan, aFL'nın kapakçıklarda oluşturduğu hasara bağlı olarak gelişen pıhtılaşmış doku artıkları.	
<b>Alan 6. Hematoloji</b>	<b>Puan</b>
Trombositopeni (en düşük değer 20–130 x10 <sup>9</sup> /L)	2
<b>Adım 3: Laboratuvar (aFL) alanları</b>	
<b>Alan 7. Koagülasyon temelli fonksiyonel test ile aFL testi (lupus antikoagülan testi [LA])</b>	<b>Puan</b>
Pozitif LA (tek – bir kez pozitif)	1
Pozitif LA (persistan – kalıcı olarak pozitif)	5
<b>Alan 8. Katı faz yöntemiyle yapılan aFL testi (antikardiyolipin antikoru [aCL] ELISA ve/veya anti-Beta-2-glikoprotein-I antikoru [aβ<sub>2</sub>GPI] ELISA [persistan - kalıcı olarak pozitif])**</b>	<b>Puan</b>
Orta-yüksek düzeyde pozitif (IgM) (aCL ve/veya aβ <sub>2</sub> GPI)	1
Orta düzeyde pozitif (IgG) (aCL ve/veya aβ <sub>2</sub> GPI)	4
Yüksek düzeyde pozitif (IgG) (aCL veya aβ <sub>2</sub> GPI)	5
Yüksek düzeyde pozitif (IgG) (aCL ve aβ <sub>2</sub> GPI)	7
*** Orta düzey (40–79U) ve yüksek düzey (>80U) aCL/aβ <sub>2</sub> GPI, enzim bağlı immüno-sorbent testlere (ELISA) dayanmaktadır.	
<b>Adım 4: Son Değerlendirme – Toplam Puan</b>	
Araştırma amaçlı olarak “Antifosfolipid Sendromu” olarak sınıflandırmak için, klinik alanlardan en az 3 puan ve laboratuvar alanlardan en az 3 puan olması gerekir.	

### **Antifosfolipid Sendromu (AFS) Tanısı:**

Klinik uygulamada, evrensel olarak kabul edilmiş AFS tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bu nedenle AFS tanısı, hastanın AFS ile ilişkili klinik semptomlarının dikkatli değerlendirilmesine, aFL test sonuçlarının yorumlanmasına (örneğin tek seferlik mi yoksa sürekli pozitiflik mi, düşük düzey mi yoksa orta-yüksek düzey aCL/a $\beta$ <sub>2</sub>GPI pozitifliği mi, ya da üçlü – ikili – tekli aFL pozitifliği gibi) ve klinik probleme neden olabilecek diğer faktörlerin (örneğin kan pıhtıları gibi) göz önünde bulundurulmasına dayanır.

Kan pıhtılarının, çoğu zaman, çok faktörlü olduğunu unutmamak önemlidir. Antifosfolipid antikor pozitif hastalarda bir kan pıhtısı geliştirdiğinde, hipertansiyon veya östrojen kullanımı gibi başka risk faktörleri de mevcut olabilir (1). Ayrıca, aFL testi pozitif çıkan her hasta AFS değildir ve AFS ile ilişkili klinik semptomları olan her aFL pozitif hasta da AFS sınıflama kriterlerini karşılamayabilir.

### **Sonuç:**

Antifosfolipid Sendromu sınıflama kriterlerinin amacı, yaygın ve tipik AFS ile ilişkili klinik belirtilere dayalı olarak AFS'ye sahip olma olasılığı yüksek olan hastaları klinik çalışmalar için tanımlamaktır. Yaygın bir yanlış düşünce, AFS sınıflandırma kriterlerinin aynı zamanda tanı kriteri olarak da kullanılması gerektiğidir. Antifosfolipid Sendromu sınıflandırma kriterleri, hekimlere tanı koymada yol gösterici olabilir; ancak, hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesine dayanan klinik kararın yerini almamalıdır.

Antifosfolipid Sendromu tanısını koymak zor olabilir. Belirtiler başka risk faktörlerine bağlandığında tanı gözden kaçabilir veya örneğin, tek seferlik zayıf pozitif bir aFL test sonucu ile, yanlış tanı konulabilir. Bu nedenle, doğru tanı ve en uygun tedavi yönetimi için, klinik belirtilerin dikkatlice değerlendirilmesine ek olarak, standartlaştırılmış aFL test sonuçlarının titizlikle yorumlanması büyük önem taşır.

### **Referanslar:**

1. Erkan D. Antiphospholipid syndrome: Classification versus diagnosis. Med Clin (Barc). 2024;163 Suppl 1:S10-S13.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (AFS). J Thromb Haemost 2006;4: 295-306.
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR AFS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023;75:1687-1702.
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023;82:1258-1270.