

Antifosfolipit Antikorlar ve Antifosfolipit Sendrom (İki Olgu Nedeniyle)

Bayram Koç*, Fatih Bulucu**, Salih Pay***, Nurettin Özcan****, Selim Gürel*****

ÖZET. Bu makalede; antifosfolipit antikorlarının tesbit edildiği, tekrarlayan abortus trombozis ve trombositopenili bir bayan ile tekrarlayan trombozis ve trombositopenili bir erkek hasta sunulmaktadır. Bu nedenle antifosfolipit antikorlar ve antifosfolipit sendrom gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler. Antifosfolipit antikorlar .antifosfolipit sendrom.

SUMMARY. In this article, a woman with recurrent thrombosis, thrombocytopenia and recurrent abortion, and a man with recurrent thrombosis and thrombocytopenia were presented. Both of them were positive for antifosfolipit antibodies. Thus antiphosfolipid antibodies and antiphosfolipid syndrome were reviewed.

Key Words. Antiphosfolipid antibodies .antiphosfolipid syndrome.

Antifosfolipid antikorlar (AFA) fosfolipid ile çapraz reaksiyona giren ve onlarla bağlanabilen antikorlardır. Bunların içinden antikardiolipin antikorları ve lupus antikoagülanları en çok incelenen antifosfolipit antikorlardır. AFA'lar genellikle başta SLE olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların seyri esnasında ortaya çıkmaktadır. Günümüzde herhangi bir hastalığa bağlı olmaksızın bu antikorların tesbit edilmesine ve bunlara bağlı oluşan tabloya antifosfolipit sendrom denilmesi eğilimi vardır.

Birçok otoimmün ve enfeksiyon hastalığında, ilaç kullanımında ya da doğal olarak oluşabilen ve fosfolipidleri bağlayan bu antifosfolipid antikorlar; standart sifiliz testleri (presipitasyon veya kompleman fiksasyon), antikardiolipin antikor testi ya da lupus antikoagülan testleri ile tesbit edilebilir^{1,2,3,4,5,6}. Bu sonuçların arasında bağıntı

olmadığından; araştırmacılar arasında bir test ile tesbit edilen antifosfolipit antikorların bir diğer test ile teyid edilmesi gerekmediği konusunda fikir birliği oluşmuştur^{5,7,8}. Bu yazıda antifosfolipid antikorları yüksek tesbit ettiğimiz ve klinik tabloları bu antikorlara bağladığımız iki olgu sunacağız.

I. Olgu

36 yaşında bayan hasta çabuk yorulma, öksürük, çarpıntı ve nefes darlığı nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Öz geçmişinde, 20 yaşında sağ bacağında tromboflebit geçirdiğini ve 6 kez düşük yaptığını belirtiyor. Sigara ve alkol alışkanlığı, oral kontraseptif veya herhangi bir ilaç kullanımı yoktur.

Prodüktif öksürük tanımlayan hasta, balgam renginin beyaz olduğunu ifade ediyordu. Efor dispnesi ve nokturnal dispneden yakınıyordu. Son onbeş gündür yüksek yatmayı tercih ediyordu. Angina ve ödem belirtmedi. Raynaud fenomeni, egzersiz senkopu, hemoptizi ve ses kısıklığı geçirmediği belirlendi. Son üç ay içinde 5 kg kaybetmişti.

Fizik muayenede uygun gelişme ve beslenme görünümüne sahipti. Oturur durumda solunum sıkıntısı yoktu. Arteriyel kan basıncı 115/85 mmHg,

* Yard. Doç. Dr.; GATA İç Hastalıkları ABD.

** Uzm. Dr.; GATA Nefroloji ABD.

*** Dr.; GATA İç Hastalıkları Uzmanlık Öğrencisi.

**** Prof. Dr.; GATA İç Hastalıkları ABD.

***** Uzm. Dr.; PTT Hastanesi, İç Hast. Kliniği.

Geliş Tarihi: 12.06.1995

Kabul Tarihi: 29.11.1995

nabız 110/dk ve ritmikti. Solunum hızı 32/dk'idi. Ateşi yoktu. Ağırlık 57 kg olarak belirlendi. Deri ve mukozada lezyon, döküntü saptanmadı. Hafif soluk görünümde, tırnaklarda hafif siyanoz ve çomaklaşma mevcuttu. Sol gözde presbiyopi saptandı. Fundus muayeneleri doğaldı. Juguler ven dolgunluğu tesbit edildi. Akciğer alanlarında normal akciğer sesleri oskulte edildi. Kalp muayenesinde, sol parasternal alanda ksifoide yakın kaldırıcı aktivite palpe edildi. S₁ normal, S₂ de solunum ile değişen çiftleşme mevcut. Sol parasternal alanda S₄ ve ona bağlı gallop ritmi oskulte edildi. Batın muayenesinde, karaciğerin arkus kostaryumu 2 cm geçtiği, palpasyonda ağırlı olduğu ve matitesinin genişlediği tesbit edildi. Sağ alt ekstremite geçirilmiş tromboflebite bağlı olarak sola göre daha geniş bulundu. Çevre farkı baldırda 4 cm, uylukta ise 6 cm ölçüldü.

Laboratuvar incelemelerinde Hb: 13 g/dl, BK: 8000/mm³, Htc: % 40, trombosit 130.000/mm³ ve 80.000/mm³. Sedimentasyon 38 mm/sa. İdrar analizi, kan kimyası normal. ANA, RF, HBsAg, VDRL, AntiHIV ve balgamda AARB incelemeleri negatif bulundu. IgA: 522 mg/dl (90-450), IgM: 352 mg/dl (60-200), IgG: 4020 mg/dl (800-1800), C3: 155 mg/dl (55-120), C4: 35.6 mg/dl (20-50). Toksoplazma, Ebsteyn Barr ve sitomegalovirüs IgG titreleri sınırda şüpheli pozitif olarak tesbit edildi.

Telekardiogramda; kalp indekse göre normal, sağ parakardiyal genişleme ve pulmoner konus düzleşmiş bulundu. Sağa inen pulmoner arter genişliği 14 mm, hilus/toraks indeksi % 40 olarak saptandı.

EKG'de sinüzal taşikardi (kalp hızı 110/dk). QRS açısı +120°. Inferior (II, III, avF) ve prekordiyal derivasyonlarında "T" inversiyonu, P-pulmonale mevcut.

Ekokardiografik incelemede sağ atriyum ve sağ ventrikül normalden büyük (Sağ atriyum 3.8 cm, sağ ventrikül 3.6 cm) bulundu. İnterventriküle septum kalınlığı 2 cm ve sol ventrikül içine bulging yaptığı belirlendi. 2. derece triküspit yetersizliği mevcuttu. Diğer kapaklar normal bulundu. Sağ ventrikül ve pulmoner arter sistolik basıncı 55 mmHg ölçüldü.

Solunum fonksiyon testleri normale göre % 110, kan gazı incelemesinde; pH: 7.45, PO₂: 54.8 ve PCO₂: 27.7 mmHg, HCO₃: 19.1 mmol/L, SAT: % 93.3 olarak bulundu.

Sickling testi, Hb. elektroforezi, aPTT ve trombosit agregasyon testleri normal. Antitrombin III, protein C aktivitesi ve protein S aktivitesi normal düzeyde oldukları tesbit edildi.

Bilgisayarlı karın tomografisinde; venöz konjesyona sekonder hepatomegali, sol akciğer bazalinde pos-

teriorda subplevral yumuşak doku kitlesi tesbit edildi.

Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi: Perfüzyon sintigrafisinde, (I¹³¹ makro-agregate albumin ile) sağ akciğer üst lob apikal ve posterior segmentlerinde, alt lob bazal anterior, lateral ve posterior segmentlerinde, sol akciğer alt lobun tümünde ve üst lobun apikal segmentlerinde perfüzyon defekti izlendi. Ventilasyon sintigrafisinde; (DTPA aerosol ile) defektif segmentlerin tümünde ventilasyonun normal olduğu gözlemlendi.

Pulmoner DSA'da; iv verilerek yapılan pulmoner anjiyografik incelemede sol pulmoner arter dar olup üst dalından sol akciğer üst bölümü kontrast boyanması gösterdiği, alt dalın ise tıkalı olduğu tesbit edildi. Sağ pulmoner arter normal çapta olup, orta dalı tıkalı olduğu saptandı.

Alt ekstremite venografilerine göre; bilateral tibiafibula hizasında dönüş yüzeysel venler ile sağlanmaktaydı. Solda popliteal seviyeden yukarıda derin venöz dönüş izlenmemekteydi. Vena cava inferiorun distalde oluşumu izlenmedi.

Hastada AFA düzeyleri; IgM AFA: 1 MPLÜ/ml ve IgG AFA: 10 GPLÜ/ml olarak bulundu. 12 hafta sonra yapılan ölçümde IgM AFA: 1 MPLÜ/ml ve IgG AFA: 12 GPLÜ/ml bulundu (Normal AFA düzeyleri; 5 ünite/ml'nin üzerindeki değerlerdir).

Bu vakada kronik pulmoner tromboembolizme bağlı pulmoner hipertansiyon tanısı konuldu. Kronik pulmoner tromboemboli kaynağı olarak bacak venlerindeki tromboflebitler düşünüldü. 20 yaşında tromboflebit geçiren hastamızda AFA'ların pozitif olması dışında risk faktörü tesbit edilemedi. Alt ekstremitelere kaynaklanabilecek embolilere karşı 2. lomber vertebra seviyesine Greenfield filtresi yerleştirildi. Hasta tıbbi tedavi ile takip programına alındı. Hastanın genel durumu düzeldi, taburcu edildi. Bir süre sonra hastada derin siyanoz, nefes darlığı, göğüs ağrısı gelişti. Hasta bu belirtiler ile vefat etti.

II. Olgu

35 yaşında erkek hasta göğsünde, sırtında, belinde, ayak bileklerinde ve karnında ağrı, ateş yüksekliği, bulantı, kusma şikayetleri nedeniyle kliniğimize yatırıldı.

Hastanın öz geçmişinde 10 yıldır nedeni tesbit edilememiş sedimentasyon yüksekliği vardı. 5 yıl önce sağ alt ekstremitede derin ven trombozu saptanarak tedavi edilmiş. Mayıs 1993'de her iki kola, çeneye yayılan retrosternal şiddetli baskı tarzında ağrı olmuş. Ağrıyı takip eden günler içinde CPK-MB enziminde normalin 10 katı yükselme olmuş. CKP-MB 72 saat sonra normale dönmüş. Bu

nedenle koroner yoğun bakım ünitesinde 18 gün yatırılarak tedavi görmüş.

Hastanın soy geçmişinde önemli bir özellik yoktu.

Fizik muayenede uygun gelişme ve beslenme görünümüne sahipti. Arteriyel kan basıncı 140/105 mmHg, nabız 85/dk Ateş 37°C. Ağırlık 65 kg. Deri ve mukozalarda lezyon, döküntü saptanmadı. Akciğer alanlarında normal akciğer sesleri oskulte edildi. Kalp muayenesinde, S₁ ve S₂ normal. Ek ses üfürüm tesbit edilmedi. Karın muayenesinde karın yumuşaktı. Ele gelen kitle ve organomegali tesbit edilmedi. Traube açıktı. Sağ alt ekstremitte muhtemelen geçirilmiş tromboflebite bağlı olarak sola göre 3 cm daha genişti. Eklemlerde şişlik, kızarıklık, lokal ısı artışı ve hareket kısıtlılığı tesbit edilmedi. Sadece sol ayak bileğinde hareketle ağrı oluşuyordu.

Laboratuvar incelemelerinde Hb: 11 g/dl, BK: 8400/mm³, Htc: % 34, trombosit 60.000/mm³, sedimentasyon 80 mm/sa. aPTT: 90 sn (30-40 sn). Faktör VIII aktivasyonu: % 50 (% 100). İdrar analizi, kan kimyası normaldi. HBsAg, VDRL, AntiHIV ve grup aglutinasyonları, ANA, antids-DNA, idrarda Bence-Jones protensürisi, direkt ve indirekt Coombs testi negatif bulundu. Fibrinojen: 410 mg/dl, serum demiri: 30 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi: 219 µg/dl ferritin: 1794.5 g/ml, B₁₂: 264 pg/ml, folat: 3.4 ng/ml tesbit edildi. B₂ mikroglobulin idrarda: 1140 ng/ml (5-282), kanda: 149 ng/ml (42-156) bulundu. Protein C ve protein S aktivasyonu, antitrombin III seviyesi normal tesbit edildi. Protein elektroforezi ve immünglobulin elektroforezi normal olarak değerlendirildi. Periferik yayma: Eritrositler normokrom, normositer, rulo formasyonu mevcut. Granülositlerde hipersegmentasyon ve toksik granülasyon var. Granülositlerin ayırıcı sayımı normal. Atipik hücreye rastlanmadı. Trombositler yeterli. Kemik iliği: Normosellüler kemik iliği, myeloid/eritroid oranında artış var. Megakaryositler gözlemlendi.

Telekardiyografi ve PA akciğer grafi normal olarak değerlendirildi.

EKG'de inferior (II, III, avF) derivasyonlarda patolojik Q dalgası ve inkomplet sağ dal bloğu bulguları mevcuttu (Hasta ilk gelişinde akut miyokard enfarktüsü geçirdiği düşünüldü).

İki boyutlu ekokardiyografik incelemede sol ventrikül posterior duvarı ve kısa eksende posteroseptal duvarda hipokinezi tesbit edildi.

Karın ultrasonografisinde hafif hepatomegali, sağ böbrek hipoplazik, sol böbrek, pankreas, dalak ve safra kesesi normal olarak değerlendirildi.

Lumbosakral ve özel sakroiliyak radyogramda, her iki sakroiliyak eklemden kenar sklerozu ve düzensizlik mevcut.

Sağ alt ekstremitte venografisinde; sağda derin venler femoral venin orta bölümüne kadar dolmuş göstermemektedir. Bu seviye altında yüzeysel venler izlenmekte olup, bu yüzeysel venlerde femoral ven orta bölümünden itibaren dolmuş göstermemektedir. Bu seviyenin üzerinde derin venlerin dolmuş ve kalibrasyonu normaldir.

Renal DSA'da; sağ böbrek hipoplazik olarak tespit edildi.

Pulmoner DSA'da; her iki pulmoner arter ve dalları normal dolmuş göstermektedir.

Hastada AFA düzeyleri; IgM AFA: 2 MPLÜ/ml ve IgG AFA: 20 GPLÜ/ml olarak bulundu. 12 hafta sonra yapılan ölçümde IgM AFA: 1 MPLÜ/ml ve IgG AFA: 21 GPLÜ/ml bulundu.

Son on yıldır sedimentasyon yüksekliği olan hastada sedimentasyonunu izah edecek patoloji tesbit edilemedi. Özel sakroiliak grafideki bulgular nedeniyle hiçbir şikayet ve fizik muayene bulgusu olmamasına rağmen, hasta spondilartropati yönünden tetkik edildi. Hastada HLA-B₂₇ ve spondilartropati için yapılan tüm tetkikler negatif bulundu. Antiagregan ve kortikosteroid verilerek takip edilen hastanın aPTT ve faktör VIII düzeyleri normale döndü.

Hastalarda AFA'lar ELISA Yöntemiyle (Diagnostica Stago ASSEROCHROM APA IgG, M, Katalog No: 00487, Fransa) kiti kullanılarak GATA Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarlarında ölçüldü. Test prosedürü; fosfolipit karışımı ile kaplı plastik plakların her birine 200 µl test örneği kondu, oda ısısında 30 dk. inkübe edildi, yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Peroksidaz ile işaretli antihuman IgG veya antihuman IgM 200 µl test örneği kondu, oda ısısında 30 dk. inkübe edildi, yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Ortho-Phenylendiamin + H₂O₂ substrat 200 µl konuldu, oda ısısında 6 dk. inkübe edildi. 1 Molar HCl'den 100 µl konuldu, 10 dk. sonra 492 nm'de optik absorpsiyon değerleri okundu. Kit içinde mevcut olan standart AFA yardımı ile standart kurve elde edildi. Test örneklerinden elde edilen sonuçlar standart kurve yardımı ile GPL ünite/ml veya MPL ünite/ml'ye çevrildi. Her iki test için de 5 ünite/l üzerindeki değerler anormal kabul edildi⁵.

Tartışma

Birçok çalışmada lupus antikoagülanların ve antikardiolipin antikorlarının, negatif yüklü fosfolipitlere bağlanan IgG, IgM veya nadiren IgA sınıfı antikorlar olduğu gösterilmiştir. Bu antikorlar ELISA veya solit faz RIA ile tesbit edilebilir^{2,3,8,9}.

Lupus antikoagulan testi pozitif olan hastaların büyük çoğunluğunda antikardiolipin antikoru pozitif bulunmuştur. Lupus antikoagülanlar ile antikardiolipin

antikorların klinik özellikleri de aynıdır. Her ikisinde de trombosiz, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar siktir^{12,13}. Çeşitli çalışmalarda antikardiolipin testinin negatif olmasına rağmen, lupus antikoagulan testi pozitif olan veya bu durumun tersi olan birçok vaka bildirilmiş ve bu çalışmalarda lupus antikoagulanlar ile antikardiolipin antikorlar arasındaki fark vurgulanmıştır^{12,13}.

Lupus antikoagulanların genel popülasyonda görülme sıklığı % 1'in altındadır. SLE'li hastalarda görülme sıklığı % 7-51 arasında bulunmuştur. Antikardiolipin antikorlar genel popülasyonda % 2.5 oranında görülürken, SLE'de bu oran % 25-65 arasındadır.

Antikardiolipin antikorlar ve lupus antikoagulanlar SLE ile sınırlı değildir. Bu antikorlar romatoid artrit, primer sjögren sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, immün trombositopenik purpura, myastenia gravis, Behçet sendromu, migren, Guillain Barre sendromu, livedo retikularis, infektif endokardit ve diğer bazı enfeksiyon hastalıkları, bazı ilaç kullanımı esnasında da tesbit edilebilmiştir^{1,5,8,14}.

Antifosfolipid sendrom tanısı; venöz veya arteriyel tromboz, tekrarlayan düşükler ve trombositopeni gibi klinik bulgulardan biriyle birlikte en az üç ay ara ile iki kez pozitif antifosfolipit antikör veya lupus antikoagulan testlerden birisinin birlikte bulunması ile konulur^{1,5}. Bu hastaların önemli bir kısmında SLE veya diğer bir bağ dokusu hastalığı gösterilmesine rağmen, bir kısmında alta yatan herhangi bir hastalık bulunamaz bu gruptaki hastalarda primer antifosfolipit sendrom olarak tanımlanmıştır¹⁵.

Sunduğumuz her iki olguda da IgG tipi antifosfolipit antikörler yüksek bulundu ve bu en az iki ölçümle 3 ay üzerinde pozitif kaldığı tesbit edildi. IgM değerleri ise normal düzeylerde bulundu. Antifosfolipit antikör pozitifliğini açıklayacak herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımı tesbit edilemedi.

Her iki hastada da alt ekstremitelerde derin ven trombozu angiografik inceleme ile teyit edildi. Birinci olguda derin ven trombozuna ilaveten pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon tesbit edildi. İkinci olguda ise akut miyokart enfarktüsü tesbit edildi. Her iki hastada tesbit edilen bu arteriyel ve venöz trombozların AFA'lar ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozlar AFA'ların majör işaretlerindedir. Alt ekstremitelerin derin veya yüzeysel ven trombozu en sık karşılaşılan durumdur. Lupus antikoagulanlı hastalarda tekrarlayan arteriyel veya venöz tromboz atakları % 26-58 oranında bildirilmiştir¹⁶. Literatürde retinal ven, pulmoner ven, aksillar ven, hepatik ven ve venacava trombozları, karotit arter, vertebrobasiller arter, koroner arter, mezenterik arter, hepatik arter, retinal arter, renal arter ve splenik arterlerde trombozis bildirilmiştir^{11,17,18,19}.

Yapılan bir çalışmada AFA tespit edilen, 45 yaşından genç 13 miyokart enfarktüsü hasta tespit edilmiş ve bu 13 hastanın 6'sı SLE'li, 3'ü "lupus like" sendromlu, 4'ü primer AFA sendromlu olarak değerlendirilmiştir²⁰. Yapılan bir başka çalışmada da 45 yaşından genç miyokart enfarktüsü geçiren 62 hasta incelenmiş, 8 hastada AFA tespit edilmiş, 1 hastada pulmoner embolizm teşhis edilmiştir²¹.

AFA sendromlu hastalarda, bizim birinci olgumuzda olduğu gibi pulmoner hipertansiyon tespit edilebilir. SLE'li hastalarda pulmoner hipertansiyon tespit edilirse bu vakaların % 68'inde AFA tespit edilebilir. Buna karşılık primer idiopatik pulmoner hipertansiyonlu hastaların % 13 oranında AFA tespit edilmiştir²². Invitro antikoagulan etki gösteren AFA'ların invivo neden tromboza yol açtıkları tam olarak bilinmemektedir. Bu etkilerin prostasiklin sentezini inhibe etmelerine, trombomodülini inhibe ederek protein C'nin aktivasyonunu azaltmalarına veya direkt protein C aktivasyonunun nötralizasyonuna veya da trombosit membranındaki fosfolipitlerle reaksiyona giren bu antikörlerin trombosit agregasyonuna yol açarak tromboza neden olabileceği düşünülmektedir^{11,17,18,19}.

Tekrarlayan spontan abortus ve intra uterin ölüm olaylarının antifosfolipit sendromunun majör belirtilerinden olduğu düşünülmektedir. Abituel abortuslu hastaların % 14-48'inde lupus antikoagulan ve % 8-13'ünde antikardiolipin antikörleri pozitif bulunmuştur²³. Lupus antikoagulanı pozitif olan SLE'li hastalarda fetal kayıp % 73 bulunurken, lupus antikoagulanı negatif olan hastalarda bu oran % 18 bulunmuştur. Antikardiolipin antikörü pozitif hastalarda ise fetal ölümü % 77 olarak bildirilmektedir²⁴. Bayan olan birinci olgumuzda altı kez abortus olmuştur. Bu bulgu başka bir hastalık ile açıklanamamıştır.

Abortus oluşması konusundaki en önemli teori; AFA'ların plasentadaki fosfolipitlere bağlanarak plasental büyümeyi ve materno-fetal besin transportunu inhibe etmesi ve plasentanın gelişmesini engelleyerek abortusa neden olabileceğidir²⁵.

SLE ile birlikte olsun veya olmasın trombositopeni ile AFA'ların ilişkisi olduğu konusunda bazı deliller vardır. AFA'ların trombosit membranındaki fosfolipitlere bağlanarak trombositopeniye neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu antikörlerin düzeyi ile trombositopeninin şiddeti paralellik göstermektedir^{1,18}. Her iki olguda da trombosit seviyeleri normalin altında bulunmuştur. Başka bir hastalık ile açıklanamayan bu bulgu antifosfolipit antikörlere bağlanmıştır.

Tekrarlayan arteriyel veya venöz trombus, trombositopeni, tekrarlayan abortus bulunan hastalarda

antifosfolipit antikorların araştırılması faydalı olacaktır.

Uzm. Dr. Selim GÜREL
Dört yıldız Sitesi A1 Blok
Daire: 15 Kat: 4
İhsaniye / BURSA

Kaynaklar

1. Harris EN, Gharavi AE: Anti-phospholipid Antibodies. Clin Rheum Dis 11: 3, 591-609, 1985.
2. Conley CL, Hartman RC: Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 31: 621-622, 1992.
3. Fric PG: Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease", autoimmune thromboplastin deficiency Blood. 10; 691-706, 1985.
4. Harris EN, Gharavi AE, Loizou S, et al: Crossreactivity of antiphospholipid antibodies. J Clin Lab Immunol. 16; 1-6, 1985.
5. Harris EN: Antiphospholipid antibodies. Br J Haematol 74; 1-9, 1990.
6. Harris EN, Gharavi AE, et al: Anti-cardiolipin antibodies: Dedection by radioimmunassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet ii 1210-1214, 1983.
7. Triplett DA, Brandt ST, et al: Relationship between lupus anticoagulant and antibodies to phospholipids. J Am Med Assoc. 259; 550-554, 1988.
8. Shopiro SS, Thiagarajan P: Lupus anticoagulant. Prog Hemost Thromb 6; 263-285, 1982.
9. Janoff AS, Fouch J: The structural specificity of antiphospholipid antibodies in autoimmune disease. Chem Phys Lipids. 40; 315-322, 1986.
10. Pengo V, Heinc MJ, Thiagarajan P, Shopiro SS: Immunological spesificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. Blood 10; 69-71, 1987.
11. Violi F, Valasini G, Ferro D, et al: Anticoagulant activity of anticardiolipin antibodies. Thromb Res 44; 543-547, 1986.
12. Triplett DA, Brandt JT, et al: Laboratory diagnosis of lupus inhibitors, a comparison of the tissue thromboplastin inhibition. Procedure with a new platelet neutralization procedure. Am J Clin Pathol 79; 677-682, 1983.
13. Petrii M, et al: The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 106; 521-531, 1987.
14. Mackworth-young CG, Loizou S, Walpast MJ: Primary antiphospholipid syndrome; features of patients with raised anticardiolipin antibodies no other disorder. Ann Rheum Dis 48; 362-367, 1989.
15. Carreras LU, Vermyten JG: Lupus anticoagulant and thrombosis; posible role of inhibition of prostocyclin formation. Thromb Haemost 48; 38-40, 1982.
16. Gastineau DA, Kazmier F, Nichols WL, et al: Lupus anticoagulant; an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. Am J Hematol 19; 265-275, 1985.
17. Exner T, Sahman N, Trudinger B: Separation of anticardiolipin antibodies from lupus anticoagulant on a phospholipid coated polysterene column. Biochem Biophys Res Commun 135; 1001-1007, 1988.
18. Richards DS: The anticardiolipin syndrome. Arch Dermatol 123; 590-595, 1987.
19. Sanjellippo MJ, Drayna CJ: Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. Am J Clin Pathol 137; 275-279, 1982.
20. Asherson RA, Cervera R: Antiphospholipid antibodies and the heart. Circulation 84(2); 920-923, 1991.
21. Hamston A, Nosberg R, Bjorkholm M, et al: Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: An association with recurrent cardiovascular events. Lancet 1; 113-116, 1986.
22. Asherson RA, Hipenbottam TW, et al: Pulmonary hypertension in a lupus clinic: Experience with twenty-four patients. J Rheumatol 17; 1292-1298, 1990.
23. Howard MA, Firkin BG, et al: Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriages. Am J Hematol 26; 175-178, 1983.
24. Lockshin MD, Quamar T, et al: Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant and fetal death. J Rheumatol 14; 259-262, 1987.
25. Lockshin MD, Druzin HL, et al: Antibody to cardiolipin is predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 313: 152-156, 1985.