



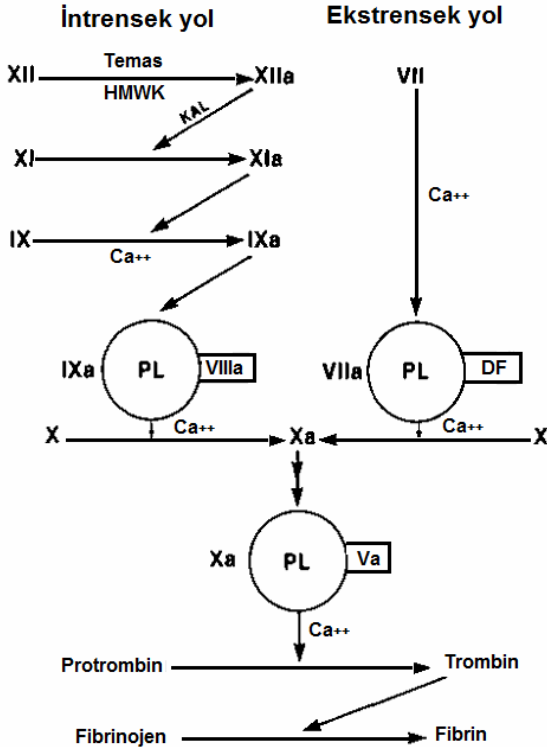
## LUPUS ANTİKOAGÜLAN TARAMA ve DOĞRULAMA ÇALIŞMASI

**Diğer adları:** PTT-LA, DRVVT.

**Kullanım amacı:** Sistemik lupus eritematosus başta olmak üzere, vasküler hastalığa sebep olabilen her türlü otoimmün hastalık olasılığının araştırılması sırasında kullanılır. Klinik uygulamada, tekrarlayan düşük sebeplerinin araştırılması sırasında, trombofil paneli kapsamında da ihtiyaç duyulur.

### **Genel bilgiler:**

- Lupus antikoagülan test sonucunu pozitif hale getiren antikorlar, tekrarlayan venöz ve arteriyel trombotik olaylara, intrauterin gelişme geriliğine, plasenta yetmezliğine, preeklampsi gibi anneyi ve bebeği etkileyen komplikasyonlara, trombositopeniye ve çeşitli nörolojik bozukluklara sebep olabilir.
- Koagülasyon şelalesinin bazı faktörlerinin aktif hale gelmesi için fosfolipitlerle temas etmesi gerekir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testi ile kontrol edilen intrinsek yolda Faktör X'un aktive olarak Xa'ya dönüştüğü aşamada IXa ve VIIIa ile birlikte fosfolipitlere de ihtiyaç duyulur. Protrombin zamanı (PT) testi ile kontrol edilen ekstrinsek yolda ise Faktör VIIa ve doku faktörü ile birlikte fosfolipitler de Faktör X'un, Xa'ya dönüştürülmesinde rol oynar. Ortak yolda protrombinin trombine dönüşmesi aşamasında da Faktör Xa, Faktör Va ve kalsiyum ile birlikte fosfolipitlere de ihtiyaç vardır. Ortamda fosfolipitlerle ilişkili antikorların bulunması durumunda başta aPTT ve PT olmak üzere fosfolipitlere bağımlı koagülasyon testlerinde uzama meydana gelir.
- İsimlendirmenin yaptığı çağrışımından farklı olarak, bu antikorlar doğrudan doğruya fosfolipitlere değil, fosfolipitlere afinitesi yüksek proteinlere veya başta  $\beta$ 2-glikoprotein I olmak üzere fosfolipit taşıyan proteinlere yöneliktir. Doğrudan doğruya protrombine, annexin V'e, protein C'ye, protein S'e, protein Z'ye ve doku faktör/faktör VIIa kompleksine yönelik antifosfolipit antikorları da tanımlanmıştır.



*Koagülasyon şalesinin intrensek ve ekstrensek yollarında fosfolipitlerin rol oynadığı basamaklar.*

*PL: Fosfolipit, HMWK: High molecular weight kallikrein, DF: Doku Faktörü.*

- Fosfolipit antikörlerinin neden olduğu klinik tabloların patogenezi ile ilişkili olarak çeşitli olasılıklar ileri sürülmektedir. Koagülasyon şalesi, protein C yolu, fibrinolizis mekanizması ve annexin V aktivasyonları ile ilişkili bozuklukların patogenezi de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca trombositlere ve endotele yönelik etkilerin ve kompleman sistemi aktivasyonunun da antifosfolipit sendrom patogenezi de rolü olabileceği tahmin edilmektedir.



- Antifosfolipit antikorların heterojen bir grup oluşturması sebebiyle bunların tek bir immünoassay testi ile belirlenmesi mümkün değildir. ELISA tekniği kullanılarak en çok araştırılan antikorlar, antikardiyolipin antikorları (ACA), antifosfatidilserin antikorları ve  $\beta$ 2-glikoprotein I antikorlarıdır. Antiprotrombin antikorlarını ve doğrudan fosfolipitlere yönelik antikorları belirleyen testleri kullanmanın teşhise hangi ölçüde yararlı olduğu konusu tartışmalıdır. Antifosfolipit antikorlarını araştırmanın yollarından biri de, bunların fosfolipitlere duyarlı koagülasyon faktörleri üzerine yaptığı etkiyi belirlemeye dönük koagülometrik testlerdir. Bu testler belirli bir antikora spesifik değildir. Günümüzde, antifosfolipit antikorlarının koagülasyon şelalesi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla ilk kademede en çok kullanılan testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve dilüe Russel viper venom (dRVVT) testleridir. Antikardiyolipin antikor testi ile karşılaştırıldığında, bu testlerin tromboz riski ile daha fazla korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Yılan zehirlerinin protrombin aktivatörleri içermesi tarama testinin hassasiyetini artırmaktadır. Aynı zamanda oral antikoagülan kullanmakta olan hastalarda ilacın test üzerindeki etkilerinin azalmasını da sağlar. Geçmişte kullanılmış olan dilüe protrombin zamanı (DPT) ve kaolin pıhtılaşma zamanı (KCT) gibi testlerin kullanımı günümüzde artık önerilmemektedir.
- Tarama testi sonucunun uzamış bulunması halinde, hastanın plazma örneği, sağlıklı bir insandan alınan plazma örneği ile karıştırılarak çalışma tekrarlanmalıdır. Tarama testinin uzaması in vitro koşullarda fosfolipitlere bağımlı koagülasyon mekanizmasında bir yavaşlamanın olduğunu gösterir. Karışım ile yapılan çalışmada sonucun normale dönmesi, koagülasyon faktörleri ile ilişkili eksiklik olasılığını destekleyen ve lupus antikoagülan bulunma olasılığını zayıflatan bir bulgu olarak kabul edilir. Dönmemesi ise lupus antikoagülan veya başka bir inhibitör varlığını düşündürür. Bu iki olasılık arasında ayırım yapılabilmesi için **doğrulama** testlerine geçilmesi gerekir. Lupus antikoagülan dışında kalan inhibitörler, Faktör V, VIII, IX, XI veya XII'ye yönelik olabilir ve lupus antikoagülanların aksine, genellikle klinik olarak tromboz değil, kanama eğiliminde artışa sebep olur. Doğrulama testlerinde, inhibitörlerin fosfolipitlere yönelik olduğunun kanıtlanması için iki teknik kullanılabilir. Birinci teknikte, ortamdaki fosfolipit konsantrasyonu düşürülerek koagülasyon süresindeki zamanın lupus antikoagülanlarla ilişkili olduğu daha belirgin hale getirilirken, ikinci teknikte ortamdaki fosfolipit konsantrasyonu artırılarak lupus antikoagülanların nötralize edilmesi ve böylece koagülasyonun süresinin normale döndüğünün gösterilmesi hedeflenir.



Günümüzde doğrulama testlerinde daha çok ikinci teknik tercih edilir. Bu amaçla hegzagonal fosfolipit veya trombosit nötralizasyon prosedürü kullanılır.

### Test sonucunun yorumu:

- Bir numunede lupus antikoagülan varlığının söylenebilmesi için en az 3 kriterin karşılanması gerekir. Bunlar: 1) aPTT veya dRVVT gibi fosfolipitlere bağımlı tarama testlerinde uzama 2)Sağlıklı bir şahsın plazması kullanılarak yapılan karıştırma testi ile bu uzamanın ortadan kaldırılamaması 3)Doğrulama testi ile sonucun teyidi. Doğrulama aşamasında da, hasta plazması ve hasta plazmasının sağlıklı bir insandan elde edilen plazma ile karşımlı kullanılır. Tarama ve doğrulama testi çalışmalarının sonuçları beraberce değerlendirmeye tabi tutularak ve aşağıdaki tabloya göre karara varılır. Teknik olarak, pıhtılaşma faktörlerine yönelik spesifik inhibitör bulunma olasılığının ekarte edilmesi, lupus antikoagülan varlığını gösteren kriterlerden biri olarak kabul edilse de, klinik olarak çoğunlukla böyle bir değerlendirmeye gereksinim duyulmaz. Çünkü spesifik faktör inhibitörleri, tromboza değil kanamaya eğilim yaratır.

dRVVT Tarama		dRVVT Doğrulama		Muhtemel Tanı
Hasta	Karışım	Hasta	Karışım	
NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	LA yok
ANORMAL	ANORMAL	NORMAL	NORMAL	LA var
ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	Faktör eksikliği
ANORMAL	ANORMAL	ANORMAL	NORMAL	LA + Faktör eksikliği var
ANORMAL	ANORMAL	ANORMAL	ANORMAL	Başka inhibitör var

- Lupus antikoagülan varlığına, otoimmün hastalıklara ek olarak, malinitelerde, enfeksiyonlarda ve bazı ilaçların kullanımında da (ör. fenotiazinler ve kardiyak antiaritmik ilaçlar) rastlanabilir.

**Numune:** Sitratlı plazma (mavi kapaklı tüp). Minimum 500 µL. Numune alındıktan sonra plazma hemoliz edilmeden hemen ayrılmalı ve soğuk ortamda gönderilmelidir.

**Çalışma Yöntemi:** Koagülometri.

**Referans Değer:** Negatif