



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOPLUMDA ANTİKARDİYOLİPİN VE
ANTİ-BETA2 GLİKOPROTEİN-I ANTİKOR SIKLIĞI VE
BAZI TROMBOJENİK RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Ünsal AYDIN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kamuran KONCA

MERSİN – 2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOPLUMDA ANTİKARDİYOLİPİN VE
ANTİ-BETA2 GLİKOPROTEİN-I ANTİKOR SIKLIĞI VE
BAZI TROMBOJENİK RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Ünsal AYDIN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof Dr. Kamuran KONCA

Bu tez, BAP-TF DTB (ÜA) 2010-1 TU protokol no'lu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.

MERSİN - 2010

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında; çalıőma sűresince ve yazım aőamasında yapıcı ve bilimsel eleőtirilerini esirgemeyen tez danıőmanım olan Sayın Prof. Dr. Kamuran KONCA'ya, araőtırma gűrevlilięim sűresince tűm sorunlarımıza anlayıőla yaklaőan, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan SEZGİN'e, Sayın Prof. Dr. Esen AKBAY'a, Sayın Doç. Dr. Ahmet Alper KIYKIM'a, Sayın Doç. Dr. Engin ALTINTAŐ'a, Sayın Doç. Dr. E. Naci TİFTİK'e, Sayın Doç. Dr. Kerem SEZER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fehmi ATEŐ'e sonsuz teőekkűrlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında laboratuvar sűrecini bizzat yűneten ve yűnlendiren Sayın Doç. Dr. Nuran Delialioęlu'na, rotasyonlarım sırasında eęitimime katkılarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet İLVAN' a, Sayın Prof. Dr. Bahar Ulubaő'a, Sayın Prof. Dr. Ali KAYA' ya, Sayın Prof. Dr. Gűkhan CİN' e, Sayın Prof. Dr. Uęur ATİK' e teőekkűrű borç bilirim.

Hayatımın her anında bitmeyen destekleri ve verdikleri cesaretleriyle varlıklarını hep yanımda hissettiğim aileme teőekkűr ederim.

Hayatımın bir dűnemini paylaőtıęım, asistanlık yıllarımın iyi ve kűtű anlarında yanımda olan tűm dostlarıma ve benimle aynı yolda yűrűyen hekim arkadaşlarıma teőekkűr ederim.

Dr. űnsal AYDIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	
Fosfolipidler	8
Antifosfolipid Antikorların Yapısı ve Ölçüm Yöntemleri	9
Antifosfolipid Antikorların Klinik Önemi	11
Antifosfolipid Antikor Sendromu	11
Sağlıklı Kişilerde Antifosfolipid Antikorlar	14
Otoimmün ve Romatolojik Hastalıklar	16
Enfeksiyonlar	16
İlaçlar	16
Neoplazm	16
Koagulasyon Sistemi	17
Tromboz	20
Antifosfolipid Antikorlarla Tromboz İlişkisi	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	44
ŞEKİLLER DİZİNİ	45
TABLolar DİZİNİ	46

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Mersin merkez ilçesinde yaşayan toplulukta antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG ve anti-beta2 glikoprotein-I IgG antikorlarının sıklığını araştırmak; ve bunların bazı sık karşılaşılan trombojenik risk faktörleri ile ilişkili olup olmadığını anlamaktır.

Yaş ortalaması 37.5 olan 511 denek çalışma kapsamına alındı. Kişisel bilgiler sorgulama formları kullanılarak araştırıldı; lipidler otoanalizör ile ölçüldü; antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG, anti-beta2 glikoprotein-I IgG, antinükleer antikor tayinleri ELISA ile yapıldı ve sonuçlar kalitatif olarak belirlendi. Veriler parametrik veya nonparametrik olarak sınıflandırılıp istatistiksel analiz yapıldı.

Beşyüzonbir deneğin 28'inde (%5.5) antikardiyolipin IgM antikorları, 17'sinde (%3.3) antikardiyolipin IgG antikorları ve 29'unda (%5.7) anti-beta2 glikoprotein-I IgG antikorları vardı. Antikardiyolipin IgG ve anti-beta2 glikoprotein-I IgG antikorları arasında yakın korelasyon vardı. Antikardiyolipin IgM antikor bulunan deneklerin ortalama yaş ve kolesterol düzeyleri bu antikor bulunmayanlardan önemli ölçüde yüksekti; benzer şekilde, antikardiyolipin IgG pozitif deneklerin düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri, antikardiyolipin IgG negatif olanlarınkinden önemli ölçüde yüksekti. Ailesinde tromboz öyküsü olan deneklerde antikardiyolipin IgG antikor oranı olmayanlarınkinden önemli ölçüde yüksekti. Denekler kan basınçlarına göre gruplandırılırsa, hipertansif grubun antikardiyolipin IgM antikor oranı normotensif olanlarınkinden önemli ölçüde yüksek olacaktı.

Sonuç olarak, bu araştırma Türk toplumunda antikardiyolipin ve anti-beta2 glikoprotein-I antikorlarının prevalansını belirlemek için yapılan ilk kapsamlı çalışmaydı; bulgularımız farklı etnik topluluklarda yapılmış olan çalışmalarınkiyle uyumlu idi. Bu antikorların trombotik hastalıklardaki potansiyel rolü düşünüldüğünde, trombojenik risk faktörleri konusundaki koruyucu önlemler ve eğitici sosyal programlar antifosfolipid antikorlara bağlı trombotik felaketlerin sıklığını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Anti-beta2 glikoprotein-I, Antikardiyolipin antikor, Trombojenik risk faktörler

ABSTRACT

Frequencies of anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein-I antibodies in community and their relation with some thrombogenic risk factors

The aim of this study was to investigate the frequencies of anticardiolipin IgM, anticardiolipin IgG and anti-beta2 glycoprotein-I Ig G antibodies among a population living in the central district of Mersin Province; to see whether they would have related to some commonly encountered thrombogenic risk factors.

Five hundred and eleven subjects, with a mean age of 37.5 years, were included in the study. Individual data were investigated by using questionnaires; lipids were measured with an autoanalyzer; anticardiolipin IgM and IgG, anti-beta2 glycoprotein-I IgG, antinuclear antibody determinations were made with ELISA and the results were expressed qualitatively. Data were categorized as parametric or nonparametric and statistical analyses were performed.

Of the 511 subjects, 28 (5.5%) had anticardiolipin IgM antibodies, 17 (3.3%) had anticardiolipin IgG antibodies and 29 (5.7%) had anti-beta2 glycoprotein-I IgG antibodies. There was a close correlation between anticardiolipin IgG and anti-beta2 glycoprotein-I IgG antibodies. Mean age and total cholesterol levels of subjects with anticardiolipin IgM antibodies were significantly higher than those of subjects without these antibodies; Likewise, LDL levels of anticardiolipin IgG positive subjects were significantly higher than those of anticardiolipin IgG negative subjects. Anticardiolipin IgG antibody rate of the subjects with a family history of thrombosis were significantly higher than that of the subjects without it. Considering blood pressures, anticardiolipin IgM antibody rate of hypertensive cohort would have been significantly higher than that of normotensive one.

In conclusion, this was the first extended study to define the prevalences of anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein-I antibodies among Turkish community; our results were in concordance with those of other studies that had done in different ethnical populations. Considering the potential role of these antibodies in thrombotic catastrophies, preventive measures and informative social programs about thrombogenic risk factors may decrease the rate of thrombotic disasters due to antiphospholipid antibodies.

Key words: Anti-beta2 glycoprotein-I antibodies, Anticardiolipin antibodies, Thrombogenic risk factors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Antifosfolipid antikorlarla ilgili çalışmalar geçmişten günümüze önemli gelişmeler gösterdi. 1906'da Wasserman ve arkadaşları konjenital sifilizli fetüslerin karaciğer ekstrelerini kullanarak Wasserman reaksiyonu olarak adlandırılan sifiliz tarama testini geliştirdi¹. 1952 yılında Conley ve Hartman sifiliz testi yalancı pozitif olan Sistemik Lupus Eritematozus'lu iki hastanın plazmasında invitro olarak pıhtılaşma testlerini uzatan bir madde olduğunu buldular. 1972'de D. Feinstein ve S.Rapport bu maddeye lupus antikoagulanı adını verdi². 1983'de Graham Hughes ve arkadaşları lupus antikoagulanın tekrarlayan düşükler, tromboz ve serebral hastalıklar ile ilişkisi olduğunu bildirdiler³. 1983 yılında Harris ve Gharavi solid faz Radyoimmünassay ile antikardiyolipin antikorlarını tanımladılar, ardından antikardiyolipin antikorunun ölçümü için ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemini kullandılar⁴. 1990'da iki bağımsız grup, Avustralya'dan McNeil ve arkadaşları, Hollanda'dan Galli ve arkadaşları antifosfolipid antikorlarını saf olarak elde ettiler, bunların direkt olarak kardiyolipine bağlanmadığını, kardiyolipine bağlanabilmesi için beta2 glikoprotein-I adlı bir kofaktörün gerektiğini buldular. 1992 yılında Asherson katastrofik antifosfolipid sendromunu tanımladı⁵.

Antifosfolipid antikorları, başta Sistemik Lupus Eritematozus olmak üzere kollajen vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar (Sifiliz, Hepatit C Virüsü, tüberküloz, parvovirüs B19, sitomegalovirüs), maligniteler (özellikle lenfoma), hemodiyaliz ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak meydana gelen heterojen bir antikor grubudur. Antifosfolipid antikorların antikoagulan ve prokoagulan sistemlerle etkileştiği kabul edilmektedir⁶. Derin ven trombozu olan hastaların yaklaşık % 5-21'inde antifosfolipid antikorları pozitif bulunmuştur⁷.

Çalışmamızda Mersin/Merkez yöresinde yaşayan insanlar arasında Antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG ve anti-beta2 glikoprotein-I IgG antikorlarının görülme sıklığını ve bu antikorların bazı trombojenik risk faktörleriyle ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Fosfolipidler

Fosfolipid yapısının temelini gliserol halkası teşkil eder. Bu yapıya 1. ve 2. karbonla esterleşmiş iki adet yağ asidi zinciri ile 3.karbonda bir alkol grubu içeren fosfodiester bağı bağlanmıştır. En basit yapıya sahip fosfatidik asitin daha kompleks şekli fosfatidil bileşikleri olup içerdiği alkol grubuna (kolin, etanolamin, serin, inozitol ve gliserol) göre, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilinositol, fosfatidilgliserol, kardiyolipin (difosfatidilgliserol) olarak isimlendirilirler¹.

Fosfolipidlerin elektrik yükleri farklıdır. Fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolaminin nötral pH'da elektrik yükü nötrdür. Fosfatidilserin, fosfatidilgliserol, fosfatidik asit, fosfatidilinositol ve kardiyolipin anyoniktir. Fosfolipidler fizyolojik özellik olarak miceller, lamelli ve hegzagonal yapıda bulunurlar⁸.

Fosfolipidlerin yapısal farklılıkları molekül özelliğine, alkol grubuna, yağ asitlerinin doymamışlık derecelerine ve uzunluğuna, çevresel faktörlere (hidrasyon, ısı, pH, iyonik yük, divalen katyonların ve diğer lipid ve proteinlerin varlığı gibi) bağlıdır⁹.

Fosfolipidler hücre membranında iki katman halinde bulunurlar. Hücrelerdeki plazma membranlarının iç ve dış katmanlarında fosfolipid sınıflarının dağılımı asimimetrikdir. Plazma membranında fosfolipidlerin %50-60'ı sfingomyelin ve fosfatidilkolin, %20-30'u fosfatidiletanolamin, %10-15'i fosfatidilserin ve %5'den azı da fosfatidilinositolden oluşur¹. Dış katmanda, küçük miktarlarda fosfatidiletanolamin ile birlikte kolin içeren sfingomyelin ve fosfatidilkolin gibi fosfolipidler yer alırken, içteki sitosolik katmanda ise az miktarda sfingomyelin ve fosfatidilkolin ile daha çok miktarda fosfatidilserin ve fosfatidilinositol bulunur. Bu nedenle normalde anyonik fosfolipidler hücre membranının dış yüzeyinde bulunmazlar¹⁰. Kardiyolipin çeşitli kaynaklardan yüksek derecede saf olarak izole edilebilen bir fosfolipiddir. Yapısında gliserole bağlı durumda iki diester fosfat vardır. Molekülün gliserol kısmı antikor bağlanması için gerekmektedir¹¹. Molekülün uzun zincirli yağ asitleri, kardiyolipin kaynağına bağlı olarak değişebilir. Yağ asitlerinin uzun zincirindeki küçük farklılıklar antijenik özelliği belirler¹². Kardiyolipin memelilerde en fazla kardiyak dokuda bulunur ve mitokondrial membranlarda sentezlenir¹.

Antifosfolipid Antikorlar

Genel olarak antifosfolipid antikorlar direk olarak anyonik fosfolipidlere bağlı olan plazma proteinlerine karşı oluşur. Bugüne kadar tanımlanan antifosfolipid antikorları; lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikor (AKA), anti-beta2 glikoprotein-I (anti- β 2-GP-I) antikorları, antiprotrombin antikoru, antiannexin V antikoru, antifosfatidilserin antikoru, antifosfatidil inositol antikorunu içermektedir⁷.

Antikardiyolipin antikorlar genellikle kardiyolipine karşı gelişmekle birlikte, fosfatidilserin, fosfatidil inositol, fosfatidil gliserol, beta-2 glikoprotein-I, protrombin veya annexin V gibi antijenlere karşı da reaksiyon gösterebilir. Antikardiyolipin antikorlarının IgG, IgA ve IgM olmak üzere 3 izotipi bulunmaktadır. Sammaritano ve arkadaşları antikardiyolipin antikorların IgG izotipinin diğer izotiplere göre daha yüksek tromboz riski ile ilişkili olduğunu bildirmiřtir¹³. Antifosfolipid sendromunda (AFS) antikardiyolipin antikorlarının her üç izotipi de pozitif bulunabilir. Antifosfolipid antikorların her üç izotipi de ELİSA yöntemiyle tayin edilir¹⁴.

Derin ven trombozu (DVT) insidansı AKA düzeyiyle korelasyon gösterir. Harris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DVT'si olan hastaların % 44'ünde yüksek titrede AKA pozitifliği, %29'unda düşük titrede AKA pozitifliği gözlenmiřtir¹⁵.

Antifosfolipid Sendromu (AFS) olan hastalar arasında trombotik olay rekürrens oranı değişkenlik gösterir. Bir çalışmada multivaryant analizlerde sadece AKA düzeyinin 40 GPL üzerinde olmasının trombotik olaylarda bağımsız belirleyici olduğu bildirilmiřtir¹⁶.

Lupus antikoagulanı, plazma proteinleriyle (Beta2 glikoprotein-I, protrombin ve annexin V ile ilişkili olduğu bildirilmişse de buna katkıda bulunan bütün antikorlar belirlenebilmiş değildir.) anyonik fosfolipidlere karşı oluşan antikorların pıhtılaşma ölçümlerinde oluşturduğu fonksiyonel değişikliklere verilen isimdir. Lupus antikoagulan tanımı yanlış adlandırılmıştır. Lupus antikoagulan varlığı genellikle tromboza meyil ile ilişkilidir. AKA ve anti- β 2-GP-I lupus antikoagulan aktivitesine sahip olabilir. Amerika Romatoloji Koleji (American College of Romatology) kriterlerine göre tanısı konmuş Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarının % 50 'sinde lupus antikoagulan pozitifliği gözlenir¹⁷.

Lupus antikoagulanı tanımı ve ölçümünde değişik pıhtılaşma testleri olan aktive parsiyel tromboplastin zamanı, dilute Russel viper venom zamanı (dRVTT), kaolin pıhtılaşma zamanı gibi testler kullanılmaktadır. Pıhtılaşma testlerindeki uzama hastanın plazması normal trombositlerden fakir plazma ile 1:1 oranında dilüe edilmesi durumunda düzelmez. Lupus antikoagulan aktivitesi olan hastaların sadece yarısında aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzaması görülür. Lupus antikoagulan saptanması için iki veya daha fazla testin birlikte kullanılması gerekir. En yaygın kullanılan ölçüm yöntemi dRVTT ve dilüe aktive PTT testlerinin birlikte kullanılması şeklindedir^{18,19}.

Galli ve arkadaşları lupus antikoagulan test pozitifliği olan veya orta/yüksek titrede AKA pozitifliği olan kişilerde venöz ve arteriyel tromboz/tromboemboli riskinde artış (OR: 1.6) olduğunu buldu²⁰.

β 2-GP-I (apolipoprotein H) doğal olarak koagülasyon ve platelet agregasyonu inhibitörü olarak oluşur. β 2-GP-I, fosfatidilserin ve fosfatidilinositol gibi negatif yüklü fosfolipidlere bağlanır, birlikte pıhtılaşma kaskadını ve protrombinden trombine dönüşümü aktive eder¹⁴.

Anti- β 2-GP-I primer ve sekonder AFS'de yüksek oranda bulunur. Anti- β 2-GP-I antikoru genellikle diğer antifosfolipid antikoruyla birlikte olsa da, yaklaşık %11 oranında tek başına pozitiflik saptanabilir. Anti- β 2-GP-I antikorusunun antifosfolipid sendromunun klinik bulgularının patogenezinde merkezi rol aldığına inanılmaktadır. Anti- β 2-GP-I ölçümü ELİSA ile yapılmaktadır. Anti- β 2-GP-I antikor tayininde standardizasyon problemleri tam çözümlenebilmiş değildir. Anti- β 2-GP-I testinin AFS tanısında AKA testlerinden daha özgül olduğu düşünülmektedir ve bu test yeniden yapılandırılan AFS sınıflandırma kriterlerinde de yer almıştır^{14,21}.

Klinik kullanım için standardize edilmemiş olmakla birlikte Protrombin, annexin V, fosfatidilserin, fosfatidilinositol, fosfatidil etonolamine karşı antikoru ölçülebilir. Bu testler arasında en geniş literatür antiprotrombin antikoru ile ilgilidir¹⁴.

Antiprotrombin antikorusunun pıhtılaşma bozukluğu ve kanama ile ilişkisi tanımlanmıştır. Antifosfolipid sendromu olan kişilerde eğer kanamaya eğilim belirginse protrombin antikor varlığından şüphelenilmesi gerekir. AFS olan hastaların %50'sinde, SLE'li hastaların %34'ünde, Sneddon sendromu (livedo

retikularis, inme veya geçici iskemik atak) olan hastaların %57'sinde antiprotrombin antikor pozitifliği gözlenmiştir¹⁴.

Yalancı pozitif testler: Geçici AKA pozitifliği genellikle düşük titrede saptanır. Sağlıklı kan donörleri üzerinde yapılan çalışmalarda ilk taramada %10'a varan AKA pozitiflik oranı, aynı kişilerde daha sonraki testlerde %1.5'a kadar düşmektedir¹⁸.

Yalancı negatif testler: Bazı hastalarda klinik özellikler AFS ile uyumlu olmasına rağmen, tromboz sırasında AKA, anti-β2-GP-I antikorları, lupus antikoagulan test pozitifliği gözlenmeyebilir. Başlangıç antifosfolipid antikor testleri negatif saptanması durumunda kazanılmış ve kalıtsal koagülasyon bozuklukları ile ilgili testler gözden geçirildikten sonra, sensitivite ve spesifitesi düşük olmakla birlikte diğer antifosfolipid antikorların (antifosfatidilserin, antifosfatidilinositol ve antiprotrombine karşı olan antikor) istenmesi uygun olduğu bildirilmiştir²¹.

Antifosfolipid Antikorların Klinik Önemi

Antifosfolipid Antikor Sendromu

AFS arteriyel/venöz tromboz eğilimi oluşturan, tekrarlayan düşükler ve antifosfolipid antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Sendromun patogenezi tam olarak açıklanamamakla beraber, klinik tablodan negatif yüklü fosfolipidler ve fosfolipid-protein komplekslerine karşı oluşmuş olan antifosfolipid antikorlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir¹⁴.

AFS patogenezinde antifosfolipid antikorlarının koagülasyon sistemi üzerindeki etkileri önemlidir. Prokoagulan etkili antikorlar; protein C, annexin V, trombosit, serum proteazları, toll like reseptörleri üzerinden ve fibrinolizi azaltarak etki gösterir. Vasküler trombozdaki artışa ek olarak, antifosfolipid antikorları vasküler tonusu artırır, böylece ateroskleroza arttırmaktadır^{14,22}.

Antifosfolipid antikor gelişimi için en yaygın kabul edilen açıklama enfeksiyöz ajanlara maruz kalma sonucu oluşmasıyla ilgilidir. Romatizmal hastalıklarda (SLE gibi) antikor gelişimi için kesin mekanizma bilinmemektedir¹⁴.

AFS patogenezinde güncel düşünce, antifosfolipid antikorlarının başlangıçta gelişmesi, sonrasında 'ikinci vuruş' olarak adlandırılan nedenlere (sigara içmek, uzun süreli immobilizasyon, gebelik, postpartum periyod, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, malignite, nefrotik sendrom,

hipertansiyon ve hiperlipidemi) bağı olarak antifosfolipid sendromu oluşmaktadır²³.

Fare modellerinde bu sendromun tamamen noninflamatuvar, trombotik bir hastalık olduğu ve AFS gebelik komplikasyonlarında kompleman aktivasyonunun kritik rol aldığı gözlemlendi. Aynı fare modelinde antifosfolipide bağı fetal kayıpların heparin tedavisiyle önlenebileceği gösterildi¹⁴.

Farelere insan veya fare antikardiyolipin antikoru infüze edildiğinde veya monoklonal insan antikardiyolipin antikor ile immünize edildiğinde PTT uzar ve farelerde düşük oranında artışa yol açar¹⁴.

Hayvan modellerinde, antifosfolipid antikoru direk beta2-glikoprotein-1'den oluşan heksapeptid antijene karşı oluşur ve bakteriyel proteinlerin içerdiği bazı motiflere (moleküler mimicry) karşı reaksiyon gösterebilir. Heksapeptidlere karşı purifiye antikoru pasif transferinin düşük platelet sayısı, fetal kayıp ve aPTT uzaması ile ilişkisi olduğu bulunmuştur^{14,24}.

İnsanlardaki klinik çalışmaların, hayvan modelleri ve invitro modellerle tutarlı olduğu, kompleman aktivasyonunun ve β 2-GP-1'e karşı antikoru patogeneizde önemli olduğu gözlemlendi. Primer AFS olan hastalarda CH50, C3, C4 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu gözlenirken, kompleman aktivasyon fragmanlarının (C3a, C4a gibi) artışı izlendi^{14,25}.

Antifosfolipid sendromu olan 47 gebe ve 23 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada plasenta üzerinde immünohistokimyasal analiz yapıldı. Antifosfolipid sendromlu hastalarda, plasentada trofoblast sitoplazması, trofoblast hücrelerinde, bazal membranda, ekstra villöz trofoblast içerisinde kompleman birikmesinde artış bulundu¹⁴.

Yapılan çalışmalarda insanlardaki hastalıkta β 2-GP-1 domaininin (domain I) rol oynadığı gösterildi¹⁴.

Tromboembolik fenomenin görüldüğü AFS hastalarında monositlerden potansiyel olarak prokoagulan protein eksprese edilmektedir. Annexin I ve II, protein disülfid izomeraz, Nedd8 (Neural precursor cell-expressed developmentally down-regulated gene 8), RhoA (Ras homolog A) ve ısı şok protein-60 prokoagulan protein yüzeyinde bulundu¹⁴. Antifosfolipid antikoru endotelial hücrelerden doku faktörü ekspresyonuna yol açtığı bulundu^{26,27}.

Hasarlı, aktif, apoptotik hücrelerden salınan hücre yüzey membran fragmanları salınımı mikropartikülleri oluşturmaktadır. AFS olan hastaların;

trombotik olay olmadan antikardiyolipin antikor pozitifliği olan ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında endotelial hücrelerden salınan plazma mikropartikül konsantrasyonunda artış olduğu gözlendi¹⁴.

Kanadalı, Alman, İtalyan ve Meksikalı hastalarda antifosfolipid antikorları ile HLA-DR7 arasında kuvvetli ilişki bulunurken, Amerikan ve İspanyol hastalarda HLA-DQ7 ile ilişki bulundu¹⁴.

Beta-2 glikoprotein-I geninde kesin polimorfizmler ve antijenik partiküllerin tanımlanmasında rolü olan ve klas II HLA genomik bölgesinde bulunan HLA-DMA ve HLA-DMB genleri varlığında antifosfolipid antikor riskinde artış olmaktadır¹⁴.

AFS'de venöz tromboz arteriyel trombozdan daha yaygın görülür. En yaygın derin ven trombozu baldır bölgesinde gözlenir, fakat renal ven, hepatik, aksiler, subklavyan, retinal ven, serebral sinüs, vena kava'da da tromboz gözlenebilmektedir. En yaygın görülen arteriyel tromboz serebral damarlarda görülür. Fakat koroner, renal, mezenterik arter, arteriyel bypass greft oklüzyonlarında da tromboz bildirilmiştir⁷.

AFS ile iskemik inme arasında kuvvetli bağlantı gözlenmiştir⁷.

Yapılan bir çalışmada 45 yaş altında inme geçiren hastaların etyolojisi belli olmayanlarda AKA pozitifliği % 25 saptandı. Başka bir çalışmada 50 yaş altında iskemik inme geçiren hastalarda AKA % 20 saptandı⁷.

Bir araştırmada 2000 sağlıklı erkek alınmış, antifosfolipid antikor pozitifliği olanlarda 15 yıllık takip sonucunda inme relatif riski 2.2 olarak saptanırken, serebrovasküler olayların özellikle anti-β2-GP-I IgG ve AKA IgG pozitif olanlarda gözlenmiştir⁷.

AFS olan hastalarda trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülür. AFS'de trombositopeni varlığı trombotik komplikasyonları önlemez⁷.

Antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastalarda valvüler kalınlaşma, mitral kapak nodülleri, nonbakteriyel vejetasyon gibi kardiyak komplikasyonlar sık gözlenir²⁸.

Splinter hemoraji, livedo retikularis, deri nekrozu, tromboflebit, dijital gangren, deri ülserasyonları, vaskülit benzeri lezyonlar (psödoaskulit nodül, makül), livedoid vaskülopati antifosfolipid antikorlarıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir²⁹.

AFS hastalarında renal tromboz nadir olarak görülmüş. Glomerül kapillerleri, her boyutta renal arter ve venler etkilenebilir⁷.

Katastrofik AFS; antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda multipl kan damarı oklüzyonlarına bağlı multiorgan yetmezlik gelişmesidir. Katastrofik AFS hastalarında fibrin yıkım ürünlerinde artış, fibrinojende azalma, D-Dimer artışı gözlenebilir. Katastrofik AFS'de antikoagulan ve immünsupresif tedavi verilmezse mortalite hızı yaklaşık %50 oranında gözlenir⁷.

AFS'de tromboz tedavisi başlangıçta diğer trombotik hastalıklardaki tedavilerden farklılık göstermez. AFS hastalarında akut trombotik olaylarda birinci tedavi heparindir. Antifosfolipid sendromuna bağlı trombotik olaylarda düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir (Grade 1B). Kronik tedavide diğer trombotik hastalıklarda olduğu gibi heparin tedavisinden warfarin tedavisine geçilmesi önerilir. Hastalarda INR değerinin 2-3 arasında tutulması önerilmektedir (Grade 1A)³⁰.

Trombotik atak geçiren AFS hastalarına ömür boyu antikoagulasyon tedavi önerilmektedir (Grade 1B)³⁰.

AFS olan gebe hastalarda warfarin kontrendike olması nedeniyle heparin kritik rol oynar³⁰.

Antifosfolipid antikoru pozitifliği olan asemptomatik hastalarda AFS'na nitelenen semptom yokluğunda aspirin veya proflaksi önerilmemektedir (grade 2B). SLE ve antifosfolipid antikoru olan kişilere antifosfolipid sendromu kliniği yokluğunda, düşük doz aspirin ve hidrosiklorokin kombinasyonu önerilebilir (grade 2C)³⁰.

2006 yılında 11. Uluslararası Antifosfolipid Sempozyumunda Antifosfolipid Antikor Sendromu kriterleri yeniden düzenlendi³¹. (tablo 1)

Sağlıklı Kişiler

Antifosfolipid antikorların sağlıklı insanlardaki prevalansı yaklaşık %5'dir. Birçok vakada antifosfolipid antikorlar tekrarlayan testlerde gözlenmemiştir¹.

Tablo 1: Antifosfolipid Sendromu tanı kriterleri (Sapporo kriterleri 2006)

Klinik Kriterleri: Bir veya birden fazla venöz, arteriyel veya küçük damar trombozu ve/veya gebelik morbiditesi olması.

1) Tromboz:

Histolojik veya görüntüleme yöntemiyle herhangi bir doku veya organda tromboz delilleri saptanması.

2) Gebelik Morbiditesi:

a) Başka türlü adlandırılmayan morfolojik olarak normal fetüs olan 10 hafta ve üzeri gebelikte fetüs ölümleri olması.

b) 34 haftalık gebelik haftasından önce eklampsi, preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle bir veya birden fazla prematüre doğumun olması.

c) Maternal veya paternal kromozom anormallikleri veya maternal anatomik veya hormonal hastalığa bağlı olduğu açıklanamayan üç veya daha fazla 10 haftanın altında gebelikte embriyo kayıpları olması.

Labaratuvar Kriterleri: Antifosfolipid antikor varlığının en az 12 haftalık aralıkla 2 veya daha fazla pozitiflik saptanması ve klinik bulgulardan sonra 5 yıldan fazla süre geçmemesi gerekmektedir.

1) AKA IgG ve/veya IgM titrelerinin orta derecede veya yüksek titrede saptanması (labaratuvar testlerinde 40 ünite GPL veya MPL üzerinde veya 99 persentil üzerinde saptanması).

2) Önerilen prosedürlerle labaratuvar testlerinde antibeta-2 glikoprotein-I IgG veya IgM izotiplerinin 99. persentil üzerinde saptanması.

3) Önerilen prosedürlerle (DRVVT ve APTT veya diğer testlerin kombinasyonu) lupus antikoagulan aktivitesinin saptanması.

Uluslararası konsensus kriterlerine göre antifosfolipid sendromu tanısı için en az bir klinik kriter ve en az bir labaratuvar kriterin varlığı gerekir.

Otoimmün ve Romatolojik Hastalıklar

Antifosfolipid antikor ile ilişkili en önemli romatolojik hastalık SLE'dir. SLE hastalarının %31'inde lupus antikoagulanı, %23-47'sinde AKA, %20'sinde anti-β2-GP-I pozitifliği saptanmıştır. Lupus antikoagulanı pozitif hastaların ise %50'sinde SLE saptanmıştır. Lupus antikoagulanı ve AKA saptanan hastalarda değişik otoimmün ve romatolojik hastalıklarda (skleroderma, psöriatik artrit) bulunabilir. Klinik olaylarla ilişkili antifosfolipid antikor sendromu yokluğunda antikor pozitifliğinin önemi bilinmemektedir^{14,32}.

Enfeksiyon

Antifosfolipid antikorları enfeksiyonu olan hastalarda da gözlenebilir. Enfeksiyona sekonder antikorlar AKA IgM şeklinde görülür, nadiren trombotik olaylarla sonuçlanır. Enfeksiyon sonrası gelişen antikorlarda genellikle anti-β2-GP-I aktivitesi gözlenmez¹⁴.

Bakteriyel Enfeksiyonlar: Bakteriyel septisemi, leptospirozis, sifiliz, Lyme hastalığı, tüberküloz, lepra, infektif endokardit, poststreptokokkal romatizmal ateş, klebsiella enfeksiyonlarında antifosfolipid antikor pozitifliği saptanabilir¹⁴.

Viral Enfeksiyonlar: Hepatit A, B ve C virüsleri, kabakulak virüsü, HIV, HTLV-1, CMV, VZV, EBV, Adenovirüs, parvovirüs, rubella enfeksiyonları sonrası antifosfolipid antikorları gelişebilir. Birkaç eski çalışmada HCV enfeksiyonu ile antifosfolipid antikorları arasında ilişki saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HCV ile antifosfolipid antikor arasında ilişki görülmedi¹⁴.

Parazitik Enfeksiyonlar: Malarya, pnömosistis jirovecii, visseral leishmaniasis enfeksiyonları sonrası antifosfolipid antikorlar gelişebilir¹⁴.

İlaçlar

Fenotiyazinler (klorpromazin), fenitoin, hidralazin, prokainamid, kinidin, kinin, dilantin, etosuksimid, alfa interferon, amoksisilin, klortiyazid, oral kontraseptifler, propranolol gibi ilaçlarla AKA'lar arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu antikorlar genellikle geçici, sıklıkla IgM izotipinde görülür ve nadiren tromboz ile ilişkilidir. İlaça bağlı antifosfolipid antikorların gelişim mekanizması bilinmemektedir¹⁴.

Neoplazm

Akciğer, kolon, serviks, prostat, böbrek, over, göğüs, kemik kanserleri gibi solid tümörlerle antifosfolipid antikorlarının ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Hodgkin lenfoma, Non Hodgkin lenfoma, myelofibrozis, polistemia vera, myeloid

ve lenfositik lösemilerde de antifosfolipid antikor prevalansında artış saptanmıştır¹⁴.

Diğer

AKA'ların immün trombositopeni, orak hücreli anemi, pernisyöz anemi, diabetes mellitüs, inflamatuvar barsak hastalığı, diyaliz, klinefelter sendromu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹⁴.

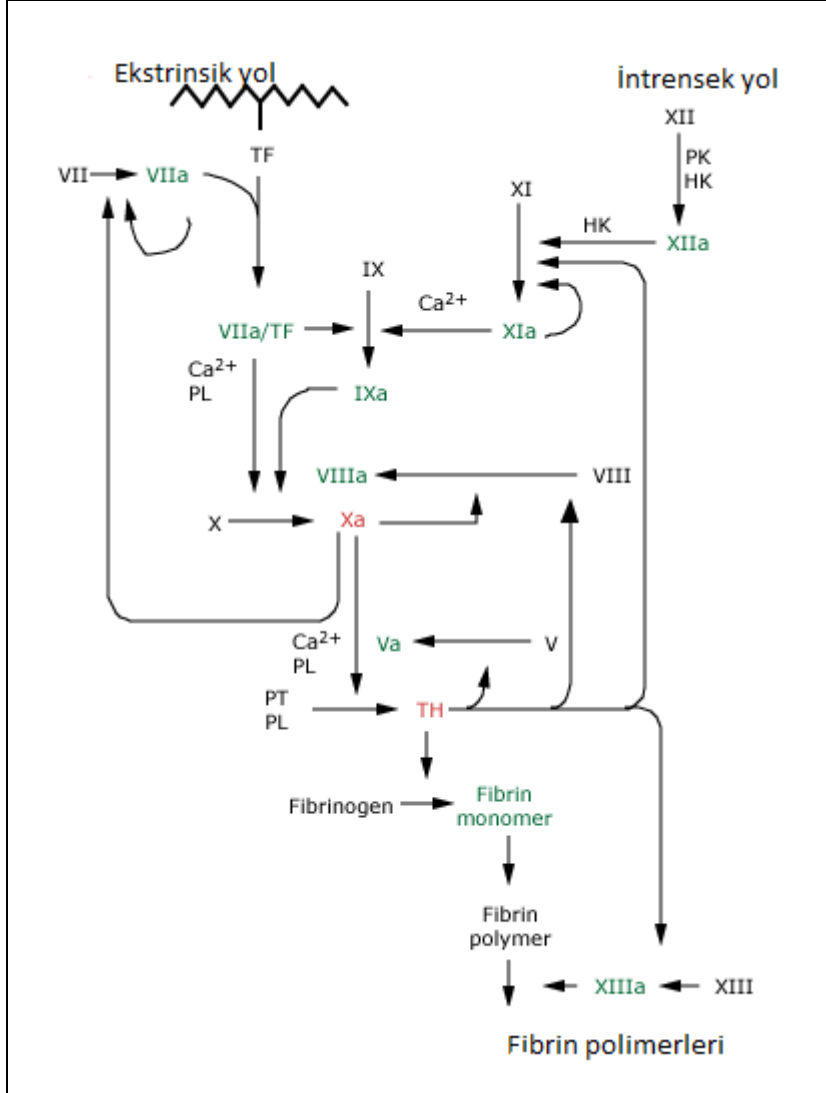
Koagulasyon Sistemi

Normal kan akışı; koagulan, antikoagulan ve fibrinolitik sistemler arasındaki hassas dengenin korunmasıyla sağlanmaktadır. Bu hemostatik denge, hem kanamayı hem de uygun olmayan pıhtı oluşumunu önlemektedir. Koagulasyon bozuklukları tromboembolik hastalıklara yol açmaktadır. Bir dizi kalıtsal ve kazanılmış patolojik hemostatik durumlar venöz ve arteriyel tromboemboliye neden olabilmektedir. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Damar endotel hücreleri, trombositler, Von Willebrand faktör, doku faktörü, serin proteaz yapısında pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagulan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluşturur. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya primer hemostaz, bunu takiben koagulasyon sisteminin aktif hale geçerek fibrin pıhtısı oluşturmaya sekonder hemostaz adı verilir³³.

Primer hemostaz sisteminin bileşenleri başlıca vasküler endotel ve trombositlerdir. Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, adezyon, sekresyon ve agregasyon fonksiyonlarını yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direk glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki Von Willebrand faktör'e bağlanarak yapışırlar. Aktive olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaç oluştururlar. Eğer endotel hasarı küçük ise oluşan bu trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagulasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir³³.

Sekonder hemostaz sisteminin bileşenleri başlıca koagulasyon ve fibrinolitik sistemlerdir. Eski yıllarda koagulasyonun FXII'den başlayarak intrinsik

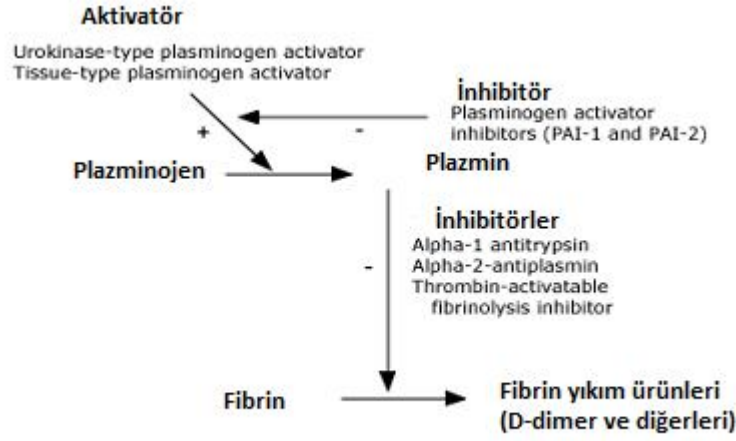
yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu. Günümüzde pıhtılaşma sisteminin in vivo şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır³³.



Şekil 1: Koagulasyon kaskadı⁶⁰. HK: yüksek molekül ağırlıklı kininojen; PK: prekallikrein; PL: fosfolipid; PT: protrombin; TH: trombin

Damar yaranmasını takiben açığa çıkan doku faktörü dolaşımda az miktarda bulunan FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIA-Doku faktörü kompleksi FIX ve FX'un, FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların da devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleksi) varlığında protrombin trombine dönüştürülür.

Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FIX ve FXIII aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un DF-fVIIa kompleksi tarafından aktivasyonu, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamak olmasına rağmen bu kompleks endotelden salınan spesifik bir inhibitör (Doku faktör yolu inhibitörü) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan FIX, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında tenaz kompleksini meydana getirerek faktör X'u aktive ederler. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur³³.



Şekil 2: Fibrinolitik yolak⁶¹

Koagulasyon kaskadı, aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bu reaksiyonlar devam ederken pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagulasyon inhibitörleri devreye girer. Antitrombin, protein C ve protein S değişik koagulasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Diğer yandan fibrinolitik sistem global hemostaz sürecinde en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Plazmin, fibrinojen ve fibrin pıhtısını eriterek pıhtının sınırlanmasını sağlar. Plazminojen ön enziminin aktivasyonu ile plazmin oluşur. Bu süreci katalizleyen doku plazminojen aktivatörü ile onu inaktive eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 arasındaki dinamik denge endojen fibrinolitik yanıtı belirler. Fibrinoliz inhibitörleri alfa-2 antiplasmin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'dir³³.

Tromboz

Venöz tromboz venöz sistem içinde fizyolojik gereksinim olmaksızın pıhtı oluşmasıdır. Çoğunlukla alt ekstremitelerin derin venlerinde oluşan trombüsler o ekstremiteler ile ilgili lokal yakınmalara neden olabilmekte, bazen de kopup dolaşıma karışmak suretiyle pulmoner arter ya da dallarına ulaşarak, bu damarları tıkayarak ölümcül bir komplikasyon olan pulmoner tromboemboliye yol açabilmektedir. Aslında pıhtı oluşumuna yol açan biyokimyasal reaksiyonlar yalnızca damar hasarını takiben değil, vücudumuzda her an (ancak düşük hızlarda) gerçekleşmekte, fakat pıhtılaşma sistemini inhibe etmeye yarayan doğal antikoagulan sistemin ve pıhtıyı eriten fibrinolitik sistemin çabaları sonucunda vasküler tıkanma yapabilecek fibrin polimerlerinin oluşmasına fırsat vermeyecek şekilde pıhtılaşma süreci kontrol altında tutulmaktadır³³.

Hemostatik dengeyi bozup venöz tromboemboli gelişiminde patogeneizde major teoriyi Virchow triadı oluşturuyor. Vasküler endotelial hasar, kan akımının yavaşlaması ve hiperkoagulabilite triadın bileşenlerini oluşturur³³.

Endotel hasarı durumunda endotelin antikoagulan etkisi bozulmakta ve ortaya yoğun miktarda pıhtılaşmayı uyaran moleküller çıkabilmektedir. Homosistein endotel hasarına yol açabilen bir aminoasittir. Bu nedenle kandaki düzeyi arttığında tromboz gelişebilmektedir. Staz kan akış mekanizmasını bozduğundan dolayı venöz tromboz için iyi bilinen bir risk faktörüdür³³.

Trombofili nedenleri tablo 2' de gösterilmiştir.

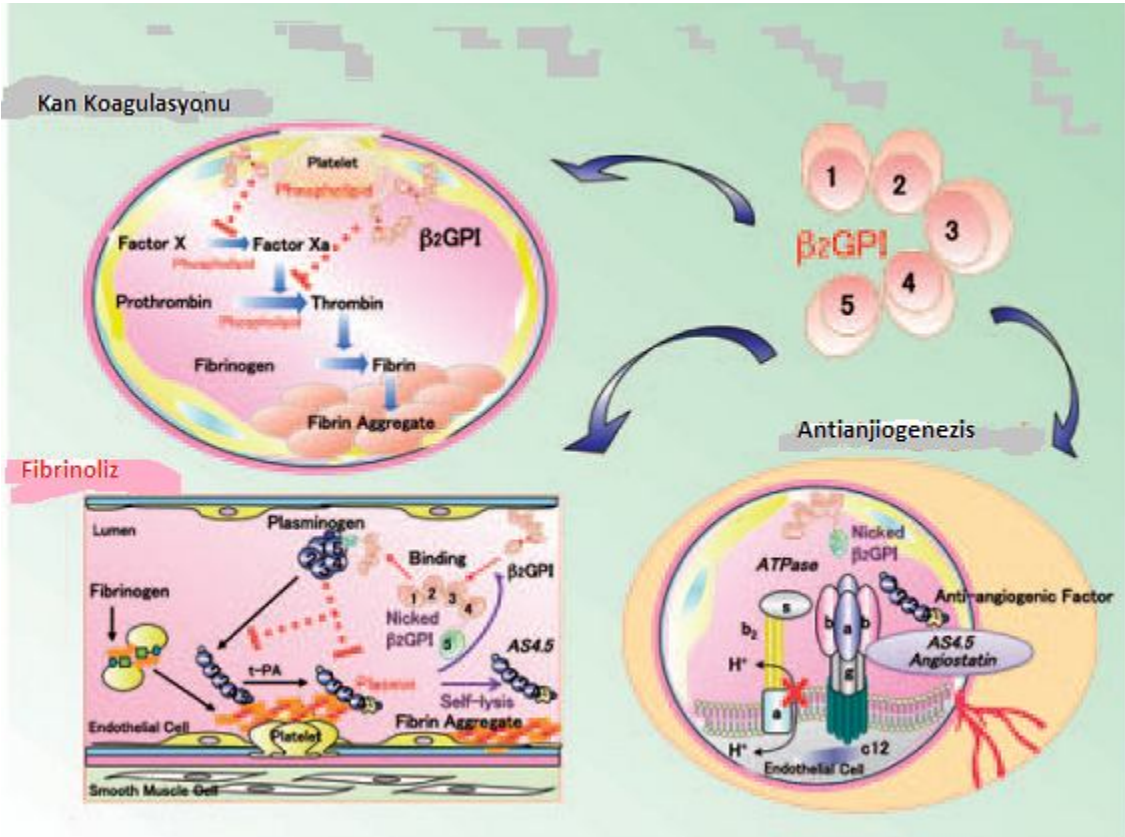
Antifosfolipid Antikorları-Tromboz ilişkisi

Antifosfolipid antikor sadece fosfolipidleri değil aynı zamanda fosfolipidlere bağlanan β 2GPI ve protrombin gibi plazma proteinlerini de hedef alan, organizmada immün aracılı değişik mekanizmalarla tromboza sebep olan antikorlardır³⁴.

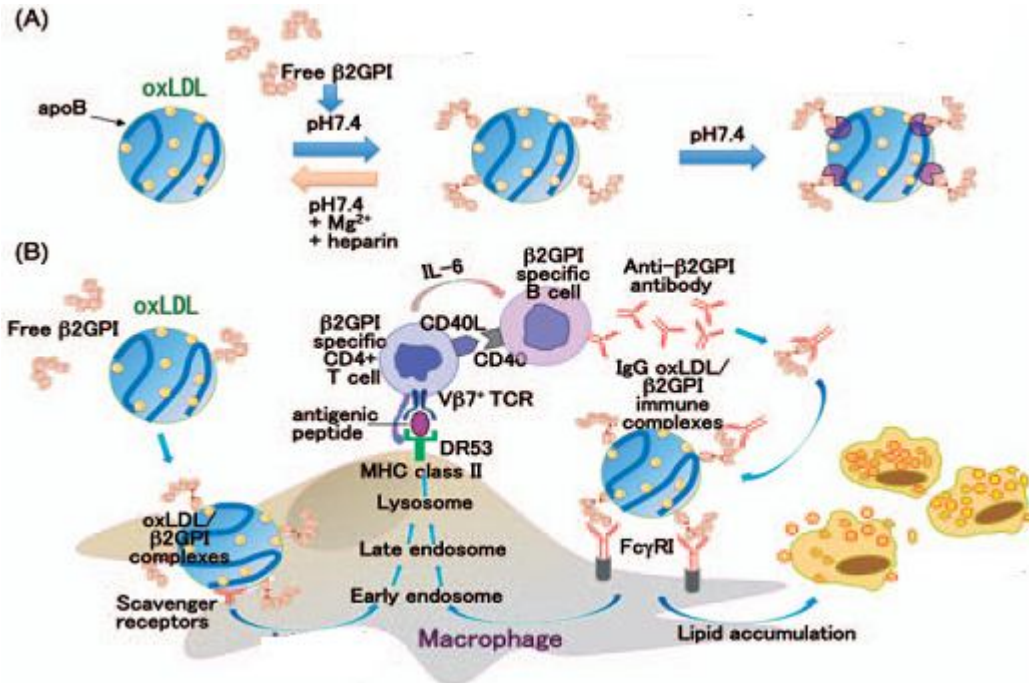
Tablo 2: Trombofili nedenleri.

<u>Venöz Tromboz Nedenleri</u>	
<u>Hereditör trombofili nedenleri</u>	<u>Kazanılmış trombofili nedenleri</u>
<ul style="list-style-type: none">-Factor V Leiden mutasyonu-Protrombin gen mutasyonu-Protein S eksikliği-Protein C eksikliği-Antitrombin eksikliği-Disfibrinojenemi	<ul style="list-style-type: none">-Malignite-Santral venöz kateter varlığı-Operasyon, özellikle ortopedik operasyonlar-Travma-Gebelik-Oral Kontraseptif kullanımı-Hormon replasman tedavisi-Tamoxifen, Bevacizumab,-Talidomid, Lenalidomide-İmmobilizasyon-Konjestive kalp yetmezliği-Antifosfolipid Antikor Sendromu-Myeloproliferatif hastalıklar (Polistemi Vera, Esansiyel trombositemi)-Paroksizmal Nokturnal hemoglobinuri-İnflamatuvar Barsak Hastalıkları-Nefrotik Sendrom-Multipl Myelom-Akut lösemide artmış lökositoz-HIV/AIDS
<u>Arteriyel Tromboz nedenleri</u>	
<ul style="list-style-type: none">-Atrial fibrilasyon, atrial miksoma-Endokarditis-Kolesterol embolisi-Paradoksik emboli-Caisson's Hastalığı (dekompresyon hastalığı)-Trombotik trombositopenik purpura, Hemolitik üremik sendrom-Poliarteritis Nodosa ve diğer sistemik vaskulit formları	
<u>Arteriyel ve Venöz tromboz nedenleri</u>	
<ul style="list-style-type: none">-Heparinin indüklediği trombositopeni-Defektif pıhtı lizisi (disfibrinojenemi veya plazminojen aktivatör eksikliği)-Homosisteinemi-Myeloproliferatif Hastalık, Polistemi Vera veya Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinuri-Hiperviskozite (Polistemia vera, Waldenström Makroglobulinemisi, Orak Hücreli Anemi)-Sistemik vaskulit (ANCA ile ilişkili)-Paradoksik embolizm	

AKA'nın kardiyolipine bağlanabilmesi için β 2-GP-I adlı bir kofaktörle bağlanması gerektiği anlaşılmıştır. Anti- β 2-GP-I'in dolaşıma giren negatif yüklü molekülleri nötralize eden ve bu şekilde pıhtılaşma sisteminin gereksiz aktivasyonunu engelleyen bir madde olduğu öne sürülmektedir³⁴. Fosfolipidler tek başına zayıf immunojen etkiye sahip olduğundan, β 2-GP-I'in kardiyolipine bağlanarak yeni bir antijenik yapı (neo-epitop) oluşturduğu, bu şekilde fosfolipid yapının immunojenitesini arttırdığı ileri sürülmüştür²³. Başlangıçta sadece antikardiolipin antikörlerinin β 2-GP-I aktivitesine ihtiyaç duyduğu ileri sürülse de, daha sonra bazı lupus antikoagulanı aktivitesi gösteren antikörlerin Beta2 glikoprotein I'e bağımlı olabildiği gösterilmiştir³⁵. Bazı vakalarda ise lupus antikoagulan etkisi yaratan antikörlerin kofaktör olarak protrombini kullandığı gösterilmiştir²⁵. Tüm bu antikörlerin rol oynayabildiği tromboembolik süreç AFS'nin temel sorunudur. Antifosfolipid antikörlerinin endotelden proadezif ve proinflamatuvar maddelerin salınımını arttırdığı, doku faktörü salınımını indüklediği, apoptozu indüklediği, endotelin salınımını arttırdığı, aneksin V'in prokoagulan etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan antifosfolipid antikörlerinin protein C ve S'i kofaktör olarak kullandığı ve inhibe ettiği, edinsel Aktive protein C (APC) direncine neden olduğu, aneksin V çatısını bozduğu, antitrombini inhibe ettiği bildirilmiştir. Trombositlerin inaktivasyonunu sağladığı ve agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir⁷. Antifosfolipid antikörlerinin eikazonoid metabolizmasıyla etkileşmesi ile endotelden prostasiklin yapımının azaldığı, trombositlerden ise tromboksan A2 üretiminin arttığı; bu şekilde tromboksan/prostasiklin oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir³⁶. AFA'nın fibrinolitik mekanizmaları bozduğuna dair yayınlar mevcuttur³⁷. Son yıllarda β 2-GP-I'in okside LDL'e bağlandığı anlaşılmıştır. İnsanlarda ve deney hayvanlarında aterosklerotik lezyonlarda okside LDL bulunmaktadır. Okside LDL, bulunduğu aterosklerotik plağa makrofaj ve T lenfositleri çekerek inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmakta, bu durumda endotel üzerinde sitotoksik etki göstermektedir³⁸. β 2-GP-I, okside LDL'e bağlanarak kolesterol esterlerini stabilize eder. Okside LDL ve β 2-GP-I kompleksi AFS hastalarında anti- β 2-GP-I'in hedef kompleksidir. Böylece oluşan antijen-antikör kompleksi makrofaj tarafından fagosite edilir, bu fagositoz neticesinde ortama sitotoksik maddeler salınır ve aterosklerotik plak yapısı bozularak trombotik süreç başlar²⁹.



Şekil 3: β 2-glikoprotein-I'in fizyolojik fonksiyonları⁶²



Şekil 4: Antifosfolipid sendromunda β 2-glikoprotein-I patofizyolojisi⁶²

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin/Merkez ilçesinde yaşamakta olan 18 yaş üzerindeki 511 gönüllü çalışmaya alındı. Çalışma grubu 18 ile 82 yaşları arasındaki 219 erkek, 292 kadından oluştu (yaş ortalaması 37.5±13.1). Denekler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan kan bankasına ve il merkezindeki sağlık ocaklarına başvuran kişiler arasından rastgele seçildi. Çalışmaya dahil edilen kişiler yapılacak işlemler bakımından detaylı olarak bilgilendirildi ve herbirinin yazılı onayı alındı. Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09.07.2009 tarih ve B.30.2.MEÜ.0.01.00.06/159 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya katılan her birey için sorgulama kağıtları doldurularak yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ailede 1.derece yakınlarında trombotik hastalık (pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu) öyküsü, günlük fiziksel aktivite, son 6 ayda geçirilen hastalıklar, kadınların oral kontraseptif kullanıp kullanmadığı belirlendi. Sorgulama kağıtlarına, vücut kitle indeksi hesaplamasına esas olmak üzere boy ve kilosu ile Omron-M6 cihazı ile oturur durumda alınan sistolik ve diastolik kan basınçları da eklendi. Hipertansif kişilerin sınıflandırılmasında JNC-VII (The seventh report of the Joint National Committee) 2003 tanı kriterleri (hipertansiyon sınırı sistolik ≥ 140 mmHg veya diastolik TA ≥ 90 mmHg) kullanıldı. En az 1 yıldır ve haftada en az 1 paket sigara içen kişiler, sigara içenler grubuna dahil edildi. En az 1 yıldır haftalık 15 km ve üzeri tempolu yürüyüş yapanlar düzenli egzersiz yapanlar grubuna dahil edildi. En az 1 yıldır kadınlarda 15 mg/gün, erkeklerde 20 mg/gün ve üzeri alkol alımı olanlar alkol kullananlar grubuna dahil edildi.

Mart 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında deneklerden jelli biyokimya tüplerine alınan sekiz cc kan örneği, pıhtılaşmasına izin verildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüje edildi. Ayrılan serumlar kapaklı eppendorf tüplerde çalışılacakları zamana kadar -80 C° de saklandı.

Serum örneklerinde antikardiyolipin IgG, antikardiyolipin IgM, anti-beta2 glikoprotein-I IgG, Antinükleer antikor, RF, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) aşağıda özetlenen yöntemler kullanılarak tayin edildi.

Antinükleer antikorların tayini: Antinükleer antikorlar ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile tayin edildi. Bunun için ticari bir ELISA kiti (Captia ANA Screen, Trinity Biotech, USA) ve otomatize mikro-ELISA

cihazı (Tektime mikro-ELISA cihazı, BioMerieux,USA) kullanıldı. Kit prosedürüne göre her plakta bir kör, bir adet negatif kontrol, 3 adet kalibratör ve 1 adet pozitif kontrol çukurundan okunan optik dansitelerin firmanın tanımladığı limitlere uygunluğu görüldükten sonra her bir test serumunun optik dansitesi kalibratörlerin ortalamasına bölünerek değerler elde edildi. Yine firmanın tanımlamasına uygun olarak her bir plak için cutt off değeri belirlenerek ANA pozitifliği olan kişiler belirlendi.

Antikardiolipin IgM antikorlarının tayini: AKA IgM izotipinin tayini için ticari bir solid faz ELISA kiti kullanıldı (AIDA GmbH, Almanya). Optik dansiteler otomatize bir ELISA cihazında (Tektime mikro-ELISA cihazı, BioMerieux,USA) okunarak, kalibratörlere göre çizilen standard grafikten deneklerin değerleri MPL/mL cinsinden interpolate edildi. Her plakta ortalamaya 2 standard sapma eklenerek bulunan "cutoff" değerinin üzerindeki denekler AKA IgM açısından pozitif olarak değerlendirildi.

Antikardiyolipin IgG antikorlarının tayini: AKA IgG izotipinin tayini için ticari bir solid faz ELISA kiti kullanıldı (AIDA GmbH, Almanya). Optik dansiteler otomatize bir ELISA cihazında (Tektime mikro-ELISA cihazı, BioMerieux,USA) okunarak, kalibratörlere göre çizilen standard grafikten deneklerin değerleri GPL/mL cinsinden interpolate edildi. Her plak için ortalamaya 2 standard sapma eklenerek bulunan "cutoff" değerinin üzeri pozitif olarak alındı.

Anti β 2-GP-I IgG antikorlarının tayini: Anti- β 2-GP-I antikorlarının IgG izotipinin tayini için ticari bir solid faz ELISA kiti kullanıldı (AIDA GmbH, Almanya). Optik dansiteler otomatize bir ELISA cihazında (Tektime mikro-ELISA cihazı, BioMerieux,USA) okunarak, kalibratörlere göre çizilen standard grafikten deneklerin değerleri ünite/mL cinsinden interpolate edildi. Her plak için ortalamaya 2 standard sapma eklenerek bulunan "cutoff" değerinin üzeri pozitif olarak alındı.

Romatoid faktör tayini: Romatoid faktör tayini IMMAGE immünokimya sistem reaktifi ve kalibratör 5 plus kullanılarak nefelometrik yöntemle tayin edildi.

Lipid düzeyleri tayini: Total kolesterol, HDL, Trigliserid düzeyleri Beckman Colter cihazı LX20 model (USA) otoanalizör cihazında enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışılmıştır. LDL düzeyleri Friedwald formülü (T.kolesterol-(HDL+Trigliserid/5)) ile hesaplandı.

İstatistiksel Yöntem: Yaş, boy, VKI gibi sürekli yapıdaki sayısal değişkenlerin özet istatistikleri ortalama ve standart sapma olarak; AKA IgM, AKA IgG gibi kategorik yapıdaki değişkenlerin istatistikleri ise frekans ve yüzde olarak tablolara yansıtılmıştır. Sürekli yapıdaki sayısal değişkenlerin, normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmış; normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlerin birbirleriyle olan karşılaştırmalarında, değişkenler arasında ilişki veya bağımsızlık kontrol modeli oluşturulduğunda Pearson Kİ-Kare analizi uygulanmıştır. Aralarında uyum karşılaştırma modeli oluşturulan kategorik veriler, Cohen's Kappa analizi ile değerlendirilmiştir. Sürekli yapıdaki değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığını değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde, değişkenlerin dağılımına göre Pearson ve Spearman korelasyonları kullanılmıştır. Yapılan tüm istatistik karşılaştırmalarda alfa seviyesi (0.05) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 511 kişinin sürekli dağılım gösteren değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikleri tablo-3'de; kategorik dağılım gösteren değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikleri de Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 3: Araştırma popülasyonunun sürekli dağılım gösteren değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

n= 511	Ortalama \pm SD	Limitler
Yaş (yıl)	37,5 \pm 13,1	(18,0-82.0)
VKI (cm/kg ²)	26,4 \pm 4,7	(16,0-42.2)
Boy (cm)	166,7 \pm 8,7	(149,0-197.0)
Vücut Ağırlığı (kg)	73,2 \pm 13,8	(41,0-115.0)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	123,8 \pm 17,4	(80,0-210.0)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80,0 \pm 10,4	(45,0-131.0)
Sigara paket-yıl	4,8 \pm 12,5	(0.0-180.0)
Total kolesterol (mg/dl)	178,2 \pm 38,5	(68,0-311.0)
HDL* (mg/dl)	38,2 \pm 11,5	(13,0-92.0)
Trigliserid (mg/dl)	126,7 \pm 85,9	(11,0-705)
LDL** (mg/dl)	114,5 \pm 30,5	(42,0-231.0)

(* yüksek dansiteli lipoprotein, **düşük dansiteli lipoprotein, VKI: Vücut Kitle İndeksi).

Çalışmaya aldığımız kişilerin yaş ortalaması 37.5±13.1 bulundu. VKI, boy, kilo, vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sigara kullanımı, total kolesterol, HDL, Trigliserid, LDL değerleri gibi parametrik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikleri tablo 3'de görülmektedir.

Çalışmamızda 292 kadın (%57.1), 219 erkek (%42.9) bulunmaktaydı. Oral kontraseptif kullanımı, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ailede hipertansiyon hikayesi, ailede diyabet hikayesi, ailede tromboz hikayesi, düşük yapanlar, düzenli egzersiz yapanlar ile ilgili frekans değerleri tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Araştırma popülasyonunun nonparametrik değişkenlerinin frekans tablosu.

DEĞİŞKENLER (n=511)	SAYI	%
Cinsiyet		
Kadın	292	57.1
Erkek	219	42.9
Oral kontraseptif kullanımı (n=292)	21	7.2
Hipertansiyonu olanlar	39	7.6
Diyabeti olanlar	3	0.6
Sigara kullananlar	160	31.3
Alkol kullananlar	11	2.2
Ailede hipertansiyon hikayesi olanlar	185	36.2
Ailede diyabet hikayesi olanlar	124	24.3
Ailede tromboz hikayesi olanlar	124	24.3
Düşük yapanlar (n:292)	56	11.0
Düzenli egzersiz yapanlar	177	34.6

Çalışmamıza aldığımız 511 kişiden, AKA IgM pozitifliği olan 28 kişi (% 5.5), AKA IgG pozitifliği olan 17 kişi (% 3.3), anti-β2-GP-I IgG pozitifliği olan 29 kişi (% 5.7) bulunmuştur (Tablo 5).

Bu antikorların birbirleriyle olan korelasyonunu göstermek amacıyla gruplandırıldığında AKA IgM ve AKA IgG'nin birlikte pozitif olduğu 2 kişi (%0.4), AKA IgM ve anti-β2-GP-I IgG'nin birlikte pozitif olduğu 1 kişi (% 0.2), AKA IgG ve anti-β2-GP-I IgG'nin birlikte pozitif olduğu 3 kişi (%0.6) bulundu.

Baktığımız 3 antifosfolipid antikordan herhangi birinin pozitif olduğu kişi sayısı 68 (%13.3) olarak bulundu. Baktığımız üç antifosfolipid antikorun üçünde birlikte pozitif olduğu olgu gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmamızda tayin ettiğimiz AKA IgM, AKA IgG, anti-β2-GP-I IgG, ANA, RF frekansları ve bunların beraber görülme oranları.

DEĞİŞKENLER	SAYI	%
AKA IgM pozitif bulunan olgular	28	5.5
AKA IgG pozitif bulunan olgular	17	3.3
Anti-β2-GP-I IgG pozitif olanlar	29	5.7
ANA pozitif olgular	11	2.5
RF pozitif olgular	3	0.6
AKA IgM + AKA IgG pozitif olanlar	2	0.4
AKA IgM + anti-β2-GP-I IgG pozitif olanlar	1	0.2
AKA IgG + anti-β2-GP-I IgG pozitif olanlar	3	0.6
AKA IgG + AKA IgM + anti-β2-GP-I IgG pozitif olanlar	0	0
ANA pozitifliği + AKA IgG pozitifliği	1	0.2
AKA IgG, AKA IgM, anti-β2-GP-I IgG antikorlarından herhangi biri pozitif olanlar	68	13.3

Çalıştığımız antifosfolipid antikorların birbirleriyle ilişkisi açısından değerlendirildiğinde; AKA IgG pozitif olan kişilerde anlamlı ölçüde anti-β2-GP-I IgG pozitifliği bulundu ($p= 0.030$). AKA Ig G pozitifliği olan 17 kişinin 3'ünde aynı zamanda anti-β2-GP-I IgG'de pozitif gözlemlendi. AKA IgM düzeyinin AKA IgG pozitifliği ve anti-β2-GP-I IgG düzeyiyle korelasyon göstermediği gözlemlendi ($p >0.05$).

ANA düzeyiyle antifosfolipid antikor düzeyleri (AKA IgM, AKA IgG ve anti-β2-GP-I IgG) arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p >0.05$). ANA pozitifliği olan sadece 1 kişide aynı zamanda AKA IgG pozitif olduğu gözlemlendi.

Çalışma popülasyonunda son 6 ayda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyon sıklığı ile AKA IgM ($p= 0.893$), AKA IgG ($p=0.061$) ve anti-β2-GP-I IgG arasında ($p= 0.384$) ilişki gözlenmedi.

Tablo-6: Antikardiolipin IgM, Antikardiolipin IgG ve Anti-beta-2 GP-I IgG antikorlarının parametrik değişkenler (risk faktörleri) ile ilişkisinin araştırılma sonuçları.

	AKA IgM			AKA Ig G		
	negatif (n=483)	pozitif (n=28)	P değeri	negatif (n=494)	pozitif (n=17)	P değeri
Yaş	37.2±12.9	43.6±16.3	0.045	37.5±13.2	39.6±11.4	0.328
VKI	26.4±4.7	26.0±4.7	0.540	26.3±4.7	26.7±4.6	0.708
Boy	166.7±8.8	167.4±7.7	0.670	166.7±8.7	168.2±9.4	0.465
Kilo	73.2±13.7	72.8±14.5	0.673	73.1±13.7	75.9±16.0	0.561
Sistolik TA (mmHg)	123.5±16.9	129.9±24.6	0.488	123.8±17.4	124.6±17.4	0.975
Diastolik TA (mmHg)	79.9±10.2	81.6±12.9	0.472	79.9±10.2	83.4±14.4	0.556
Sigara paket/yıl	4.7±12.3	6.6±15.9	0.429	5±12.7	1.6±3.6	0.186
Total kolesterol	177.5±38.5	190.8±35.3	0.036	177.6±38.3	194.2±39.4	0.104
HDL	38.1±11.4	40.6±12.0	0.311	38.2±11.5	36.8±12.5	0.377
Trigliserid	124.6±82.0	162.6±134.8	0.084	126.7±86.6	124.9±64.2	0.719
LDL	114.5±30.6	117.6±31.6	0.500	114.1±30.4	132.2±31.8	0.023

Tablo 7: Çalışmamızda baktığımız antifosfolipid antikorların bazı değişkenler (risk faktörleri) ile ilişkisinin araştırma sonuçları.

		Sayı	AKA IgM(+)		p	AKA IgG(+)		p
			Sayı	%		Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	292	15	(5.1)	0.694	9	(3.1)	0.722
	Erkek	219	13	(5.9)		8	(3.7)	
Oral Kontraseptif Kullanımı	Var	21	1	(4.8)	0.883	0	(0)	0.385
	Yok	271	14	(5.2)		9	(3.3)	
Hipertansiyon	Var	39	5	(12.8)	0.036	2	(5.1)	0.514
	Yok	472	23	(4.9)		15	(3.2)	
Sigara içme	Var	160	6	(3.8)	0.246	3	(1.9)	0.217
	Yok	351	22	(6.3)		14	(4.0)	
Alkol kullanımı	Var	11	0	(0)	0,679	0	(0)	0.590
	Yok	500	28	(5.5)		11	(3.3)	
Ailede Hipertansiyon	Var	185	6	(3.2)	0.094	5	(2.7)	0.553
	Yok	326	22	(6.7)		12	(3.7)	
Ailede Diyabet	Var	124	6	(4.8)	0,719	7	(5.6)	0.098
	Yok	387	22	(5.7)		10	(2.6)	
Ailede tromboz hikayesi	Var	124	3	(2.4)	0.085	8	(6.5)	0.026
	Yok	387	25	(6.5)		9	(2.3)	
Abortus	Var	56	5	(8.9)	0.112	1	(1.9)	0.585
	Yok	236	10	(4.2)		8	(3.4)	
Düzenli egzersiz	Var	177	13	(7.3)	0,177	8	(4.5)	0.274
	Yok	334	15	(4.5)		9	(2.7)	

Çalışmamızda AKA IgM pozitif olan kişilerin yaş ortalaması AKA IgM negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti ($p= 0.045$). AKA IgM pozitif olan kişilerin total kolesterol düzeyi ortalaması AKA IgM negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti ($p= 0.036$). AKA IgG pozitif olan kişilerin LDL düzeyi ortalaması AKA IgG negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti ($p= 0.023$).

AKA IgM, AKA IgG, anti- β 2-GP-I IgG antikor pozitif olanlarla negatif olanlar arasında VKI, boy, vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sigara paket-yıl açısından önemli fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Çalışmamızda hipertansiyonu olan kişilerde hipertansiyonu olmayanlara göre AKA IgM pozitifliğinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulundu ($p= 0.036$). Hipertansiyonu olan olgularda AKA IgM sıklığı % 12.8 olarak bulundu. Ailede tromboz hikayesi olanlarda AKA IgG pozitifliğinin ailede tromboz hikayesi olmayanlara göre önemli ölçüde yüksek olduğu bulundu ($p= 0.026$). Ailede en az bir tane birinci derece yakınında KAH, iskemik serebrovasküler hastalık, DVT, pulmoner emboli tarifleyen kişilerde AKA IgG sıklığı % 6.5 olarak bulundu.

Anti- β 2-GP-I IgG pozitif olan kişilerin cinsiyet, oral kontraseptif kullanımı, hipertansiyon varlığı, sigara, alkol kullanımı, ailede hipertansiyon varlığı, ailede diyabet varlığı, ailede tromboz hikayesi, düzenli egzersiz açısından anti- β 2-GP-I IgG negatif olan kişilere göre fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Çalışmamızda 1 abortusu olan 52 kadın, 2 abortus hikayesi olan 2 kadın, 3 ve üzerinde abortus hikayesi olan 2 kadın vardı. Abortus hikayesi olan kadınların AKA IgM pozitifliği, AKA IgG pozitifliği, anti- β 2-GP-I IgG pozitifliği açısından abortus hikayesi olmayanlarla arasında fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Antifosfolipid antikoru açıısından bulmuş olduğumuz sıklık oranlarının Shi ve arkadaşları ve Petri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki sıklık oranlarına yakın olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda sıklık oranlarındaki farklılık; antifosfolipid antikoru ölçmede kullanılan teknik, çalışma popülasyonu, etnik farklılıklarından ve antifosfolipid antikoru pozitiflik kriterlerinin araştırmacılar göre değişmesinden kaynaklanabilir.

Vila ve arkadaşlarının İspanya'da 552 sağlıklı kan donörünü aldığı bir çalışmada AKA IgM prevalansı %9.4, AKA IgG prevalansı %6.5 olarak saptanmış. 1 yıl takip sonrasında sadece AKA IgM pozitifliği olan 7 kişi (%1.3) ve AKA IgG pozitifliği olan 8 kişide (%1.6) antikor pozitifliğinin devam ettiği gözlemlendi⁴⁰. Shi ve arkadaşlarının Avustralya'da yaptığı bir çalışmada 499 sağlıklı kan donörü alınmış, AKA IgM prevalansı % 4.6, AKA IgG prevalansı % 4.6 saptanmış⁴¹. Petri ve arkadaşları antifosfolipid antikoru gençlerde ve sağlıklı kontrol gruplarında prevalansı %1-5 arası saptamış⁴². Tokay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarında antikardiyolipin antikor prevalansına bakmış. Aynı çalışmada 143 kişinin alındığı kontrol grubunda antikardiyolipin antikor sıklığı % 5.6 olarak saptandı⁴³.

Antifosfolipid antikoru birbiriyle ilişkisi açıısından değerlendirildiğinde; AKA IgG pozitif olan kişilerde anlamlı ölçüde anti-β2-GP-I IgG pozitifliği bulduk. Literatürde antifosfolipid antikoru birlikte pozitifliklerinin klinik bulgularla daha kuvvetli ilişkisi olduğu saptanmış. Pengo ve arkadaşları anti-β2-GP-I antikoru tek başına pozitifliği AFS klinik durumları açıısından prediktör olmadığı, beraberinde diğer antifosfolipid antikoru pozitif olması durumunda klinik bulgularla ilişkinin daha kuvvetli olduğunu gözlemiştir^{44,45}.

Çalışmamızda AKA IgM pozitif olan kişilerin yaş ortalaması AKA IgM negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti. Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu olarak Janardhan ve ark, Rost ve ark. ve Framingham çalışmasında antifosfolipid antikor düzeyiyle yaş arasında ilişki bulmuşlardır. Bunun aksine Shi ve arkadaşları ise AKA pozitifliğiyle yaş arasında ilişki bulmamıştır. Janardhan ve ark. AKA'nın iskemik inme ve geçici iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır. Aynı zamanda AKA'nın yaş, sistolik kan basıncı, diyabet ve plazma CRP gibi diğer risk faktörleriyle de bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada AKA'nın

ilerlemiş yaş, sistolik kan basıncı, diyabet gibi aterosklerotik risk faktörleri ile aynı zamanda önemli ölçüde sigara kullanımı, serum total kolesterol seviyeleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Honolulu Health Program'ın yaptığı bir çalışmada antikardiyolipin antikor düzeyi yaş artışıyla ve total kolesterol düzeyiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Rost ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikardiyolipin antikorlarıyla aterosklerotik risk faktörlerinden yaş, sistolik kan basıncı, diyabet açısından her iki cinsiyette, sigara, total kolesterol ve HDL açısından ise sadece kadın cinsiyette anlamlı ilişki saptanmıştır⁴⁷. Petri ve arkadaşları antifosfolipid antikorların gençlerde ve sağlıklı kontrol gruplarında antifosfolipid antikorların prevalansının yaşla arttığı gösterilmiştir⁴².

Framingham çalışmasında 2712 kadın ve 2262 erkeğin alındığı, iskemik atak geçiren ya da ilk serebral iskemik atağını geçiren hastalarda AKA pozitifliği kadınlarda %17.6, erkeklerde %19.7 saptanmıştır. Hastalarda AKA IgM ve AKA IgG'nin yaşla birlikte arttığı gözlemlendi. Sistolik kan basıncı düzeyinin, diabetes mellitus, sigara içmenin, serum total kolesterol düzeylerinin antikardiyolipin antikor pozitifliğiyle ilişkili olduğu gözlemlendi⁴⁶.

Verro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yüksek pozitif AKA IgG hasta grubunda sigara kullanımının daha yüksek olduğunu ve hiperlipidemiye tespit etmişlerdir. İnme risk faktörlerinin sebep olduğu endotel hasarının, normalde fosfolipid çift katmanlarında duran antijenlerin ortaya çıkmasına yol açtığı ve bunun da AKA tepkisini tetikleyebileceği sonucuna varmışlardır⁴⁸.

Hipertansiyon primer ve sekonder antifosfolipid sendromunda yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda antifosfolipid sendromu olmayan esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda da artmış antifosfolipid antikor düzeyi saptamışlardır. Hipertansiyona neden olan sebeplere bakıldığında vasküler lezyonlar (arterioskleroz, fibröz intimal hiperplazi, arteriyel ve arterioller fibröz ve fibroelüler oklüzyon ve trombotik mikroangiopati) nedenler arasında gösterilmektedir⁴⁹. Yaptığımız çalışmada antifosfolipid antikorlardan sadece AKA IgM ile hipertansiyon arasında ilişki ($p=0.036$) saptandı. Rollino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 28 renal arter stenozuna sekonder hipertansiyonu olan, 25 şiddetli esansiyel hipertansiyonu olan kişi ve yaş ve cinsiyet olarak hipertansif hastalarla eşleştirilmiş 61 sağlıklı kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan kişilerde AKA IgM, AKA IgG, anti- β 2-GP-I IgG, anti- β 2-GP-I IgM, lupus antikoagulan testleri çalışılmıştır. Esansiyel

hipertansiyonu olan hastaların %8 'inde antifosfolipid antikor pozitifliği saptanmış, kontrol grubundan (sağlıklı gönüllülerde %1,6) daha yüksek pozitiflik gözlenmiş⁵⁰. Frostegard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 73 borderline hipertansiyonu olan hasta alınmış, yaş olarak eşleştirilmiş normotansif kişilerle kıyaslandığında, anti-beta2 glikoprotein-I düzeylerinin hipertansif hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiş⁵¹. Hipertansiyonu olan kişilerde antifosfolipid antikorlarıyla ilgili daha geniş serilerde çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Antifosfolipid antikorlar vasküler trombozu artırır. Ayrıca antifosfolipid antikorların vasküler tonusu artırarak ateroskerozu arttırdığı düşünülmektedir¹⁴. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda okside olmuş düşük yoğunluklu lipoproteine karşı antikorlar, antifosfolipid antikorların, anti-β2-GP-I ve anti-protrombin antikorlar gibi antikorların SLE ve AFS'de görülen prematür ateroskerozda rol oynayabileceğini göstermiştir⁵². Yaptığımız çalışmada AKA IgM pozitif olan kişilerin total kolesterol düzeyi ortalaması AKA IgM negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti (p= 0.036). AKA IgG pozitif olan kişilerin LDL düzeyi ortalaması AKA IgG negatif olanlara göre önemli ölçüde yüksekti (p= 0.023). Bizim çalışmamızda antikardiyolipin antikor pozitifliğiyle sigara arasında ilişki saptanmamıştır. Janardhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKA'nın aterosklerotik risk faktörleri ile aynı zamanda önemli ölçüde sigara kullanımı, serum total kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Rost ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikardiyolipin antikorlarıyla sigara, total kolesterol ve HDL açısından sadece kadın cinsiyette anlamlı ilişki saptanmış. Honolulu Health Program'ın yaptığı bir çalışmada antikardiyolipin antikor düzeyi total kolesterol düzeyiyle ilişkili olduğu gözlenmiş⁴⁷. Literatürde bizim çalışmamızla benzer araştırma sonuçlarının olduğu gözlenmiştir.

AKA IgG düzeyleri diğer immünglobulin izotiplerinden daha yüksek tromboz riski ile ilişkilidir¹⁴. Lupus antikoagulan test pozitifliği olan veya antikardiyolipin antikor pozitifliği (orta veya yüksek titrede, OR 1.6) olan kişilerde venöz ve arteriyel tromboz/tromboemboli riskinde artış olduğu gözlenmiş¹⁸. Yaptığımız çalışmada populasyonun aile hikayesi alınmıştı, ailede tromboz hikayesi olanlarda AKA IgG pozitifliğinin ailede tromboz hikayesi olmayanlara göre önemli ölçüde yüksek olduğu gözlendi (p= 0.026). Ailede tromboz hikayesi olan kişilerde antikardiyolipin IgG prevalansı % 6.5 saptandı.

Ailede hipertansiyon ve ailede diyabet varlığıyla antifosfolipid antikolar arasında ilişki gözlenmedi. Vila ve arkadaşlarının İspanya'da 552 sağlıklı kan donörünü aldığı bir çalışmada AKA IgG pozitifliği olan 5 donörde ve AKA IgM pozitifliği olan 4 donörde ailede trombotik hastalık saptanmış ($p>0.05$)⁴⁰. Ailede tromboz hikayesi olan kişilerde tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Bu kişilerde özellikle tromboz prediktörü olarak antikardiyolipin IgG düzeylerine bakılması düşünülebilir, fakat geniş serilerde prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Antifosfolipid antikor sendromu varlığı değişik tip gebelik morbiditesine yol açabilir. Bunlar, 10 haftalık gebelik sonrası fetal ölüm, şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezliğe bağlı prematüre doğum, 10 haftalık gebelik altında multipl ebryonik kayıplar sayılabilir⁵³. 47 antifosfolipid sendromu olan gebe ve 23 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada plasenta üzerinde immünohistokimyasal analiz yapılmış. Antifosfolipid sendromlu hastalarda, plasentada trofoblast stoplazması trofoblast hücrelerinde, bazal membranda, ekstra villöz trofoblast içerisinde kompleman deposizyonunda artış delilleri saptanmış⁷. Çalışmamızda kadın popülasyonun 2 ve üzerinde abortus hikayesi olan 4 kişi mevcuttu. Yalnızca 1 abortus olan kadın sayısı 52 olarak saptandı. Abortusu olmayanlarla, abortus hikayesi olan kadınlar arasında antifosfolipid antikor pozitifliği açısından fark gözlenmedi. Antifosfolipid antikolarla abortus arasında ilişkinin gözlenmemesinin nedeni olarak, yeterli sayıda abortusu olan kadının olmaması, özellikle tek abortus hikayesi olan kadınların çoğunluğu oluşturması düşünülmüştür. Daha geniş serilerde uygun örneklemeler yapılarak çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Antifosfolipid antikoları aynı zamanda enfeksiyonu olan hastalarda gözlenebilir. Bunlar genellikle AKA IgM şeklinde görülür, nadiren trombotik olaylarla sonuçlanır. Bu antikolar genellikle anti- β 2-GP-I aktivitesine sahip değiller⁵⁴. Viral enfeksiyonlar, Hepatit A, B ve C, kabakulak, HIV, HTLV-1, CMV, VZV, EBV, Adenovirüs, parvovirüs, rubella antifosfolipid antikor pozitifliğine neden olabilir⁵⁵. Çalışmamızda son 6 ayda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ile AKA IgM, AKA IgG ve anti- β 2-GP-I IgG arasında ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda enfeksiyon etkenlerinin nonspesifik olması nedeniyle ilişkinin gözlenmediği düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada toplumdaki ANA prevalansını % 2.5 olarak bulduk. ANA düzeyiyle antifosfolipid antikor düzeyleri (AKA IgM, AKA IgG ve anti- β 2-GP-I IgG) arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda ANA prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar saptanmış. Baig ve Shere'nin yaptığı bir çalışmada Suudi Arabistan'da otoimmün hastalığı olmayan 664 kan donöründe ANA varlığı % 4.2 saptanmış⁵⁶. Vlam ve arkadaşları Belçika'da kan donörlerinde ANA pozitifliğini % 13, Mercado ve arkadaşları Meksika popülasyonunda ANA pozitifliğini % 4.7 olarak saptamışlar^{57,58}. Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 500 sağlıklı kan donörü alınmış, indirekt immunfloresan tetkikle çalışılmış, ANA pozitiflik oranı 1/40 titrede % 14.6, 1/160 titrede % 4.6, 1/160 titrede % 2.0, 1/320 ve üzeri titrede % 1.4 olarak saptandı⁵⁹. ANA düzeylerinin sıklığındaki farklılıkların kullanım yöntemlerinden ve toplumlar arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Shi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı kan donörlerinde AKA pozitifliği ile ANA ve RF düzeyleri arasında da ilişki gözlenmemişti⁴¹. Bizim çalışmamızda ise çalıştığımız üç antifosfolipid antikoruyla da ANA ve RF arasında ilişki gözlenmedi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda bulduğumuz antifosfolipid antikor sıklığı farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamız Türk toplumunda antikardiyolipin antikorlar ve antibeta2-glikoprotein-I sıklığını tanımlayan ilk geniş çalışmadır.

Antifosfolipid antikor pozitifliğinin tekrarlayan testlerde negatif olabileceği unutulmaması gerekli, klinik şüphe durumunda en az 12 hafta sonra tekrar edilmesi gerekmektedir.

Antifosfolipid antikorların bazı tiplerinde hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişki gözledik. Bu kişilerde hipertansiyonun kontrol altında tutulması ve hiperlipidemininin tedavi edilmesi tromboz gelişimini azaltabileceği düşünülebilir.

Antifosfolipid sendromu patogenezinde güncel düşünce, antifosfolipid antikor oluşumu sonrasında 'ikinci vuruş' olarak adlandırılan nedenlere (sigara içmek, uzun süreli immobilizasyon, gebelik, postpartum periyod, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, malignite, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve hiperlipidemi) bağlı olarak antifosfolipid sendromu oluşmaktadır. Antifosfolipid antikor pozitifliği saptanan hastalarda mümkün olan ikinci vuruş nedenlerinin ortadan kaldırılması faydalı olacaktır.

Antifosfolipid antikorunu pozitifliği olarak saptadığımız asemptomatik kişilere, literatür bilgisiyle paralel olarak tromboz profilaksisi amacıyla antiagregan veya antikoagulan tedavi önerilmedi³⁰.

KAYNAKLAR

1. Neil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunology* 1991; 49:193-279.
2. Feinstein DI, Rappaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Haemost Thromb* 1972; 1:75.
3. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al. Thrombosis in Systemic lupus erythematosus. Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287:1021.
4. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1:211.
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatology* 1992; 19:508.
6. Esen BA, İnanç M. Antinökleer ve antifosfolipid antikörlerin klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 26-33.
7. Bermas BL, Doruk E, Schur PH. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome, update: Mayıs 2010. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lupus/6249.selected_title=1%7e67&source=search.result. Erişim tarihi: 13.10.2010
8. Cullis PR, Hope MJ, Kruff B et al. Structural properties and functional roles phospholipids in biological membranes. In *Phospholipids and cellular regulation*. 1985; 1:10-30.
9. Tilcock CPS. Lipid polymorphism. *Chem Phys Lipids* 1986; 40:109-125.
10. Zwall RFA, Hemker HC. Blood cell membranes and haemostasis. *Haemostasis* 1982; 11:12-39.
11. Costello PB, Green FA. Reactivity patterns of human anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in syphilitic sera. *Infection and immunity*. 1986; 51:771.
12. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody testing the need standardization. *Arthritis Rheum* 1987; 30:835.

- 13.** Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, et al. Anticardiolipin IgG subclasses. Association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1998.
- 14.** Bermas BL, Schur PH. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome update: Mayıs 2010. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6249&selectedtitle=1%7e67&source=search result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6249&selectedtitle=1%7e67&source=search%20result). Erişim tarihi: 13.10.2010.
- 15.** Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146:2153.
- 16.** Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome, a 5-year prospective study. *Stroke* 2005; 36:1490.
- 17.** Passam F, Krilis S. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome current concepts. *Pathology* 2004; 36:129
- 18.** Bermas BL, Doruk E, Schur PH. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Update: Mayıs 2010. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6899&selectedtitle=3%7E67&source=search.result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6899&selectedtitle=3%7E67&source=search%20result). Erişim tarihi: 13.10.2010.
- 19.** Tripodi A. Testing for lupus anticoagulants all that a clinician should know. *Lupus* 2009; 18:291.
- 20.** Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome, a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101:1827.
- 21.** Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113:985.
- 22.** Forastiero R, Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17:872.
- 23.** Erkan, D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome?. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6:451.
- 24.** Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:167.

- 25.** Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1030.
- 26.** Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, et al. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 79:276-281.
- 27.** Lopez PC, Cuadrado MJ, Hernandez V, et al. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients. Deregulation of proteins related to the development of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2835.
- 28.** Turiel M, Sarzi-Puttin P, Peretti R, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96:574.
- 29.** Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, et al. Differences in anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and cutaneous vasculitis between regular livedo reticularis and livedo racemosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:508.
- 30.** Bermas BL, Doruk E, Schur PH. Treatment of the antiphospholipid syndrome. Update: Mayıs 2010. <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lupus/7990&selectedtitle=4%7E67&source=search.result>. Erişim tarihi:13.10.2010.
- 31.** Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2006; 66:927.
- 32.** Danowski A, Azevedo MN, Petri M, et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36:1195.
- 33.** Erol Ç. Kanama ve Tromboz. In: Aktaş F, Arıoğul S, Bayer A ve ark.(eds). İç Hastalıkları 1.baskı. Ankara: Nobel, 2008; 747-749
- 34.** Schousboe I. β 2 – glycoprotein I: a plasma inhibitor of contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985; 66:1086-91.
- 35.** Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, et al. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon β -2 glycoprotein-I. *J Clin Invest* 1992; 90:1100-4.
- 36.** Carreras LO, Maclouf J. Antiphospholipid antibodies and eicosanoids. *Lupus* 1994; 3:271.

- 37.** Keeling DM, Campbell SJ, Mackie IJ, et al. The fibrinolytic response to venous occlusion and natural anticoagulants in patients with antiphospholipid antibodies both with and without systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1999; 77: 354-9.
- 38.** Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84:1086-95.
- 39.** Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2006; 45:466-86.
- 40.** Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72:209-13.
- 41.** Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990; 20:231-236.
- 42.** Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:145-51.
- 43.** Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S. Behçet hastağında antikardiyolipin antikorları. *Rheumatology* 2001; 40:192-195.
- 44.** Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93:147-152.
- 45.** Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96:337-341.
- 46.** Janardhan V, Wolf PA, Kase CS. Anticardiyolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35:736-741.
- 47.** Rost NS, Wolf PA, Kase CS. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32:2575-2579.
- 48.** Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998; 29:2245-2253.

- 49.** Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:507-18.
- 50.** Rollino C, Boero R, Elia F, et al. Antiphospholipid antibodies and hypertension. *Lupus* 2004; 13:769-772.
- 51.** Frostegard J, Wu R, Lemne C, et al. Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension. *Circulation* 1998; 98:1092-8.
- 52.** Jara LJ, Medina G, Vera O, et al. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25:79-88.
- 53.** Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:740.
- 54.** McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193.
- 55.** Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: Implication of HCV as the cause of the anti-phospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23:199.
- 56.** Baig MM, Shere SJ. Prevalence of autoantibodies in Saudi population. *J Med* 1989; 20:286-90.
- 57.** De Vlam K, De Keyser F, Verbruggen G, et al. Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11:393-7.
- 58.** Vazquez MM, Gonzalez BM, Garcia TI. Prevalence of antinuclear antibodies in a Huichol population of Mexico. *Lupus* 1995; 4:164-5.
- 59.** Fernandez SAV, Lobo ZC, Oliveira NP, et al. Prevalence of antinuclear autoantibodies. *Rev Hospital Clinic Fac Medicina* 2003; 58:315-319.
- 60.** Ferguson G. Coagulation cascade. *Eur Heart J* 1998; 19:8
- 61.** Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, et al. Hypercoagulability and hemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77:195-396
- 62.** Matsuura E, Shen L, Matsunami Y, et al. Pathophysiology of b2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19:379-384.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFS	: Antifosfolipid Sendromu
AKA	: Antikardiyolipin Antikor
ANA	: Antinükleer antikor
β2-GP-I	: Beta2-glikoprotein-I
CRP	: C-reactive Protein
dRVTT	: Dilüe Russer Vipper Venom Time
DVT	: Derin Ven Trombozu
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Myokard İnfarktüsü
OR	: Odds Ratio
PON-I	: Paraoksanaz-I
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SVO	: Serebrovasküler Olay

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Koagulasyon kaskadı)	18
Şekil 2 (Fibrinolitik yolak)	19
Şekil 3 (β 2-Glikoprotein-I'in fizyolojik fonksiyonları)	23
Şekil 4 (Antifosfolipid antikor sendromunda β 2-Glikoprotein-I patofizyolojisi)	23

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Antifosfolipid Sendromu tanı kriterleri)	15
Tablo 2 (Trombofili nedenleri)	21
Tablo 3 (Araştırma popülasyonunun sürekli dağılım gösteren değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri)	27
Tablo 4 (Araştırma popülasyonunun nonparametrik değişkenlerinin frekansları)	28
Tablo 5 (Çalışmamızda tayin ettiğimiz AKA Ig M, AKA IgG, anti-beta2-glikoprotein-I IgG, ANA, RF frekansları ve bunların beraber görülme oranları)	29
Tablo 6 (Çalıştığımız antifosfolipid antikörlerin parametrik değişkenler ile ilişkisinin araştırılma sonuçları)	30
Tablo 7 (Çalışmamızda baktığımız antifosfolipid antikörlerin nonparametrik değişkenler ile ilişkisinin araştırma sonuçları)	31

