

ANTİFOSFOLİPİD SENDROM VE KALP CERRAHİSİ

Dr. Haşmet Bardakçı

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

Antifosfolipid sendrom (APS), lupus antikoagulanı ve antikardiyolipin antikoru yapısındaki antifosfolipid antikorumun pozitifliği ile seyreden, klinik olarak hem arteriyel hem de venöz trombozlar, tekrarlayan fetal kayıplar ve trombositopeni ile karakterize sistemik otoimmün bir patolojidir. Kardiyak operasyona alınan APS'li hastaların artmış koagülasyon tablosu nedeniyle morbidite ve mortaliteleri yüksektir. Bu hastalar preoperatif tanıdan, intraoperatif ve postoperatif antikoagülasyona kadar cerrahi tedavini her aş-

masında son derece dikkatli takip edilmesi gereken, riskli bir grubu oluştururlar. Bu derlemede antifosfolipid sendromun kalp cerrahisi gerektiren hastalardaki oluşturduğu riskler, bu hastaların tanısı, intraoperatif ve postoperatif güncel yaklaşımlar özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Antifosfolipid sendrom, Kalp cerrahisi

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 77-82)

GİRİŞ

Antifosfolipid sendrom (APS) klinik olarak hem arteriyel hem de venöz trombozlar, tekrarlayan fetal kayıplar, trombositopeni ve artmış antifosfolipid antikor seviyeleri ile karakterize sistemik otoimmün bir patolojidir^{1,2}. Temelde antifosfolipid antikorumun rol oynadığı tromboza yatkınlık ve buna bağlı gelişen komplikasyonlarla seyrederek. Antifosfolipid antikorumun negatif yüklü fosfolipidlere, fosfolipid-bağlayan proteinlere ya da her ikisine karşı oluşan otoantikordur. Antikorum in vitro ortamda kanamaya eğilim yaratırken paradoksal olarak arter ve venlerde tromboza neden olmaktadır. Antifosfolipid sendrom ilk olarak 1983 yılında Dr Hughes tarafından tanımlanmıştır. İlk yıllarda yapışkan kan olarak adlandırılan bu hastalık 1990'lı yıllarda Hughes sendromu olarak da literatüre girmiştir².

Etiyoloji ve Prevalans

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte antifosfolipid antikorumun koagülasyon kaskatını aktive ederek pıhtılaşmaya neden olmaktadır. En sık görülen aşırı pıhtılaşma sendromudur ve bu sendrom-

ların %28'ini oluşturur³. Genç ve orta yaşlarda popülasyonun %2'sinde görülürken yaş ilerledikçe görülme sıklığı % 12 lere kadar yükselmektedir⁴. SLE hastalarında ise bu oran %30'lara kadar yükselmektedir⁵. Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi bayanlarda daha sık görülür. Daha nadir görülen ancak daha ölümcül olarak seyreden ağır tromboz tablosuna ise katasτροφik antifosfolipid sendromu denmektedir^{2,4}.

TANI

Hastalığın tanısı için günümüzde Sapporo kriterleri kullanılmaktadır⁶. Bu kriterler daha çok uluslararası uyum ve araştırmalar için tanımlanmış olsa da tanı için ciddi bir rehber olarak kullanılırlar (Tablo 1). Antifosfolipid sendromu tanısı için 1 klinik ve 1 laboratuvar bulgusunun bulunması yeterlidir. Hasta değerlendirilirken ayrıntılı hikaye, aile öyküsü ve retinal arter veya ven tutulumu yönünden oftalmolojik muayeneyi de kapsayacak şekilde detaylı fizik muayene yapılması önemlidir. Klinik değerlendirmede hastalıkta tromboz nedeniyle oluşabilecek tüm değişiklikler akla gelmelidir.

Antifosfolipid antikor sendromunda en sık saptanan antikorum lupus antikoagulan antikorumları (LAA), antikardiyolipin antikorumları (ACA) ve anti- 2 glikoprotein l'dir. LAA ve ACA, genellikle birarada bulunmakla birlikte aynı şeyler değildir. Lupus antikoagulanı klinik

Yazışma adresi: Dr. Haşmet BARDAKÇI
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
06100 Sıhhiye / Ankara
Tel: 312 3061241
e-mail: hasmetbardakci@yahoo.com

Tablo 1: Sapporo Kriterleri

Klinik kriterler	
1. Vasküler tromboz	-Herhangibir doku veya organda radyolojik veya histopatolojik olarak ısıpatlanmış bir veya daha sık olan venoz, arteriyel veya küçük damar trombozu
2. Gebelik morbiditesi	-Bir veya daha sık olan, normal olduğu dokümente bir fetusun onuncu veya ileriki haftalarda açıklanamayan kaybı veya -Bir veya daha sık olan, morfolojik olarak normal neonatalin şiddetli plasental yetmezlik veya preeklampsi nedeniyle 34. hafta veya daha erken prematür doğumu veya -Üç veya daha fazla defa tekrarlayan ve diğer nedenler ekarte edildikten sonra açıklanamayan onuncu haftadan az spontan düşük öyküsü
Laboratuvar kriterleri	
1. Antikardiyolipin antikorları	En az 6 hafta arayla eliza yöntemiyle yapılan 2 veya fazla tetkikte Antikardiyolipin IgG veya Ig M antikorlarının kanda orta veya yüksek titrede bulunması
2. Lupus antikoagulanı	En az 6 hafta arayla yapılan 2 veya fazla tetkikte lupus antikoagulanının plazmada tespit edilmiş olması

koagülasyon testlerinde uzamayla, anti-kardiyolipin ve anti- β 2 glikoprotein I antikorları ise klinik immunnasseyler'le saptanır⁷. Genel olarak APS için, LAA daha spesifik, ACA ise daha sensitiftir⁸.

Klinik Özellikler

Semptomlar değişkenlik göstermekle birlikte vücuttaki tüm sistemler etkilenmektedir. En sık görülen klinik belirti özellikle bacak venlerini tutan derin venöz tromboz (DVT)'dur ve bu hastaların %50'sinde pulmoner emboli (PE) görülür⁹. Arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha seyrek ve en sık beyinde ortaya çıkmaktadır. 50 yaş altında geçici iskemik atak veya inme geçiren hastaların %46'sında antifosfolipid antikorları saptanmıştır¹⁰.

Nörolojik sistemde tromboz dışında şiddetli baş ağrısı, migren, alzheimer benzeri hafıza kaybı oluşurken, gözde retinal ven veya arter trombozuna bağlı görme bozukluklarına sebep olmaktadır^{2,9,10}. Bu hastaların yaklaşık %40-50'sinde trombositopeni vardır¹¹. Ciltte Livedo retikularis denilen lezyonlar ve ven trombozuna bağlı ülserler ortaya çıkabilir. Gastrointestinal sistemde karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, sarılık, melanaya neden olabilir. Gebelik sırasında tekrarlayan düşük nedeni olduğu bilinmektedir¹⁰⁻¹². Diğer sık görülen tutulumlar arasında ekstremitelerde gangrenöz ülserler ve kardiyak tutulum sayılabilir.

Kardiyak Lezyonlar

Antifosfolipid sendromunda kardiyak tutulum sıklıkla iki şekilde olmaktadır. En sık görülen tutulum valvüler tutulumdur¹³. En sık mitral kapak, ikinci sıklıkla aort kapak ve daha az olarak da trikuspit ve pulmoner kapaklar etkilenir¹⁴. Valvüler lezyonlar genellikle kapaklarda kalınlaşma şeklinde olmaktadır. Kapakların histopatolojik incelemelerinde fibrin depozitleri,

vasküler proliferasyon, fibrozis ve kalsifikasyon tespit edilmiştir. Bu lezyonlar kapaklarda yetmezliğe neden olmaktadır. Diğer otoimmün hastalıklarda ve endokarditlerde sıklıkla vejetasyon şeklinde tutulum mevcuttur ve hastalarda yetmezlikle birlikte darlık da tespit edilir. Antifosfolipid sendromunda ise kapaklar kalınlaşmıştır fakat darlık bulgusu yoktur¹⁵. Bu tablo hastalığın preoperatif tanısı için bize ipucu verebilir.

Diğer bir kardiyak tutulum da koroner arterlerin trombozudur. 45 yaş altı miyokard enfarktüsü geçirip yaşayan hastaların %21'inde antifosfolipid antikorları saptanmıştır¹⁶.

Nadiren intrakardiyak kitle ve miyokardit şeklinde tutulum da gözlenebilir. İntrakardiyak kitlelerin histopatolojik incelemesinde bunlarında fibrin depozitlerinden oluştuğu saptanmıştır^{14,15,17}.

Kalp Cerrahisindeki Önemi

Cerrahinin başlı başına protrombotik bir durum olduğu kabul edilmektedir. Buna ek olarak açık kalp cerrahisinde yabancı cisim reaksiyonuna yol açan pek çok faktör koagülasyon ve fibrinolitik kaskatın aktive olmasına sebep olmaktadır¹⁸. Antifosfolipid sendromu olan hastalarda tüm bu dengeler daha da hassastır. Yapılan çalışmalarda açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda APS varlığının morbidite ve mortalite riskini önemli derecede artırdığı saptanmıştır^{18,19}. APS'li hastalarda cerrahinin her aşaması koagülasyon problemleri yönünden yakın takip gerektirmektedir.

Cerrahi Uygulanan Hastalarda Alternatif Tedavi Protokolleri

Cerrahi öncesinde antifosfolipid sendromu olduğu bilinmeyen hastalarda perioperatif katastrofik tromboz gelişme riski çok yüksektir ve bu hastaların

yaşamı büyük risk altındadır. Antifosfolipid sendromu olduğu bilinen hastalarda da tüm tedaviye rağmen postoperatif dönemde ölümcül trombotik komplikasyonlar görülebilmektedir. Tüm bu trombotik komplikasyonları engelleyebilmek için çeşitli tedavi rejimleri denenmektedir.

Preoperatif olarak antifosfolipid sendroma sahip olduğu bilinen hastalarda tüm pıhtılaşma testleri çalışılmalıdır. Antikardiyolipin IgG antikorlarının yüksekliğinin tromboz riskini artırdığı saptanmıştır. Bu yüzden antikor titreleri preoperatif dönemde bilinmelidir²⁰. Lupus antikoagulanı ve diğer antifosfolipid antikorları fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri olan aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanını (ACT) in vitro olarak uzatmaktadır²¹. Bu nedenle preoperatif dönemde anti faktör Xa düzeylerinin çalışılması ve heparin/ACT eğrilerinin çıkarılmasının hastanın antikoagülasyonunun yönetiminde faydalı olacağı bildirilmektedir²². Ayrıca hastaya operasyon sırasında anti embolik çorapların, intermittant venöz kompresyon cihazlarının uygulanması ve turnike uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir²³.

APS hastalar profilaktik olarak kullanmakta oldukları antikoagulanların operasyondan önce kesilmesi, antikoagulan tedaviye devam edilmesine rağmen pıhtılaşmaya eğilimli olmaları ve katastrofik antifosfolipid sendromunun cerrahi müdahalelerle tetiklenmesi nedeniyle perioperatif olaylar açısından risk altındadırlar²⁴⁻²⁷. Ayrıca trombositopeni, aşırı antikoagülasyon, protrombine karşı antikor oluşması ve koagülasyon faktör eksiklikleri nedeniyle bu hastalarda kanama riski de vardır²⁸.

APS'da antikorların varlığının tromboz nedeni olmasının dışında, diğer bir hipoteze göre ise antikorlar tek başına tromboza neden olmamakta ve tetikleyen bir faktör varlığında tromboz gelişmektedir²⁹. Kardiyopleji, hipotermi ve kardiyopulmoner bypass sırasında kanın ekstra korporeal yüzeyle teması antifosfolipid antikorların tromboza neden olmak için beklediği tetik görevini görüyor olabilir³⁰. Ayrıca hipoksi ve iskemi reperfüzyon hasarının prokoagulan ve proinflamatuvar bir sürece neden olarak endotel hücrelerinde apoptoza neden olabileceği bildirilmektedir³¹.

LAA varlığında, preoperatif ACT düzeyi, yalancı şekilde yüksek çıkabilir. Bu durum kardiyopulmoner bypass için gerekli olan ACT düzeyinin tutturulması ve bu düzey için hastaya verilmesi gereken heparin dozunun hesaplanması aşamasında ameliyat ekibini yanıltabilir ve hem intraoperatif hem de postoperatif komplikasyonlara yol açabilir³².

Yukarıda bahsettiğimiz nedenlerden dolayı

heparin dozunu ayarlamak zor ancak bir o kadar da önemlidir. Antikoagülasyon dozu için tam bir ortak görüş yoktur ancak en sık kullanılan yöntem bazal ACT'yi 2 katına çıkarmaktır³³. Bu konuda önerilen bir diğer yöntem de kardiyopulmoner bypass'ta, ACT düzeylerini takip etmek yerine, heparin konsantrasyonunun protamin titrasyonu ile elde edilen düzeyinin takibidir³²⁻³⁴. APS hastalarında kardiyopulmoner bypass'tan ayrılma sırasında heparinin nötralize edilip edilmeyeceği ile ilgili fikir birliği yoktur. Heparinin nötralize edildiği hastalarda yaygın tromboz geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur³⁵. Bununla birlikte protaminin yarı doz yapıldığı veya hiç uygulanmadığı durumlarda hastalarda tromboza daha az rastlandığı bildirilmektedir^{33,35}. APS hastalarında intraoperatif dönemde kardiyopulmoner bypass hatlarında pıhtılaşma ve koroner bypass operasyonu sonrası ilk saatlerde distal anastomozların tıkanması bildirilen komplikasyonlardandır³⁵.

Antifosfolipid sendromlu hastaları postoperatif dönemde yoğun bakımda da ciddi komplikasyonlar beklemektedir. Bu hastalarda postoperatif morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Yoğun bakımda hastanın drenajı durduktan sonra heparin ve warfarinle antikoagülasyona en kısa zamanda başlanmalıdır⁷.

Ciocca ve ark. kardiyovasküler cerrahi uyguladıkları 19 hastanın 16'sında (84,2%) greft trombozu, felç, major kanama epizodu, pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsü gibi major komplikasyonlar ortaya çıktığını ve bu hastalardan 12 (63,2%)'sini kaybettiklerini bildirmişlerdir¹⁹.

Doran ve ark. mitral kapak replasmanı sonrası 1. saatte inotropik ajanlara ve intra aortik balon pompasına yanıt alınamayan ağır kardiyak yetmezlikle karşılaştıkları SLE'li bir hastanın revizyonda kapağında veya koroner arterlerinde bir patolojiye rastlamamışlar ve tablonun miyokardiyal mikrotrombüsten kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Bu hastaları ekstrakorporeal membran oksijenatör (ECMO) eşliğinde prostosiklin ve plazmaferez'den oluşan anti trombosit tedaviden fayda görmüş, takiplerinde antifosfolipid antikorlarında düşme saptanmış, hasta postoperatif 4. günde inotropileri kesilecek seviyede klinik iyileşme göstermiştir²².

Nakayama ve ark. da koroner bypass operasyonu sonrasında trombosit düşüklüğü ile seyreden pulmoner emboli, brakiosefalik ve heriki aksiller ven ile birlikte sağ atriuma uzanan vena cava superior trombozu saptadıkları hastalarında trombektomiye ek olarak plazmaferez, yoğun intravenöz immün globulin ve streoid tedavisi sonrası hastanın semptomlarının gerilediğini ve önceden yüksek oranda saptanan antifosfolipid antikorların negatifleştiğini

ancak hastayı kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybetmelerini bildirmişlerdir³⁷.

Tüm bunlardan anlaşılacağı gibi antifosfolipid sendromlu hastaların cerrahi yönetimi büyük zorluklar içermektedir. Ancak bu olumsuzluklara rağmen literatürde kardiyopulmoner bypass eşliğinde sorunsuz olarak yapılan operasyonlarda mevcuttur³³.

Cerrahi sonrasında myokard yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastaların otopsi materyallerinde yapılan incelemelerde hastalarda yaygın myokardial mikrovasküler tromboz saptanmıştır³⁷⁻³⁹.

Bordin ve ark. APS'li hastalarda açık kalp cerrahisi sonrasında göğüs ağrısı, EKG ve ekokardiyografik değişiklikler olmaksızın kardiyak spesifik enzim seviyelerindeki ciddi yükselmelerin iskemik kökenli olabileceğini ve yaşamı tehdit eden trombotik olayların habercisi olabileceğini bildirmişlerdir²⁹.

Antifosfolipid sendromlu hastalarda diğer bir cerrahi seçenek de kardiyopulmoner bypass kullanılmaksızın atan kalpte yapılan cerrahidir⁴⁰. Yukarıda anlattığımız nedenlerden dolayı kardiyopulmoner bypass antifosfolipid sendromlu hastalarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca kardiyopulmoner bypassla opere edilen hastaların plazminojen ve d-dimer seviyeleri kardiyopulmoner bypass olmaksızın opere edilenlere göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir⁴¹. Günümüzde gelişen teknolojinin yardımıyla kardiyopulmoner bypassa girilmeksizin yapılan minimal invaziv cerrahinin kullanım alanları giderek artmaktadır. Bunlar gözönüne alındığında uygun vakalarda kardiyopulmoner bypass kullanılmadan operasyon tercih edilebilir.

Uzun Dönem Antikoagulasyon

Antifosfolipid sendromlu hastaların uzun dönem antikoagulasyonu ile ilgili bir ortak görüş sağlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik veya düşük yapan kadınlarda aspirinin koruyucu etkisi varken erkek cinsiyet ve antikardiyolipin IgG titreleri yüksek olan hastalarda aspirinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir^{42,43}. Tromboz geçirmiş hastalarda oral anti koagulasyon dozu ve süresi tartışmalıdır. Rekürren tromboz geçirmiş hastalarda ömür boyu antikoagulan tedavi önerilmektedir⁴⁴. Antikoagulasyonun dozu ile ilgili çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. INR oranı ile antifosfolipid sendromdaki tromboz riskinin iyi korele olmadığını, bu hastalarda sadece INR takibinin tromboz açısından yeterli güvenliği sağlayamadığını bildiren çalışmalar vardır⁴⁵. Yapılan bazı çalışmalarda INR düzeyi 3 veya 3.5 üzeri olan hastalarda tromboz riski INR'nin 2 ile 3 arası olduğu hastalara göre daha düşük saptanmıştır^{4,46}. Ancak daha düşük INR düzey-

lerinde (INR 2-3 arası) de etkin koruma sağlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{20,47}. Bununla birlikte hastaların INR düzeylerinin 3'ün üzeri veya 2-3 arasında olması arasında tromboz riskleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken INR'nin 3'ün üzerinde olduğu hastalarda kanama insidansının yükseldiği de bildirilmektedir²⁰.

APS hastaları ile ilgili dökümanite edilen bilgiler genellikle az sayıda vakalar şeklinde olup profilaksis aspirin, heparin, warfarin, klopidogrel, kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin, hidrosiklorokin ve immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Aspirin allerjisi olmayan her hastaya profilaktik olarak aspirin eklenmesi önerilmektedir. Antifosfolipid sendromun tromboz profilaksisinde kortikosteroidlerin ve immün supressif ajanların yerinin olmadığı ve ilaçların ancak atak tedavisinde kullanılması gerektiği de vurgulanmıştır^{48,49}. Bu konudaki ortak görüş, her hastanın kendi risk faktörlerine göre değerlendirilerek hem profilaksi hem de operasyon için gerekli olan antikoagulasyon düzeyinin saptanması yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Levine JS, Ware Branch D, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
2. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342:341-44.
3. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med*.2001Nov12;161:2433-39.
4. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995;332:993-97.
5. Shapiro SS, Thiagarajan P. Lupus anticoagulants. *Prog Hemost Thromb* 1982; 6: 263-85.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
7. Cinemre H, Yıldız Ö. Antifosfolipid Antikor Sendromu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 2: 39-47.
8. De Groot PG, Derksen RHM. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vesels*.1195; 1:22.
9. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*

- 1989 Nov;68:366-74.
10. Brey RL, Hart RG, Sherma DG, Tegeler CH: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40:1190-96.
 11. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, Vilardell M, Hughes GRV. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multi-center Study of 114 patients. *Am J Med.* 1994 Jan;96:3-9.
 12. Selam B, Topçuoğlu A. Antifosfolipid Sendromu. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5:17-21.
 13. Sakakibara N, Kawasuji M, Matsumoto Y, Take-mura H, Watanabe Y. Coronary artery bypass grafting in a patient with antiphospholipid syndrome. *Ann Thorac Surg* 1996;61:739-40.
 14. Granel B, Garcia E, Serratrice J, et al. Asymptomatic Intracardiac Thrombi and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Cardiology* 1999;92:65-67.
 15. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med.* 1992 Feb 15;116:293-98.
 16. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, et al: Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: An association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 1:113-16.
 17. Falode O, Hunt I, Chambers J, Blauth C. Large tricuspid mass in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2006 Oct;82:1538.
 18. Tanaka K, Takao M, Yada I, Yuasa H, Kusagava M, Deguchi K. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:181-88.
 19. Ciocca RG, Choi J, Gramh AM: Antiphospholipid antibodies lead to increased risk of cardiovascular surgery. *Am J Surg* 1995;170:198-200.
 20. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and rethrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2005 Apr;93:694-99.
 21. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353:1348-52.
 22. Dornan RI. Acute postoperative biventricular failure associated with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *Br J Anaesth.* 2004 May;92:748-54.
 23. Menon G, Allt-Graham J. Anaesthetic implications of the anticardiolipin antibody syndrome. *Br J Anaesth* 1993; 70: 587-90.
 24. Asherson RA, Chan JK, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985 Dec;44:823-25.
 25. Bick RL, Arun B, Frenkel EP. Antiphospholipid-thrombosis syndrome. *Haemostasis. Haemostasis.* 1999;29:100-10.
 26. Asherson RA, Cervera R, Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998 May;77:195-207.
 27. Yamamoto T, Ito M, Nagata S, Suzuki H, Togawa A, Nagase M, Hishida A. Catastrophic exacerbation of antiphospholipid syndrome after lung adenocarcinoma biopsy. *J Rheumatol* 2000 Aug;27:2035-37.
 28. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of literature. *Lupus* 1999;8:560-64.
 29. Bordin G, Boldorini R, Meroni PL. The two hit hypothesis in the antiphospholipid syndrome: acute ischaemic heart involvement after valvular replacement despite anticoagulation in a patient with secondary APS. *Lupus.* 2003;12:851-53.
 30. Oldham HN, Roe CR, Young WG, Dixon SH. Intraoperative detection of myocardial damage during coronary artery surgery by plasma creatinine phosphokinase isoenzyme analysis. *Surgery* 1973; 74: 917-25.
 31. Bombeli T, Karsan A, Tast JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become pro-coagulant. *Blood* 1997; 89: 2429-42.
 32. Hogan WJ, McBane RD, Santrach PJ, Plumhoff EA, Oliver WC Jr, Schaff HV, Rodeheffer RJ, Edwards WD, Duffy J, Nichols WL. Antiphospholipid syndrome and perioperative hemostatic management of cardiac valvular surgery. *Mayo Clin Proc* 2000 ;75:971-76.
 33. Sheikh F, Lechowicz A, Selut R, Rauch A, Dunn

- H. Recognition and management of patients with antiphospholipid antibody syndrome undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 764- 66.
34. Ducart AR, Collard EL, Osselaer JC, Broka SM, Eucher PM, Joucken KL. Management of anticoagulation during cardiopulmonary bypass in a patient with a circulating lupus anticoagulant. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:878-79.
 35. Massoudy P, Cetin SM, Thielmann M, Kienbaum P, Piotrowski JA, Marggraf G, Specker C, Jakob H. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery-an underestimated coagulation disorder? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 ;28:133-37.
 36. Nakayama M, Kumon K, Yahagi N, Haruna M, Watanabe Y, Hayashi H. Antiphospholipid antibody syndrome in a case with redo coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 1998;28:423-26.
 37. Brown JH, Doherty CC, Allen DC, Morton P. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1988 ; 28;296:1505.
 38. Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991; 84: 920-23.
 39. Murphy JJ, Leach IA. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J* 1989; 62: 61-64.
 40. Horimoto S, Horimoto H, Sawada Y, Kondo K. Off-pump coronary artery bypass in a patient with the Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Cardiovascular Surgery*; 2005; 46, 1; 81-83.
 41. Casati V, Gerli C, Franco A, Della Vale P, Benussi S, D'angelo A et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001;95:1103-109.
 42. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischaemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1102.
 43. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after foetal loss in antiphospholipid syndrome effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-67.
 44. Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-15.
 45. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001; 115: 672-78.
 46. Ruiz-Irastorza Guillermo, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalised ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-69.
 47. Schulman S, Svenungsson E, Grandqvist S and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence in thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 332-38.
 48. Meroni PL, Moia M, Derksen RHW, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504-507.
 49. Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003; 12: 499-503.

