

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



**Antifosfolipid Sendromu (AFS) Tanılı Hastalarda AFS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde  
Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve  
Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu  
Skoru'nun Validasyonu**

**Dr. Ömer Uludağ  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar Artım Esen**

**İSTANBUL  
2020**



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**Antifosfolipid Sendromu (AFS) Tanılı Hastalarda AFS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde  
Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve  
Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu  
Skoru'nun Validasyonu**

**Dr. Ömer Uludağ**  
**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar Artım Esen**

**İSTANBUL**  
**2020**

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2019-33932.

## ÖN SÖZ

*Son bir senedir dünyamızı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi sürecinde hayatını kaybeden, yeri asla dolmayacak, değerli hocamız Prof. Dr. Cemil Taşçioğlu başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının unutulmaz hatıralarına...*

İki yılı aşkın çalışma sürecimizde bir hekim ve bilim insanı olarak bana her zaman örnek olan, yolumu aydınlatan çok değerli tez danışmanım, rol modelim Doç. Dr. Bahar Artım Esen'e, araştırmanın laboratuvar aşamasındaki büyük destekleri için Doç. Dr. Suzan Çınar'a, istatistiksel analizdeki katkıları için Dr. Öğr. Üyesi Erhan Çene'ye, hastaların serum örneklerinin alınmasındaki fedakâr yardımları için Hem. Fatma Güler ve Hem. Serap Ulusoy'a, İTF Romatoloji Kliniği'ni kuran ve günümüze getiren tüm öğretim üyelerine, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere bir dahiliye uzmanı olarak yetişmemdeki katkıları için tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun bir emeğin sonucu olarak antifosfolipid sendromunda çeşitli antikorlar ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmanın bilime faydalı olması dileği ile...

Dr. Ömer Uludağ

İstanbul, 2020

## İÇİNDEKİLER

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| ÖN SÖZ.....                                                   | I  |
| İÇİNDEKİLER.....                                              | II |
| TABLolar DİZİNİ.....                                          | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                          | V  |
| KISALTMALAR.....                                              | VI |
| ÖZET.....                                                     | 1  |
| ABSTRACT.....                                                 | 3  |
| I. GİRİŞ.....                                                 | 5  |
| II. GENEL BİLGİLER.....                                       | 9  |
| A. Tanım.....                                                 | 9  |
| B. Epidemiyoloji.....                                         | 9  |
| C. Patogenez.....                                             | 10 |
| D. Tanı ve Sınıflandırma.....                                 | 15 |
| E. Klinik Özellikleri.....                                    | 15 |
| 1. Vasküler Tromboz.....                                      | 15 |
| 2. Obstetrik AFS.....                                         | 17 |
| 3. Kriter Dışı Klinik Bulgular.....                           | 17 |
| 4. Katastrofik AFS.....                                       | 21 |
| F. AFS’de Trombotik Risk Stratifikasyonu.....                 | 21 |
| III. AMAÇLAR.....                                             | 25 |
| IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....                                | 25 |
| A. Hastalar.....                                              | 25 |
| B. Antifosfolipid Antikorlarının Ölçümü.....                  | 27 |
| C. İstatistiksel Analiz.....                                  | 28 |
| V. BULGULAR.....                                              | 29 |
| A. Demografik ve Klinik Özellikler.....                       | 29 |
| B. Antifosfolipid Antikor Düzeyleri.....                      | 32 |
| C. GAPSS ve aGAPSS ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişki..... | 35 |

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| D. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile GAPSS'in Yeniden Hesaplanması (İTF-GAPSS)..... | 39 |
| E. Kriter Dışı Antikorlar Dahil Edilerek Yeni Risk Skoru Hesaplanması (İTF-GAPSS-2)...          | 42 |
| VI. TARTIŞMA.....                                                                               | 45 |
| VII. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                                                     | 48 |
| VIII. KAYNAKLAR.....                                                                            | 49 |
| FİNANSAL DESTEK.....                                                                            | 68 |
| EKLER.....                                                                                      | 69 |
| Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....                                                  | 69 |
| Ek-2: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu.....                  | 72 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                                                   | 76 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Literatürde yer alan GAPSS ve aGAPSS ile ilgili çalışmalar.....                                                                                                     | 7  |
| Tablo 2. Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri.....                                                                                                           | 16 |
| Tablo 3. AFS’de kriter dışı klinik bulgular.....                                                                                                                             | 18 |
| Tablo 4. Her bir aPL-S bileşeni için rölatif risk.....                                                                                                                       | 23 |
| Tablo 5. GAPSS geliştirme kohortunda çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve skorlama....                                                                               | 24 |
| Tablo 6. PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE hastalarının demografik, klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler.....                                                                 | 30 |
| Tablo 7. PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE hastalarının aFL pozitiflik yüzdeleri ve titreleri.....                                                                                 | 33 |
| Tablo 8. VT, GM ve VT+GM gruplarının aFL pozitiflik yüzdeleri ve titreleri.....                                                                                              | 34 |
| Tablo 9. Kriter dışı bulgular ile GAPSS ve aGAPSS ilişkisi.....                                                                                                              | 39 |
| Tablo 10. Tromboz gelişimi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu GAPSS değişkenlerinin yeni ağırlıkları (İTF-GAPSS).....                                     | 40 |
| Tablo 11. Tromboz gelişimi için aKL IgA, a $\beta$ 2GPI IgA ve aDI IgG/IgM/IgA da eklenerek yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu bulunan katsayılar..... | 42 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Farklı GAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....                    | 37 |
| Şekil 2. Farklı aGAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....                   | 37 |
| Şekil 3. Farklı GAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....       | 38 |
| Şekil 4. Farklı aGAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....      | 38 |
| Şekil 5. Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....                | 41 |
| Şekil 6. Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....   | 41 |
| Şekil 7. Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi.....              | 44 |
| Şekil 8. Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi..... | 44 |

**KISALTMALAR**

|                |                                                 |
|----------------|-------------------------------------------------|
| AFS            | Antifosfolipid sendromu                         |
| aFL            | Antifosfolipid antikoru                         |
| SLE            | Sistemik lupus eritematozus                     |
| aKL            | Antikardiyolipin                                |
| a $\beta$ 2GPI | Anti-beta2 glikoprotein-I                       |
| LA             | Lupus antikoagulanı                             |
| aPS/PT         | Anti-fosfotidilserin/protrombin                 |
| aDI            | Anti-domain-I                                   |
| aPL-S          | Antifosfolipid antikor skoru                    |
| GAPSS          | Global antifosfolipid sendrom skoru             |
| aGAPSS         | Düzeltilmiş global antifosfolipid sendrom skoru |
| ELISA          | Enzyme-linked immunosorbant assay               |
| KV             | Kardiyovasküler                                 |
| PAFS           | Primer antifosfolipid sendromu                  |
| RA             | Romatooid artrit                                |
| SS             | Sjögren sendromu                                |
| SSk            | Sistemik skleroz                                |
| PM/DM          | Polimiyozit/dermatomiyozir                      |
| SVO            | Serebrovasküler olay                            |
| DVT            | Derin ven trombozu                              |
| HCV            | Hepatit C virusu                                |
| EBV            | Epstein-Barr virusu                             |
| CMV            | Sitomegalovirus                                 |
| HIV            | İnsan bağışıklık yetmezliği virusu              |
| dRVVT          | Dilue Russel viper venom testi                  |
| aPTT           | Aktive parsiyel tromboplastin zamanı            |
| KCT            | Kaolin pıhtılaşma zamanı                        |
| aPT            | Anti-protrombin                                 |
| CCP            | Kompleman kontrol protein                       |

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| ROS            | Reaktif oksijen türevi                     |
| ApoER2         | Apolipoprotein endotelyal reseptör 2       |
| TLR4           | Toll-benzeri reseptör 4                    |
| MAPK           | Mitojen-aktive protein kinaz               |
| NF- $\kappa$ B | Nüklear faktör kappa B                     |
| VCAM-1         | Vasküler hücre adezyon molekülü-1          |
| ICAM-1         | İnterselüler hücre adezyon molekülü-1      |
| TF             | Doku faktörü                               |
| IL             | İnterlökin                                 |
| PPA2           | Protein fosfataz A2                        |
| eNOS           | Endotelyal nitrik oksit sentetaz           |
| NO             | Nitrik oksit                               |
| TLR2           | Toll-benzeri reseptör                      |
| TNF $\alpha$   | Tümör nekroz faktör alfa                   |
| oxLDL          | Okside düşük dansiteli lipoprotein         |
| PF4            | Platelet faktör 4                          |
| PI3K           | Fosfotidilinositol-3-kinaz                 |
| TXB2           | Tromboksan B2                              |
| GPIIb/IIIa     | Glikoprotein IIb/IIIa                      |
| NET            | Nötrofil ekstraselüler tuzak               |
| PSGL-1         | P-selektin glikoprotein ligand-1           |
| TFPI           | Doku faktör yolağı inhibitörü              |
| KAFS           | Katastrofik antifosfolipid sendromu        |
| hCG            | İnsan koryonik gonadotropini               |
| DAF            | Decay-accelerating faktör                  |
| TIA            | Geçici iskemik atak                        |
| ISTH           | Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu |
| IUGR           | İntraüterin gelişme geriliği               |
| ITP            | İmmün trombositopenik purpura              |
| TTP            | Trombotik trombositopenik purpura          |
| HUS            | Hemolitik üremik sendrom                   |

|       |                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|
| TTE   | Transtorasik ekokardiyografi                                              |
| TEE   | Transözofageal ekokardiyografi                                            |
| EMF   | Endomiyokardial fibrozis                                                  |
| PH    | Pulmoner hipertansiyon                                                    |
| PAB   | Pulmoner arter basıncı                                                    |
| KTEPH | Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon                               |
| DAH   | Difüz alveolar hemoraji                                                   |
| AFSN  | AFS nefropatisi                                                           |
| TMA   | Trombotik mikroanjiyopati                                                 |
| mTORC | Mammalian target of rapamycin complex                                     |
| ROC   | Alıcı işletim karakteristiği ( <i>receiver operating characteristic</i> ) |
| VT    | Vasküler tromboz                                                          |
| GM    | Gebelik morbiditesi                                                       |
| LDL   | Düşük dansiteli lipoprotein                                               |
| OGTT  | Oral glukoz tolerans testi                                                |
| VKİ   | Vücut kitle indeksi                                                       |
| OD    | Optik dansite                                                             |
| AUC   | Eğri altında kalan alan ( <i>area under the curve</i> )                   |

## ÖZET

### **Antifosfolipid Sendromu (AFS) Tanılı Hastalarda AFS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu**

**Amaçlar:** Vasküler tromboz (VT) antifosfolipid sendromunda (AFS) mortalitenin en önemli sebebidir. Bu kesitsel çalışmada global AFS skoruna (GAPSS) anti-domain-I (aDI) ve IgA izotipinde antifosfolipid antikorları (aFL) eklenerek bulunacak skorun tromboz ve diğer klinik bulgular için prediktif değerini saptamayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntemler:** Elli primer AFS, 68 sistemik lupus eritematozusa (SLE) sekonder AFS ve 52 aFL(+) SLE tanılı hasta kliniklerine göre VT, gebelik morbiditesi (GM), VT+GM veya aFL(+) SLE gruplarına ayrıldı. Antikardiyolipin (aKL), anti- $\beta$ 2-glikoprotein I (a $\beta$ 2GPI) ve aDI IgG/IgM/IgA ile anti-fosfotidilserin/protrombin (aPS/PT) IgG/IgM ELISA yöntemiyle, lupus antikoagulanı (LA) aPTT ve dRVVT ile belirlendi. GAPSS ve aGAPSS literatürde önceden belirtildiği şekilde hesaplandı. Çok değişkenli regresyon analizine önce GAPSS'yi oluşturan değişkenler dahil edilerek İTF-GAPSS, ardından aDI IgG/IgM/IgA, aKL IgA ve a $\beta$ 2GPI IgA eklenerek İTF-GAPSS-2 hesaplandı.

**Bulgular:** VT ( $n=71$ ), GM ( $n=13$ ) ve VT+GM ( $n=34$ ) gruplarının ortalama GAPSS ve aGAPSS değerleri aFL(+) SLE ( $n=52$ ) grubundan yüksekti (GAPSS sırasıyla  $P<0,001$ ,  $P=0,007$ ,  $P<0,001$ ; aGAPSS sırasıyla  $P<0,001$ ,  $P=0,005$ ,  $P<0,001$ ). VT ( $\pm$ GM) içerisinde tekrarlayan trombozu ( $n=43$ ) olan ve arteriyal trombozlu ( $n=72$ ) hastaların aGAPSS'i daha yüksekti (sırasıyla  $P=0,008$ ,  $P<0,001$ ). VT ve VT+GM gruplarının ortalama İTF-GAPSS değerleri aFL(+) SLE grubundan yüksekken (sırasıyla  $P=0,029$ ,  $P=0,002$ ), GM ile aFL(+) SLE grupları arasında fark yoktu ( $P=0,432$ ). Dört grubun İTF-GAPSS-2 değerleri arasında farklılık yoktu ( $P=0,471$ ). AFS tanısı ve tromboz için optimal GAPSS, aGAPSS, İTF-GAPSS ve İTF-GAPSS-2 sınır değerleri sırasıyla  $\geq 13$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 11$  ve  $\geq 22$  olarak hesaplandı.

**Sonuçlar:** GAPSS ve aGAPSS, aFL(+) hastalarda AFS riskini başarı ile öngörmektedir. aDI ve IgA izotipinde aFL'lerin eklenmesi skorun prediktif değerini düşürmektedir. Bunun olası nedeni SLE'de hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilecek yüksek sıklıkta aDI ve IgA aFL pozitifliğidir (Bu

Çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2019-33932).



## ABSTRACT

### **Validation of the Global Antiphospholipid Syndrome Score by Adding Anti-Domain-I Antibodies and IgA Isotypes of Antiphospholipid Antibodies within the Antiphospholipid Syndrome (APS) Classification Criteria**

**Objectives:** Vascular thrombosis (VT) is the leading cause of mortality in antiphospholipid syndrome (APS). In this cross-sectional study, we aimed to evaluate the validity of a score developed by adding anti-domain-I (aDI) and IgA isotypes of antiphospholipid antibodies (aPL) to the global APS score (GAPSS) in predicting thrombosis and other clinical manifestations of APS.

**Patients and Methods:** Fifty patients with primary APS, 68 patients with APS secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and 52 patients with aPL(+) SLE were classified as VT, pregnancy morbidity (PM), VT+PM or aPL(+) SLE. Anticardiolipin (aCL), anti- $\beta$ 2-glycoprotein I (a $\beta$ 2GPI), aDI IgG/IgM/IgA and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) IgG/IgM were detected by ELISA and LA was measured by dRVVT and aPTT. The GAPSS and aGAPSS were calculated for each patient as previously defined. ITF-GAPSS were developed by assigning new regression coefficients to components of the GAPSS by multivariate regression analysis and ITF-GAPSS-2 by adding aDI IgG/IgM/IgA, aCL IgA and a $\beta$ 2GPI IgA to the analysis.

**Results:** VT ( $n=71$ ), PM ( $n=13$ ) and VT+PM ( $n=34$ ) groups had higher mean GAPSS and aGAPSS compared to aPL(+) SLE ( $n=52$ ) (GAPSS  $P < 0.001$ ,  $P=0.007$ ,  $P < 0.001$ , respectively; aGAPSS  $P < 0.001$ ,  $P=0.005$ ,  $P < 0.001$ , respectively). Within VT ( $\pm$ PM), patients with recurrent thrombosis ( $n=43$ ) and arterial thrombosis ( $n=72$ ) had higher aGAPSS ( $P=0.008$ ,  $P < 0.001$ , respectively). While the mean ITF-GAPSS of VT and VT+PM were higher than the aPL(+) SLE ( $P=0.029$ ,  $P=0.002$ , respectively), there was no difference between PM and aPL(+) SLE ( $P=0.432$ ). There was no difference between the ITF-GAPSS-2 values of the four groups ( $P=0.471$ ). The optimal GAPSS, aGAPSS, ITF-GAPSS and ITF-GAPSS-2 cut-off values for both APS diagnosis and thrombosis were calculated as  $\geq 13$ ,  $\geq 10$ , 11 and  $\geq 22$ , respectively.

**Conclusions:** The GAPSS and aGAPSS successfully predict the risk of developing APS in aPL(+) patients. Adding aDI and IgA isotypes of aPLs decreases the predictive value of the score. The possible explanation of this is high prevalence of aDI and IgA aPL positivity in SLE patients,

which may be related to disease activity (This study was funded by Istanbul University with the project number TTU-2019-33932).





## I. GİRİŞ

Antifosfolipid sendromu (AFS), antifosfolipid antikorlarının (aFL) neden olduğu arter, ven veya küçük damar trombozları ve gebelik morbiditesi ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Fosfolipidlere, fosfolipid bağlayan proteinlere veya fosfolipid-protein komplekslerine karşı gelişen patojenik aFL'ler hem AFS hem de sistemik lupus eritematozus (SLE) sınıflandırma kriterleri arasında yer almaktadır (1-3). AFS sınıflandırma kriterlerinde yer alan antikorlar solid faz testlerle belirlenen antikardiyolipin (aKL) ve anti-beta2 glikoprotein-I (a $\beta$ 2GPI) antikorlarının IgG ve IgM izotipleri ile uzamış fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri ile fonksiyonel olarak değerlendirilen lupus antikoagulanıdır (LA).

AFS tanılı 1000 hastanın 10 yıl boyunca prospektif olarak izlendiği Avrupa kohortu'nda (*Euro-Phospholipid Project*) mortalite oranı %9,3 olarak saptanmış ve en sık mortalite nedeninin vasküler trombozlar (ölümlerin %36,5'i) olduğu görülmüştür. Miyokart enfarktüsü (%13,9), inme (%11,8) ve pulmoner emboli (%5,4) önde gelen tromboz ilişkili ölüm nedenleri olarak kaydedilmiştir (4). Ayrıca geniş bir klinik ve otoantikor spektrumuna sahip SLE tanılı hastalar kümeleme analizi ile incelendiğinde, yüksek hasar indeksi ve azalmış sağ kalım ile ilişkili grubun, trombotik olayların en sık görüldüğü aFL pozitif hastalar olduğu görülmüştür (5). Bu nedenle tromboz riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi ve riskin optimize edilmesine yönelik tedavi ve takip önlemlerinin alınması aFL(+) ve AFS tanılı hasta gruplarında sağ kalımı arttıracaktır.

Farklı aFL profillerinin tromboz riski ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Sınıflandırma kriterleri dahilindeki antikorlardan LA pozitifliği ile tromboz gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6, 7). Ayrıca üçlü aFL pozitifliğinin (LA, aKL ve a $\beta$ 2GPI'nın aynı anda pozitif olması) trombotik olarak en riskli antikor profili olduğu bilinmektedir (8-10). Bunun yanında hastalık patogenezinde yer alan kriter dışı aFL'lerin de artmış trombotik risk ile ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle aKL ve a $\beta$ 2GPI antikorlarının IgA izotiplerinin ve anti-fosfolipidlerin/protrombin (aPS/PT) antikorlarının hem vasküler tromboz (VT) hem de gebelik morbiditesi (GM) ile bağlantısı gösterilmiştir (11, 12). Özellikle son zamanlarda önemi giderek daha iyi anlaşılan  $\beta$ 2GPI'nın antijenik olarak dominant bölgesi olan domain-I'e karşı gelişen anti-domain-I (aDI) antikorlarının, AFS'de trombotik ve obstetrik olaylar ile kuvvetli ilişkisi olduğu ve hastalığın tedavisinde önemli bir hedef olabileceği düşünülmektedir (13-18).

AFS'de tromboz riskini değerlendirmek amacı ile yakın zamanda iki farklı skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ottomo ve ark. tarafından geliştirilen aFL skoru (aPL-S), LA tayini için 3 farklı pıhtılaşma testini ve aKL, a $\beta$ 2GPI ile aPS/PT'nin IgG ve IgM izotiplerini içeren 6 farklı ELISA'yı içermektedir (19). Yüksek aPL-S değerleri hem AFS'de hem de diğer otoimmün hastalıklarda artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonrasında SLE tanılı hasta kohortunda geliştirilen global antifosfolipid sendrom skoru (GAPSS) ise aFL profiline (LA, aKL, a $\beta$ 2GPI ve aPS/PT) ek olarak konvansiyonel kardiyovasküler (KV) risk faktörlerini (hipertansiyon ve hiperlipidemi) de içermektedir (20). GAPSS'nin sırası ile aFL(+) SLE tanılı hastalar ve aFL(+) veya SLE tanılı hastaları içeren iki farklı prospektif kohortta tromboz riskini başarı ile öngörebildiği gösterilmiştir (21, 22). Güncel AFS sınıflandırma kriterlerinde yer almaması ve gündelik pratikte laboratuvarında rutin olarak test edilmemesi nedeni ile aPS/PT çıkarılarak mevcut skor 'düzeltilmiş GAPSS (aGAPSS)' adıyla basitleştirilmiştir (23). Primer AFS (PAFS) ve SLE'ye sekonder AFS (SLE/AFS) tanılı çeşitli retrospektif hasta kohortlarında yüksek GAPSS ve/veya aGAPSS değerlerinin artmış tromboz riski ile ilişkisi doğrulanmıştır (23-26). Ayrıca tekrarlayan trombozu olan AFS hastalarında, tek trombotik olay geçirenlere göre daha yüksek skorlar kaydedilmiştir (26-29). Yakın zamanda bu skorun, AFS sınıflandırma kriterleri arasında yer almayan, 'kriter dışı' klinik bulguları öngörmede de başarılı olabileceğini gösteren kanıtlar sunulmuştur (26, 30). GAPSS ve aGAPSS ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Trombotik ve obstetrik olaylar ile ilişkisi gösterilmiş kriter dışı aFL'lerin dahil edilmesi ile mevcut skorların prediktif değerinin artıp artmadığı henüz yanıtlanmamış bir sorudur. Bu nedenle bu kesitsel çalışmada, AFS ve aFL (+) SLE tanılı hasta kohortunda GAPSS dahilindeki aFL'lere aDI antikorlarının ve aKL ile a $\beta$ 2GPI'nin IgA izotiplerinin de dahil edilmesi ile bulunacak risk skorunun trombotik, obstetrik ve kriter dışı klinik bulguları öngörmedeki gücünü test etmeyi amaçladık.

**Tablo 1.** Literatürde yer alan GAPSS ve aGAPSS ile ilgili çalışmalar

| <b>Çalışma/Yıl</b>                    | <b>Dizayn</b>              | <b>Skor</b>     | <b>Hasta Grupları (n)</b>                                                       | <b>Bulgular</b>                                                                                               |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sciascia ve ark. 2013 (20)            | Kesitsel                   | GAPSS           | SLE (211): Geliştirme kohortu (106), validasyon kohortu (105)                   | Her iki kohortta tromboz ve/veya gebelik kaybı yaşayanlarda daha yüksek skorlar                               |
| Sciascia ve ark. 2014 (21)            | Prospektif                 | GAPSS           | Trombotik olay geçirmemiş aFL (+) SLE (51)                                      | Trombotik olay gelişen hastalarda (n=4) daha yüksek GAPSS                                                     |
| Zuily ve ark. 2015 (22)               | Prospektif                 | GAPSS           | aFL (+) veya SLE (137)                                                          | Trombotik olay gelişen hastalarda (n=16) daha yüksek skorlar                                                  |
| Oku ve ark. 2015 (25)                 | Retrospektif               | GAPSS           | AFS (41), SLE (88), RA (50), SS (16), SSK (21), PM/DM (10), diğer otoimmün (56) | Trombotik AFS'lilerde daha yüksek skorlar                                                                     |
| Sciascia ve ark. 2015 (23)            | Retrospektif               | GAPSS ve aGAPSS | PAFS (62)                                                                       | Trombotik AFS'de obstetrik AFS'ye göre ve tekrarlayan trombozu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek skorlar |
| Fernandez Mosteirín ve ark. 2017 (24) | Retrospektif               | aGAPSS          | PAFS (130), sekonder AFS (89), diğer otoimmün (100)                             | Trombotik hasta grubunda daha yüksek skorlar                                                                  |
| Radin ve ark. 2017 (31)               | Retrospektif, çok merkezli | aGAPSS          | <50 yaş, trombotik AFS (83)                                                     | Akut koroner sendromlularda (n=13) daha yüksek aGAPSS, artmış hiperlipidemi sıklığı ve çoklu aFL pozitifliği  |

|                                    |                               |        |                    |                                                                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Radin ve ark.<br>2018 (32)         | Prospektif,<br>çok merkezli   | aGAPSS | PAFS (36)          | İnme geçirenlerde ( $n=10$ )<br>daha yüksek aGAPSS,<br>artmış hiperlipidemi ve<br>anti-B2GPI IgG/IgM<br>pozitifliği                            |
| Radin ve ark.<br>2018 (30)         | Retrospektif,<br>çok merkezli | aGAPSS | PAFS (89)          | Kriter dışı bulgusu<br>olanlarda daha yüksek<br>aGAPSS, artmış aB2GPI<br>pozitifliği, ikili aFL<br>pozitifliği, SVO öyküsü ve<br>hipertansiyon |
| Radin ve ark.<br>2019 (27)         | Retrospektif,<br>çok merkezli | aGAPSS | AFS (379)          | Tekrarlayan trombozu olan<br>hastalarda diğerlerine göre<br>daha yüksek skorlar                                                                |
| Nascimento<br>ve ark. 2020<br>(29) | Prospektif                    | GAPSS  | Trombotik AFS (44) | Tekrarlayan tromboz<br>olanlarda ( $n=4$ ) daha<br>yüksek GAPSS, artmış<br>aDI ve üçlü aFL pozitifliği                                         |
| Uludağ ve<br>ark. 2020 (26)        | Retrospektif                  | aGAPSS | AFS (98)           | Trombotik AFS'de<br>obstetrik AFS'ye göre ve<br>tekrarlayan trombozu<br>olanlarda olmayanlara<br>göre daha yüksek skorlar                      |

**Kısaltmalar** AFS: Antifosfolipid sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit, SS: Sjögren sendromu, SSk: Sistemik skleroz, PM/DM: Polimiyozit/dermatomiyozit, SVO: Serebrovasküler olay

## II. GENEL BİLGİLER

### A. Tanım

AFS, klinik olarak vasküler trombozlar (arter, ven veya küçük damarlarda) ve gebelik morbiditesi (tekrarlayan abortuslar, fetal ölümler veya plasental yetmezliğe bağlı bulgular), serolojik olarak ise sebat eden aFL pozitifliği (LA, aKL IgG/IgM ve/veya aβ2GPI IgG/IgM) ile karakterize, kronik, otoimmün bir hastalıktır (1). İlk olarak 1980'lerin başında LA ve aKL pozitifliği olan SLE tanılı hastalarda tromboz ve gebelik kayıplarının daha sık olması gözlemine dayanılarak tanımlanmıştır (33). Daha sonraları hastalığın eşlik eden bir otoimmün hastalık olmadan da görülebileceği bildirilmiş ve primer AFS ve SLE ya da başka bir otoimmün hastalık ile ilişkili sekonder AFS tanımlamaları yapılmıştır (34-36).

### B. Epidemiyoloji

Edinilmiş trombofilinin en sık nedeni olan AFS'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 2, toplam prevalansı ise 100.000 kişide 50'dir (37). AFS tanılı 1000 hastayı içeren Avrupa AFS kohortunda kadın/erkek oranı 5 (SLE/AFS tanılı hastalarda oran 7, PAFS'de ise 3,5) olarak bildirilmiştir (38). Çalışmalar arasında aFL ölçümü ve değerlendirilmesi açısından standardizasyon olmaması nedeni farklı ırklar arası dağılımına ilişkin yeterli veri yoktur. PAFS ve SLE/AFS tanılı hastalarda aKL prevalansı Avrupalılarda %44-88, Afrika kökenli Amerikanlarda %11-33, Hispaniklerde %7-53 ve Asyalılarda %17-46 olarak; LA prevalansı ise Avrupalılarda %54, Asyalılarda %8-27 olarak bildirilmiştir (39).

Sağlıklı popülasyonda aFL pozitifliği prevalansı LA için %1,2-3,8, aKL için %1-12,1 ve aβ2GPI için %1,9 olarak bildirilmiştir (40, 41). Ancak bu kişilerin çok azında antikor pozitifliğinin sebat ettiği bilinmektedir. Yaş ile birlikte aFL sıklığı artmakta ve özellikle kronik hastalığı olan yaşlı popülasyonda çok daha sık görülmektedir (42). SLE tanılı hastalarda aFL pozitifliği aralıklı olarak görüldüğü için sıklığı saptamaya yönelik yapılan kesitsel çalışmaların sonuçları çok güvenilir olmamakla birlikte farklı çalışmalarda aFL sıklığı %30-40 olarak bildirilmiştir (40). Aynı değerlendirildiğinde LA sıklığı %11-30, aKL sıklığı ise %17-40'tır (43-52). Bununla birlikte SLE tanılı hastaların yaklaşık %15'inde trombotik AFS görülmektedir (53). Normal popülasyonda ise GM yaşayanların %6'sında, inme vakalarının %13,5'inde, miyokard enfarktüsü (MI) vakalarının %11'inde ve derin ven trombozu (DVT) geçirenlerin %9,5'inde aFL pozitifliği

saptanmıştır (54). Ancak bu antikorların titresini ve persistansına ilişkin sınırlı veri olması, klinik korelasyonu zorlaştırmaktadır.

Enfeksiyöz tabloların özellikle IgM ve IgA izotipinde aFL pozitifliğine neden olduğu bilinmektedir (55, 56). Hepatit C virusu (HCV), Epstein-Barr virusu (EBV), sitomegalovirus (CMV), insan bağışıklık yetmezliği virusu (HIV), parvovirus B19, adenovirus gibi birçok viral enfeksiyonda; lepra ve sfiliz başta olmak üzere çeşitli bakteri ve spiroket enfeksiyonlarında; malaria ve toksoplazmoz gibi parazitik enfeksiyonlarda da artmış aFL pozitifliği görülebilmektedir (57, 58). Bu hastaların bir kısmında antikor pozitifliğinin geçici olduğu ve tromboz kliniğinin hiç gerçekleşmediği, bir kısmında ise trombotik AFS geliştiği görülmüştür. Enfeksiyöz patolojiler dışında hem solid hem de hematolojik malignitelerde artmış aFL pozitifliği bildirilmiştir (59, 60). Malignite ile tromboz ilişkisi çok uzun zamandan bu yana bilinmektedir ve kanser hastalarının yaklaşık %15'i tromboembolik komplikasyonlar geçirmektedir. Ancak artmış tromboz sıklığı ile aFL pozitifliği arasında henüz net bir patogenetik ilişki ortaya konulamamıştır. Tüm bu gözlemler AFS tanısı alan hastaların altta yatan enfeksiyöz ve neoplastik etiyolojiler açısından araştırılmasının önemini vurgulamaktadır.

### C. Patogenez

Hastalığın patogenezinde yer alan aFL'ler anyonik fosfolipidlere, fosfolipid bağlayan proteinlere veya fosfolipid-protein komplekslerine karşı gelişmiş heterojen bir antikor topluluğudur (3). Hastalığın tanı kriterlerinde yer alan aKL ve a $\beta$ 2GPI'nin IgG ve IgM izotipleri ELISA yöntemi ile belirlenirken, LA fonksiyonel assayler ile değerlendirilmektedir. LA testi tarama, karışım ve doğrulama olmak üzere 3 basamaktan oluşmaktadır. Tarama testinde pıhtılaşma zamanının aFL bağımlı olarak uzadığı gösterilir. Bunun için dilue Russel viper venom testi (dRVVT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), dilue aPTT, kaolin pıhtılaşma zamanı (KCT) gibi intrinsik koagülasyon yolağını değerlendiren testler kullanılmaktadır. Tarama testinde pıhtılaşma zamanı uzun saptanan hastaların plazmaları karışım testinde eşit oranda normal plazma ile karıştırılır. Pıhtılaşma faktörü eksikliğinde, karışım testi ile pıhtılaşma zamanının normale dönmesi, ancak aFL pozitifliğinde uzamış olarak kalması beklenir. Son olarak doğrulama testinde ortama anyonik fosfolipid eklendiğinde pıhtılaşma zamanının normale dönmesi hastanın LA pozitif olduğunu gösterir (61). Kriter dahilindeki antikorlar dışında özellikle protrombine karşı

gelişen anti-protrombin (aPT) ve aPS/PT antikorlarının artmış trombotik risk ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin aPS/PT antikorlarında daha kuvvetli olduğu bilinmektedir (62).

LA aktivitesine neden olan antikorlardan özellikle a $\beta$ 2GPI'in artmış tromboz riski ile olan ilişkisi gösterilmiştir (63). AFS tanılı hastalardan elde edilmiş antikorlar fare deneylerinde vasküler hasar zemininde tromboz gelişimine neden olurken, a $\beta$ 2GPI fraksiyonu çıkarıldığında tromboz gelişiminin gözlenmediği kaydedilmiştir (64). Bu gözlemler ve daha sonrasında gösterilen moleküler mekanizmalar  $\beta$ 2GPI'i hastalık patogenezinde önemli bir yere oturtmaktadır.  $\beta$ 2GPI, kompleman kontrol protein (CCP) süperfamilyasına ait, 5 domainden oluşan (DI-DV) ve normalde dolaşımda kapalı sirküler halde bulunan bir proteindir (65). Fizyolojik işlevlerinin tamamı henüz aydınlatılmamış olsa da, dolaşımda bulunan apoptotik hücre kalıntılarına bağlanarak makrofajlar tarafından fagosit edilmelerini kolaylaştırdığı, lipopolisakkaritlerin nötralizasyonu ve temizlenmesinde rol oynadığı, koagülasyon ve kompleman kaskadlarında düzenleyici olarak bulunduğu ve serbest tiyol formunun endotel hücrelerini oksidatif strese bağlı hücre ölümünden koruduğu bilinmektedir (66-69).  $\beta$ 2GPI'in tüm domainlerinde bir çift (DV'te ek olarak bir adet daha) disülfid bağı mevcuttur (70). Normalde DI ve DV'te bulunan disülfid bağları açılmış olarak serbest tiyol formunda olan  $\beta$ 2GPI, oksidatif stres altında bu bölgelerde de disülfid bağı kurulması sonucu okside forma geçer. Trombotik AFS hastalarında okside  $\beta$ 2GPI fraksiyonunun kontrol gruplarına göre daha yüksek düzeylerde saptanması okside formun immünojenik özellikte olduğunu düşündürmektedir (71). Dolaşımda sirküler halde bulunan  $\beta$ 2GPI, antikorlar tarafından bağlanmaz. Pozitif yüklü aminoasitlerden zengin DV, hücre membranındaki anyonik fosfolipidlere bağlandığında sirküler yapı açılarak "*balık oltası*" benzeri konformasyona geçer ve DI üzerindeki dominant antijenik bölge (Arg39-Arg43) açığa çıkar (72, 73). Bu bölgeye bağlanan IgG izotipinde antikorların (aDI) hem VT hem de GM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13, 18).

AFS'de trombozların ataklar halinde görülmesi ve aFL pozitif bireylerin tamamında tromboz gerçekleşmemesi, ayrıca AFS tanılı hastalardan farelere verilen antikorların vasküler hasar yokluğunda tromboza neden olmaması hastalıkla ilgili "*çift vuruş*" hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Buna göre aFL varlığı ilk vuruşu oluştururken, araya giren enfeksiyon, cerrahi, immobilizasyon, gebelik veya hormon replasman tedavisi gibi bir trombofilik durum ise ikinci vuruştur (74). Çoğu zaman araya giren nedeni tespit etmek mümkün değildir. Özellik artmış oksidatif stresin endotel ve çevresini protrombotik bir fenotipe dönüştürdüğü düşünülmektedir.

AFS tanılı hastalarda monosit ve nötrofillerde artmış reaktif oksijen türevi (ROS) üretimi,  $\beta$ 2GPI'in serbest tiyol formunun endotel hücrelerini oksidatif hasardan koruyucu özellikte olması ve trombotik AFS'de okside formdaki  $\beta$ 2GPI'in artmış olması, aFL pozitif kadınlarda azalmış paraoksonaz aktivitesi görülmesi AFS'de artmış oksidatif stresin hastalık patogenezindeki önemini göstermektedir (69, 71, 75, 76).

Trombotik AFS'nin patogenezinde aFL'ler ile endotel hücreleri, monositler ve trombositler arasındaki etkileşim önemli yer tutar. Hücre üzerindeki reseptörüne bağlanan  $\beta$ 2GPI, antikor ile bağlanması sonucunda dimer oluşturarak hücre içi sinyal yollarını aktive ederler.

Endotel hücresi üzerindeki annexin A2, apolipoprotein endotelyal reseptör 2 (ApoER2) ve toll-benzeri reseptör 4 (TLR4), kalretikülin, nükleolin kompleksleri gibi reseptörlere bağlanan  $\beta$ 2GPI-antikor kompleksi p38 mitojen-aktif protein kinaz (p38 MAPK) sinyal yolağı ile nükleer faktör kappa B'nin (NF- $\kappa$ B) nükleusa translokasyonu sayesinde endotel hücrelerini aktive eder (77-81). Bunun sonucunda endotel hücrelerinde E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi lökosit adezyon proteinlerinin ekspresyonu artar (82, 83). Doku faktörü (TF) ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) ekspresyonunda artış olur (84, 85). Ayrıca ApoER2 reseptörüne bağlanan  $\beta$ 2GPI-antikor kompleksi hücre içi protein fosfataz A2 (PPA2) aktivitesini arttırarak endotelyal nitrik oksit sentetazın (eNOS) defosforile edilmesine ve enzimatik aktivitesinin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda azalan nitrik oksit (NO) düzeyleri lökosit adezyonunu ve tromboza yatkınlığı arttırır (78).

Benzer şekilde monositlerde de annexin A2, TLR4 ve TLR2 reseptörlerine aFL bağlanması sonucu p38 MAPK sinyal yolağı ile TF ve tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ) ekspresyonunda artış olur (86, 87). Ayrıca monosit ve nötrofillerde aFL ilişkili mitokondriyal fonksiyonların bozulması sonucunda reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretiminde artış olmaktadır (75). Bunun sonucunda hastalığı tetikleyen oksidatif stres daha da artmaktadır. AFS tanılı hastalarda tromboza yatkınlık sağlayan bir diğer önemli neden de artmış aterosklerozdur. Dolaşımdaki okside haldeki düşük dansiteli lipoproteinler (oxLDL) ile  $\beta$ 2GPI'in oluşturduğu komplekslere aFL bağlanmasının makrofajlar tarafından fagositozu kolaylaştırması ve köpüksü hücre oluşumunu arttırması hızlanmış aterosklerozun patogenezinde önemli yere sahiptir (88, 89).

$\beta$ 2GPI-antikor kompleksi von Willebrand faktörü reseptörü olan glikoprotein Ib $\alpha$ 'ya (GPIb $\alpha$ ), platelet faktör 4'e (PF4) ve ApoER2'e bağlanarak p38 MAPK ve fosfatidilinositol-3-



kinaz (PI3K) sinyal yolları ile trombositleri aktive eder (90-93). Bunun sonucunda tromboksan B2 (TXB2) üretimi ve fibrinojen reseptörü glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) ekspresyonundaki artış trombositlerin agrege olmasına neden olur (93, 94).

Nötrofillerin AFS patogenezindeki yerine ilişkin yakın zamanda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nötrofillerden salınan kromatin ve nötrofil granül proteinleri ağına '*nötrofil ekstraselüler tuzak (NET)*' ve bu işleme de NETozis adı verilmektedir (95). Patojenleri öldürmeyi kolaylaştırma işlevinin dışında trombozu kolaylaştırıcı özellikleri de keşfedilmiştir (96). Nötrofile bağlanan  $\beta$ 2GPI-antikor kompleksi P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) ve Mac-1 adezyon proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Bunun sonucunda endotele bağlanarak aktive olan nötrofiller, kompleman C5a ve TLR4 sinyal yolağının da yardımı ile NETozisi gerçekleştirirler (97). Ayrıca AFS hastalarında bulunan anti-NET antikorlarının DNazlar tarafından NET'lerin parçalanmasını engellediği gösterilmiştir (97).

Hücrel etkilerinin yanında  $\alpha$ 2GPI antikorları direkt olarak koagülasyon kaskadındaki doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI) ve aktive protein C gibi antikoagulan özellikteki regülatör proteinlerin aktivitelerini baskılayarak da tromboza yatkınlık oluşturur (98, 99). Doğal antikoagulan aktiviteyi bozan aFL ilişkili bir diğer mekanizma, normal şartlarda fosfolipid yüzeyleri örterek TF bağımlı koagülasyonu engelleyici bir kalkan olarak görev yapan bir protein olan annexin A5 aktivitesinin bozulmasıdır (100, 101).

Tip I interferonlar doğal ve adaptif immün sistemde çeşitli fonksiyonları olan sitokinlerdir ve başta SLE olmak üzere birçok bağ dokusu hastalığının patogenezinde rol aldıkları gösterilmiştir (102). Yakın zamanda hem PAFS hem de SLE/AFS'de tip I interferon ilişkili gen ekspresyonunda ve interferon yolağına ait biyobelirteçlerin düzeyinde artış olduğu ve bunun bozulmuş endotel progenitör hücre matürasyonu ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103).

$\beta$ 2GPI'in kompleman yolağı regülasyonunda görev aldığı ve kompleman aktivasyonunun hem trombotik hem de obstetrik AFS patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Klasik kompleman yolağının  $\alpha$ 2GPI ve anti-C1q antikorları aracılığı ile aktive olması sonucu oluşan C5a'nın nötrofillerde, monositlerde ve endotelde TF ekspresyonunu arttırdığını, ayrıca C5b-9 kompleksinin direkt endotel hasarına neden olarak ve endotelde P-selektin ekspresyonu ve prokoagulan mikroveziküllerin salınımında artışa neden olarak trombozu tetiklediğini göstermiştir (104). Yakın zamanda üçlü aFL pozitifliği olan ve tekrarlayan trombozları olan hasta grubunda kompleman aktivasyonunun daha belirgin olduğu ve katastrofik AFS'de (KAFS) kompleman

regülatör genlerde mutasyon sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (105).

AFS'li hastalardaki GM ve plasenta disfonksiyonu  $\beta$ 2GPI'e bağlanan aFL'lerin plasenta üzerindeki etkileri ile oluşmaktadır. AFS'de gebelik komplikasyonlarının geniş bir spektrumda görülmesi plasenta trombozu dışında farklı mekanizmaların da obstetrik AFS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Plasenta, maternal kanla dolu olan intervillöz aralıktaki sinsityotrofoblast adı verilen multinükleer hücrelerle kaplı plasental villüslerin oluşturduğu geniş bir ağıdır. Sinsityotrofoblastlar, altlarındaki villöz sitotrofoblastlardan gelişen terminal olarak farklılaşmış epitelidir. Bazı plasental villüslerdeki özelleşmiş villöz sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblastları penetre ederek maternal desiduanın içine doğru büyüyen ve plasentayı uterusu sabitleyen ekstravillöz trofoblastları oluştururlar (106). Sinsityotrofoblastlara farklılaşacak trofoblastların hücre membranındaki negatif yüklü fosfatidilserinler  $\beta$ 2GPI bağlanması için uygun ortamı sağlar (107). In-vitro çalışmalar aFL'lerin trombozdan bağımsız olarak direkt olarak trofoblastlar üzerindeki  $\beta$ 2GPI'e bağlanarak etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkileri direkt hücre hasar, apoptozisin tetiklenmesi, proliferasyon ve sinsitya oluşumunun inhibisyonu, insan koryonik gonodotropin (hCG) salınımında azalma ve invazyonunun bozulması şeklinde özetlemek mümkündür (108). Ayrıca tekrarlayan gebelik kayıpları olan AFS hastalarında aFL ilişkili endometrium farklılaşmasında bozulma ve kompleman regülatör proteini "*decay-accelerating faktör (DAF/CD55)*" ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (109).

Trofoblast fonksiyonunu etkilemenin yanı sıra aFL'ler intervillöz aralıkta tromboz gelişimini indükleyerek gebelik morbiditesine sebep olurlar. Normal gebeliklerde sinsityotrofoblastlar tarafından eksternalize edilen fosfatidilserin, maternal koagülasyon faktörlerinden fosfatidilserin bağlayıcı bir protein olan annexin A5 ile korunur. In vitro deneylerde ve histopatolojik olarak aFL'lerin annexin A5'i plasental yüzeylerden uzaklaştırdığı ve plasental trombozu tetiklediği gösterilmiştir (110, 111).

AFS'li hastalarda plasental disfonksiyon ve fetal ölümü açıklayan bir diğer mekanizma uteroplasental bölgedeki lokal, akut inflamasyondur. Bu inflamasyonun klasik kompleman yolağının aktivasyonunun bir sonucu olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Gebe farelere intraperitoneal olarak IgG izotipinde aFL enjekte edildiğinde gebeliklerin düşük ve büyüme geriliği ile sonuçlandığı görülmüştür. Desiduanın immunohistokimyasal incelemesinde kompleman birikimi, nötrofil infiltrasyonu ve lokal TNF $\alpha$  sekresyonu saptanmıştır (112-114).

Kompleman yolağının son ürünlerinden C5a, plasentayı infiltre eden nötrofilleri, monosit ve trombositleri stimüle ederek TF ekspresyonunu, ROS oluşumunu, inflamatuvar sitokinler ve proteolitik enzimlerin salınımını artırır (113). Ayrıca aFL'ler komplemandan bağımsız olarak ekstravillöz trofoblastlar üzerindeki TLR4 üzerinden IL-8, IL-1 $\beta$ , MCP-1 ve GRO- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırırken, TLR4-bağımsız bir yolakla IL6 sekresyonunu azaltıp trofoblast migrasyonunu sınırlandırır (115, 116).

#### D. Tanı ve Sınıflandırma

AFS sınıflandırma kriterleri ilk kez Ekim 1998'de Japonya'nın Sapporo şehrinde toplanan 8. Uluslararası Antifosfolipid Antikor Kongresi sırasında belirlenerek 1999 yılında '*Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri*' olarak yayınlanmış ve sonrasında valide edilmiştir (117, 118). 2006 yılında ise Sidney'de laboratuvar kriterlerine a $\beta$ 2GPI eklenerek, iki aFL pozitifliği arasındaki süre 6 haftadan 12 haftaya çıkarılarak ve laboratuvar kriterleri için sınırlar netleştirilerek '*Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri*' olarak güncellenmiştir (Tablo 2) (1). Klinik kriterleri vasküler tromboz ve gebelik morbiditesi oluştururken, laboratuvar kriterleri en az 12 hafta, en fazla 5 yıl ara ile iki defa gösterilen LA ile IgG ve/veya IgM izotipinde aKL ve a $\beta$ 2GPI pozitifliklerini içermektedir. Tanı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterinin mevcut olması gerekmektedir.

#### E. Klinik Özellikleri

##### 1. Vasküler Tromboz

Hastalığın en sık klinik bulgusu venöz trombozdur ve en sık DVT olarak görülmektedir. AFS tanılı 1000 hastanın dahil olduğu Avrupa AFS kohortunda başlangıçta hastaların %37'sinde venöz tromboz, %27'sinde arteriyal tromboz ve %15'inde hem arteriyal hem de venöz tromboz mevcuttur. DVT (%31,7), inme (%13,1), pulmoner emboli (%9), yüzeysel tromboflebit (%9,1) ve geçici iskemik atak (TIA) (%7) en sık görülen trombotik tutulumlardır (119). Aynı kohortun 10 yıllık prospektif takibinde en sık klinik bulgu vasküler trombozdur (ilk 5 yılda hastaların %16,6'sında, ikinci 5 yılda %15,3'ünde). 10 yıllık izlemde en sık görülen trombotik tutulumlar sırası ile inme (%5,3), TIA (%4,7), DVT (%4,3) ve pulmoner embolidir (%3,5) (4). Bu kohortta en önde gelen mortalite nedeni vasküler trombozdur (ölümlerin %36,5'i) ve mortalite ile ilişkisi

en yüksek trombotik tutulumlar miyokart enfarktüsü (%13,9), inme (%11,8) ve pulmoner embolidir (%5,4) (4).

Daha nadir rastlanmakla birlikte renal ven trombozu, portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu, serebral venöz tromboz, retinal ven trombozu görülebilecek diğer venöz trombozlardır. Miyokard enfarktüsü, periferik arter trombozu (dijital enfarkt) ve adrenal enfarkt, splenik enfarkt gibi diğer organ enfarktları görülebilecek diğer arteriyal tutulumlardır.

**Tablo 2.** Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri

| <b>Klinik Kriterler</b>                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Vasküler tromboz                                                                                                                                                                                          |
| Herhangi doku veya organda, görüntüleme ile veya histopatolojik olarak gösterilmiş arter, ven veya küçük damar trombozu olması (Histopatolojik doğrulamada damar duvarında anlamlı inflamasyon olmamalıdır.) |
| 2. Gebelik morbiditesi                                                                                                                                                                                       |
| a. $\geq 10$ gestasyonel haftalık, morfolojik olarak normal en az bir fetüsün açıklanamayan ölümü                                                                                                            |
| b. Eklampsi, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle morfolojik olarak normal en az bir yenidoğanın 34. gestasyon haftasından önce prematür doğumu                                              |
| c. Maternal anatomik ve hormonal anormalliklerin ve kromozomal anomalilerin dışlanmasından sonra, 10. gestasyonel haftadan önce nedeni açıklanamayan en az üç ardışık spontan abortus                        |
| <b>Laboratuvar Kriterleri</b>                                                                                                                                                                                |
| 1. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu (ISTH) kılavuzuna göre plazmada belirlenmiş lupus antikoagülan (LA) aktivitesi varlığı                                                                         |
| 2. Serumda standart ELISA ile belirlenmiş orta veya yüksek titrede ( $\geq 40$ GPLU/MPLU veya $\geq 99$ . Persentil) IgG ve/veya IgM izotipinde antikardiyolipin antikorları (aKL)                           |
| 3. Serumda standart ELISA ile belirlenmiş titresi $\geq 99$ . Persentilde IgG ve/veya IgM izotipinde anti- $\beta 2$ glikoprotein I antikorları (a $\beta 2$ GPI)                                            |

## 2. Obstetrik AFS

Obstetrik AFS tanımı farklı patolojik durumları içerir: erken dönem (<10 hf) tekrarlayan gebelik kayıpları, fetal ölüm, plasental yetmezliğin ve intrauterin büyüme geriliğinin (IUGR) eşlik ettiği erken ciddi preeklampsi, AFS'nin mikroanjyopatik bulguları içinde yer alan HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni) (1, 120). Avrupa AFS kohortunda toplam 1580 gebelik gerçekleşmiş olup erken (<10 hf) gebelik kaybı (%35,4) en sık gebelik morbiditesi olarak görülmüştür. Bunu sırasıyla geç fetal kayıp (%16,9), prematür doğum (%10,6), preeklampsi (%9,5), eklampsi (%4,4) ve ablasyo plasenta (%2) izlemektedir (119). Bu kohortun 10 yıllık prospektif izleminde 188 gebelik gerçekleşirken, canlı doğum oranı %72,9'dur. Bu doğumların %48,2'si prematür gerçekleşirken, %26,3'ünde IUGR görülmüştür. En sık obstetrik bulgu erken gebelik kaybı (%16,5) olarak raporlanmıştır (4).

AFS veya aFL(+) SLE tanılı 144 hastayı içeren çok merkezli prospektif '*PROMISSE (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus)*' çalışmasında LA prediktif değeri en yüksek antikor olarak bulunmuştur. Bu çalışmada LA yokluğunda aKL ve aβ2GPI pozitifliğinin gebelik prognozu için prediktif olmadıkları gösterilmiştir (121). Bir diğer retrospektif, çok merkezli, vaka-kontrol çalışmasında SLE veya başka bir otoimmün hastalığın varlığı, vasküler tromboz ve gebelik kaybı öyküsü olması, üçlü pozitif aFL profili varlığı tekrarlayan gebelik morbiditesi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (122).

## 3. Kriter Dışı Klinik Bulgular

AFS sınıflandırma kriterleri içerisinde yer almayan, aFL ilişkili gelişen, non-trombotik bir dizi klinik bulgu tanımlanmıştır. Bu kriter dışı bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir (123).

En sık görülen hematolojik bulgu olan trombositopeni 12 hafta ara ile en az 2 defa bakılan mutlak trombosit sayısının  $<100 \times 10^9/\text{mm}^3$  olması şeklinde tanımlanmıştır (1). AFS'de trombositopeni sıklığını belirlemeye yönelik farklı çalışmalar %16-53 arasında değişen frekanslar bildirmiştir (124). Avrupa AFS kohortunda trombositopeni sıklığı PAFS tanılı hastalarda %21, SLE/AFS tanılı hastalarda ise %42'dir (119). AFS'li hastalarda trombositopeni genellikle ılımlı seyreder ve nadiren kanamaya neden olur. Ayrıca AFS'de trombositopeninin trombotik komplikasyonlar açısından koruyucu olmadığı bilinmektedir (124). İzole immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı ile izlenen hastalarda farklı sıklıklarda (%26-67) aFL pozitifliği bildirilmiş ve

özellikle LA pozitifliği izlemde artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur (124-126).

AFS’de daha nadir olarak görülebilen diğer hematolojik tutulumlar otoimmün hemolitik anemi, Evans sendromu ve trombotik trombositopeni purpura (TTP) ile hemolitik üremik sendrom (HUS) gibi trombotik mikroanjiyopati tablolarıdır.

**Tablo 3.** AFS’de kriter dışı klinik bulgular(123)

|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Deri</b><br>Livedo retikularis<br>Livedo rasemoza<br>Psödovaskülitik lezyonlar<br>Deri nekrozu ve ülserler<br>Splinter hemorajileri                                                       | <b>Nöropsikiyatrik</b><br>Akut ensefalopati<br>Serebellar ataksi<br>Kore<br>Hemiballismus<br>Kognitif disfonksiyon<br>Epileptik nöbet<br>Guillain-Barre sendromu<br>Migren<br>Multipl skleroz benzeri lezyonlar<br>Transvers myelit<br>Sensörinöral işitme kaybı<br>Psikoz<br>Bipolar afektif bozukluk<br>Obsesif kompulsif bozukluk |
| <b>Hematolojik</b><br>Trombositopeni<br>Otoimmün hemolitik anemi<br>Evans sendromu<br>Trombotik mikroanjiyopati<br>Trombotik trombositopenik purpura (TTP)<br>Hemolitik üremik sendrom (HÜS) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Renal</b><br>Renal arter trombozu/oklüzyonu/stenoza<br>Renal ven trombozu<br>Renal mikroanjiyopati<br>Glomerular hastalık<br>Renal kortikal iskemi                                        | <b>Kardiyovasküler</b><br>Kalp kapak hastalığı<br>İskemik kalp hastalığı<br>Sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu<br>Pulmoner hipertansiyon<br>Endomiyokardiyal fibrozis (EMF)<br>Ateroskleroz<br>Hipertansiyon                                                                                                                       |

Çoğunlukla histopatolojik olarak vasküler oklüzyon ile ilişkili olan cilt bulguları AFS hastalarının %49'unda görülmektedir (124). En sık görülen cilt bulgusu olan livedo retikülaris (%25,5) arteriyal tromboz (özellikle inme ve oküler iskemi), nöbet, kalp kapak hastalığı (KKH) ve arteriyal hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (127). SLE/AFS tanılı hastalarda ve kadınlarda daha yaygın olarak görülmektedir (124). Daha geniş alanda ve sınırları düzensiz olan formu livedo rasemoza olarak adlandırılmaktadır. AFS'li hastalarda daha nadir olarak livedoid vaskülopati, cilt nekrozu ve ülserleri, subungal splinter hemorajileri ve anetoderma gibi deri bulguları görülebilir (127).

İskemik inme, geçici iskemik atak ve serebral venöz trombozlar dışında aFL ilişkili birçok nörolojik ve psikiyatrik tablo tanımlanmıştır. Bunların başlıcaları migren, epileptik nöbet, kognitif disfonksiyon, kore, distoni, parkinsonizm, transvers myelit, multipl skleroz benzeri lezyonlar, lökoensefalopati, demans, geçici global amnezi, Tourette sendromu, psikoz, bipolar afektif bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluktur (123). Avrupa AFS kohortunda en sık görülen nontrombotik nörolojik tablolar sırası ile migren (%20,2), epileptik nöbet (%7), multienfarkt demans (%2,5), kore (%1,3) ve akut ensefalopatidir (%1,1) (119). Nontrombotik nörolojik bulguların gelişiminde aFL'nin direkt olarak nöronlara, glia hücrelerine ve endotele bağlanması sonucu oluşan lokal inflamasyon, nörotoksisite ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulmasının etkili olabileceği düşünülmektedir (128).

AFS'de en sık kardiyak tutulum şekli KKH'dir. aFL ilişkili KKH, kapak kalınlığının >3 mm olması, kapağın proksimal veya orta kısmının lokalize kalınlaşması, mitral kapağın atrial yüzünde veya aortik kapağın vasküler yüzünde düzensiz nodüller ve/veya romatizmal ateş ya da infektif endokardit öyküsü olmaksızın kapak disfonksiyonu (orta-şiddetli yetmezlik veya darlık) olarak tanımlanmıştır (1). Bu bulgular transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile saptanmalı, darlık veya yetmezliğin varlığı ve şiddeti doppler ekokardiyografi ile gösterilmelidir. Avrupa AFS kohortunda KKH sıklığı %14,3 olarak bildirilmiştir (119). Ancak bu kohorttaki tüm hastalara sistematik olarak ekokardiyografi yapılmadığı göz önünde bulundurulduğunda gerçek sıklığın daha fazla olduğu düşünülmektedir. 23 farklı ekokardiyografi çalışmasını içeren, SLE tanılı toplam 1656 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde KKH sıklığı %31 olarak saptanmış ve aFL pozitif hastalarda KKH ve Libman-Sacks endokarditi riskinin sırasıyla 3 ve 3,5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada LA ve aKL IgG pozitifliğinin KKH riski ile ilişkisi en yüksek antikor profilleri olduğu, en sık etkilenen

kapakçıkların sırası ile mitral ve aort kapakçığı, en sık bozukluğun ise yetmezlik olduğu gösterilmiştir (129). Ekokardiyografi çalışmaları PAFS tanılı hastaların ise yaklaşık üçte birinde KKH olduğunu göstermiştir (130).

AFS'li hastalarda KKH dışında koroner arterde veya mikrovasküler dolaşımda tromboza bağlı iskemik kalp hastalığı, sağ veya sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, intrakardiyak tromboz ve endomiyokardiyal fibrozis (EMF) de görülebilmektedir. Avrupa AFS kohortundaki hastaların %5,5'inde MI, %2,9'unda kardiyomiyopati, %2,7'sinde angina, %2,7'sinde vejetasyonlar ve %0,4'ünde intrakardiyak trombüs saptanmıştır. Hastaların %2,8'inde MI, hastalığın başlangıç bulgusu olarak bildirilmiştir (119).

Pulmoner hipertansiyon (PH), istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB)  $\geq 25$  mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır. TTE ile noninvazif olarak ölçülen sistolik PAB değerinin  $\geq 40$  mmHg olması da PH tanısı için anlamlıdır. AFS'de PH sıklığını saptamaya yönelik çalışmalar, hasta profilindeki ve tanı yöntemlerindeki farklılıklar nedeni ile %2 ile %24 arasında değişen frekanslar bildirmişlerdir (131). AFS tanılı hastalarda PH sıklıkla kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) zemininde gelişse de bazı hastalarda non-trombotik pulmoner hipertansiyon da görülebilmektedir. LA ve orta-yüksek titrede aKL IgG pozitifliği KTEPH ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (132). AFS'de PH dışında bir diğer pulmoner tutulum nadir olarak karşılaşılan diffüz alveolar hemorajidir (DAH). Klinik olarak hipoksemi, öksürük, hemoptizi ve plöretik göğüs ağrısı ile karakterize DAH, özellikle KAFS ile birlikte görülür (KAFS hastalarının %12'si) ve mortalitesi yüksek (%21) bir tablodur (133).

AFS 'de böbrek tutulumu farklı şekillerde gerçekleşebilir. Renal arter trombozu, stenoza veya renal ven trombozu klinik olarak yan ağrısı, hematüri, akut böbrek hasarı ile ortaya çıkar ve doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi, bilgisayarlı tomografik anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir (134). İntrarenal vasküler lezyonlara bağlı gelişen AFS nefropatisi (AFSN) non-inflamatuvar trombofili bir tablodur ve immün kompleks birikimi ile seyreden lupus nefritinden bu şekilde ayırt edilir. Gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte, farklı yayınlar %6-25 arasında değişen frekanslar bildirmiştir (134). Kesin tanısı histopatolojik olarak konulabilir. Akut ve en sık rastlanan lezyonu fibrin trombozu ile karakterize trombotik mikroanjiyopati (TMA) iken, kronik olarak fibröz intimal hiperplazi, organize trombus, fokal kortikal atrofi ve arter/arteriollerde fibröz obliterasyondur. aFL pozitif bir hastada diğer TMA



nedenleri ekarte edildikten sonra az bir akut veya kronik lezyonun varlığı AFSN tanısı koydurur (130). Klinik olarak hipertansiyon, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek yetmezliği, hematüri, non-nefrotik düzeyde proteinüri (sıklıkla 0,5 – 3 gr/gün arası) ile ortaya çıkar (134). Yakın zamanda AFSN hastalarında vaskülopatik lezyonların patogeneğinde ‘*mammalian target of rapamycin complex (mTORC)*’ yolağının rol oynadığı ve bu yolağı inhibe eden rapamisin ile tedavi edilen renal transplantlı AFSN hastalarında allograftta yeni vasküler lezyonların gelişmediği gösterilmiştir (135).

#### 4. Katastrofik AFS

AFS’li hastalarda yaklaşık %1’inde görülen KAFS, progresif, multipl trombozlar ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize ve %36 mortalite hızı ile önemli bir klinik tablodur (119, 136). 2002 yılında Uluslararası Antifosfolipid Antikor Kongresi’nde belirlenen sınıflandırma kriterleri şu şekildedir: 1) üç veya daha fazla organ, sistem ve/veya dokunun tutulumu; 2) bulguların eş zamanlı veya bir haftadan kısa sürede gelişmesi; 3) küçük damar oklüzyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi; 4) laboratuvarla aFL pozitifliğinin (LA ve/veya aKL) tespiti. Dört kriterin tamamı varsa ‘kesin KAFS’, üçü (1, 2, 4 veya 1, 3, 4) varsa veya dört kriterde karşılanıyor ancak 2 organ tutulumu varsa ‘olası KAFS’ tanısı konulur (137).

547 hastalık KAFS kohortunda en sık tutulan organlar sırası ile böbrekler (%74), beyin (%56), akciğerler (%55), kalp (%53), cilt (%45), periferik damarlar (%37) ve karaciğerdir (%34) (136). Daha nadir olarak gastrointestinal sistem, dalak, sürrenal glandlar, pankreas, retina ve kemik iliği tutulumu olabilir. Laboratuvar olarak en sık trombositopeni (%60) görülürken, vakaların %15’inde mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) tablosu izlenmektedir. Atakların %83’ünde LA, %81’inde aKL IgG, %75’inde a $\beta$ 2GPI IgG, %51’inde aKL IgM ve %44’ünde a $\beta$ 2GPI IgM pozitifliği saptanmıştır (136).

Hastaların yarısından fazlasında tetikleyici bir neden saptanabilmektedir. En sık tetikleyici nedenler enfeksiyonlar (%29), cerrahi (%9), maligniteler (%9), oral kontraseptif kullanımı (%4), gebelik (%3), ilaçlar (%3) ve SLE alevlenmesidir (%2) (136).

#### F. AFS’de Trombotik Risk Stratifikasyonu

Risk stratifikasyonu, ‘istenmeyen sonucun gerçekleşme olasılığında artış ile ilişkili tespit edilebilir etmenleri belirlemeyi sağlayan istatistiksel yöntem’ olarak tanımlanmıştır (138). Bu

sayede risk faktörlerinin önceden belirlenerek modifiye edilmesi, olası istenmeyen sonucun etkilerini azaltmayı sağlar. AFS'de vasküler tromboz mortalitenin en önde gelen nedeni olduğu için, tromboz riski önceden belirlenerek preventif ve terapötik önlemlerin alınması hayati öneme sahiptir (4).

AFS'de aFL profili ile tromboz gelişim riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma, farklı sonuçlar bildirmiştir. Orta-yüksek titrede aKL IgG pozitifliği ile artmış tromboz riski arasında ilişki bildirilse de çalışmalarında çoğunda en güçlü ilişki LA pozitifliği ve özellikle üçlü aFL pozitifliği ile tromboz riski arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (6, 7, 9, 10, 139).

AFS'de tromboz riskini değerlendirmek amacı ile yakın zamanda iki farklı skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ottomo ve ark. tarafından geliştirilen aFL skoru (aPL-S), farklı otoimmün hastalıklara sahip 233 hastalık bir kohortta geliştirilmiş ve en az 2 yıl takip edilen 296 hastalık ikinci bir kohort üzerinde tromboz gelişimi açısından prediktif değeri retrospektif olarak test edilmiştir (19). aPL-S, LA tayini için 3 farklı pıhtılaşma testi (aPTT, dRVVT ve KCT) ile aKL, aβ2GPI ve aPS/PT'nin IgG ve IgM izotiplerini tayin eden 6 ELISA testini içermektedir (Tablo 4). Bu çalışmada ikinci kohortta tromboz geçiren hastalarda medyan aPL-S değeri tromboz geçirmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır. Tromboz gelişimi için aPL-S  $\geq 10$ ,  $\geq 30$  ve  $\geq 50$ 'nin olasılık oranları (odds ratio, OR) sırası ile 2,86 (%95 CI 1,33–6,6;  $P=0,006$ ), 5,27 (%95 CI 2,32–11,95;  $P=0,0001$ ) ve 5,31 (%95 CI 1,81–15,53;  $P=0,0008$ ) olarak saptanmıştır ve çok değişkenli analizde aPL-S  $\geq 30$  tromboz gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (19).

Sciascia ve ark. tarafından geliştirilen GAPSS, SLE tanılı 211 hastadan oluşan kohort geliştirme kohortu ( $n=106$ ) ve validasyon kohortu ( $n=105$ ) şeklinde ikiye ayrılarak oluşturulmuştur. Çok değişkenli analizde otoantikorlardan LA, aKL IgG/IgM, aβ2GPI IgG/IgM ve aPS/PT IgG/IgM pozitifliği ile KV risk faktörlerinden arteriyel hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı tromboz ve gebelik kaybı için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. GAPSS bu değişkenlere β-regresyon sabitleri ile orantılı değerler verilerek oluşturulmuştur (Tablo 5) (20). Validasyon kohortunda da trombozu ve/veya gebelik kaybı olan hastalarda daha yüksek GAPSS değerleri saptanmış ve alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrisi kullanılarak GAPSS  $\geq 10$  tanısal doğruluğu en iyi üst sınır olarak belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından yapılan, tamamı aFL (+) olan SLE tanılı 51 hastanın prospektif olarak ortalama 34 ay takip edildiği çalışmada, izlem sırasında GAPSS değerinde  $\geq 3$  artış vasküler olay riskini en iyi ön gördüren faktör olarak bulunmuştur (OR=48; %95 CI 6,90–333,85;  $P=0,0001$ ) (21). Zuily ve ark.

tarafından yapılan bir diğer prospektif çalışmada, aFL (+) veya SLE tanılı 137 hastanın ortalama 43 aylık izleminde tromboz gelişen hastalarda ( $n=16$ ), diğerlerine göre daha yüksek GAPSS değerleri saptanmış (ortalama  $10.88 \pm 5.06$  vs  $8,15 \pm 5,31$ ;  $P = 0,038$ ) ve çok değişkenli analizde GAPSS >16 tromboz ile ilişkili tek değişken olarak belirlenmiştir (OR=6,17; %95 CI 1,70–22,40) (22).

**Tablo 4.** Her bir aPL-S bileşeni için rölatif risk (19)

| Test              | Üst sınır  | Sensitivite, % | Spesifisite, % | OR (%95 CI)      | aPL-S |
|-------------------|------------|----------------|----------------|------------------|-------|
| aPTT karışım,     | >49 sn     | 39,1           | 89,3           | 5,36(2,53–11,4)  | 5     |
| doğrulama testi   | >1,3       | 19,6           | 95,2           | 4,81 (1,79–12,9) | 2     |
| oranı             | >1,1       | 30,4           | 90,9           | 4,38 (1,96–9,76) | 1     |
| KCT karışım testi | >29 sn     | 45,6           | 88,8           | 6,64 (3,17–13,9) | 8     |
| dRVVT karışım,    | >45 sn     | 28,2           | 90,9           | 3,93 (1,74–8,8)  | 4     |
| doğrulama testi   | >1,3       | 17,4           | 94,7           | 3,72 (1,38–10,1) | 2     |
| oranı             | >1,1       | 28,3           | 90,4           | 3,7 (1,65–8,27)  | 1     |
| aKL IgG           |            |                |                |                  |       |
| Yüksek titre      | >30 GPL    | 15,2           | 98,4           | 11 (2,72– 44,5)  | 20    |
| Orta/düşük titre  | >18,5 GPL  | 19,5           | 94,6           | 4,31 (1,63–11,3) | 4     |
| aKL IgM           | >7 MPL     | 6,52           | 96,3           | 1,79 (0,45–7,22) | 2     |
| aβ2GPI IgG        |            |                |                |                  |       |
| Yüksek titre      | >15 ünite  | 23,9           | 98,4           | 19,3 (5,11–72,7) | 20    |
| Orta/düşük titre  | >2,2 ünite | 30,4           | 92,5           | 5,4 (2,35–12,4)  | 6     |
| aβ2GPI IgM        | >6 ünite   | 8,7            | 91,4           | 1,02 (0,32–3,20) | 1     |
| aPS/PT IgG        |            |                |                |                  |       |
| Yüksek titre      | >10 ünite  | 19,6           | 98,7           | 11,1 (3,25–38,1) | 20    |
| Orta/düşük titre  | >2 ünite   | 23,8           | 95,7           | 8,81 (3,39–22,9) | 13    |
| aPS/PT IgM        | >9,2 ünite | 6,52           | 98,9           | 6,45 (1,05–39,8) | 8     |

**Kısaltmalar** aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, KCT: Kaolin pıhtılaşma zamanı, dRVVT: Dilue Russel viper venom testi, aKL: Antikardiyolipin, aβ2GPI: Anti-beta2 glikoprotein-I, aPS/PT: Anti-fosfolipidlerin/protrombin, aDI: Anti-domain-I

**Tablo 5.** GAPSS geliştirme kohortunda çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve skarlama (20)

| <b>Faktör</b>           | <b><math>\beta</math>-sabiti</b> | <b>GAPSS</b> |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|
| Hiperlipidemi           | 1,73                             | 3            |
| Arteriyal hipertansiyon | 0,54                             | 1            |
| LA                      | 2,35                             | 4            |
| aKL IgG/IgM             | 2,63                             | 5            |
| a $\beta$ 2GPI IgG/IgM  | 2,02                             | 4            |
| aPS/PT IgG/IgM          | 1,78                             | 3            |

**Kısaltmalar** LA: Lupus antikoagulanı, aKL: Antikardiyolipin, a $\beta$ 2GPI: Anti-beta2 glikoprotein-I, aPS/PT: Anti-fosfolipidlerin/protrombin

PAFS tanılı 62 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada trombozu olan hastalarda sadece gebelik kaybı olanlara göre daha yüksek GAPSS değerleri saptanmıştır. Ayrıca tekrarlayan trombozu olan grupta da tek vasküler olayı olanlara göre daha yüksek skorlar izlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca güncel AFS sınıflandırma kriterlerinde yer almaması ve laboratuvar rutin olarak bakılmaması nedeniyle aPS/PT çıkarılarak hesaplanan aGAPSS'in da trombozu olan grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

Sonraları GAPSS ve aGAPSS farklı kohortlarda retrospektif olarak valide edilmiştir. Japonya'da yapılan tek merkezli, retrospektif bir çalışmada, farklı otoimmün hastalıklara sahip 282 hastadan oluşan bir hasta kohortunda trombozu olan hastalarda daha yüksek GAPSS değerleri bildirilmiş ve ROC eğrisi kullanılarak tanısal doğruluğu en iyi GAPSS üst sınırı 6 olarak belirlenmiştir (25). İspanya'da yapılan bir diğer tek merkezli, retrospektif çalışmada APS tanılı 219 hasta ile farklı otoimmün hastalıklara sahip 100 hastadan oluşan kohortta trombozu olan 201 hastada daha yüksek aGAPSS değerleri saptanmıştır (ortalama  $6,58 \pm 3,36$  vs  $4,90 \pm 4,33$ ;  $P=0,001$ ). Bu çalışmadaki trombotik olaylar için prediktif aGAPSS üst sınırı 5 olarak bulunmuştur (24). 379 aFL (+) hastanın değerlendirildiği çok merkezli, retrospektif bir çalışmada tekrarlayan trombozu olanlarda ( $n=111$ ) daha yüksek aGAPSS değerleri bildirilmiştir (ortalama  $7,8 \pm 3,3$  vs  $6 \pm 3,9$ ;  $P < 0,05$ ) (27). Yakın zamanda kendi merkezimizden yapılan AFS tanılı 98 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada trombozu olan hastalarda, sadece gebelik morbiditesi olanlara göre ve tekrarlayan trombozu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek aGAPSS skorları

saptadık (26).

Önceki çalışmalarda arteriyel ve venöz trombozu olan hasta alt grupları arasında ortalama GAPSS değerlerinde farklılık saptanmazken, Radin ve ark. tarafından yapılan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada 50 yaş altı, trombotik AFS tanılı 83 hasta incelenmiş ve akut MI geçiren hastalarda ( $n=13$ ) diğerlerine göre daha yüksek aGAPSS değerleri bildirilmiştir (ortalama  $11,9 \pm 4,15$  vs  $9,2 \pm 5,1$ ;  $P < 0,05$ ) (31). Bir diğer çok merkezli, prospektif çalışmada PAFS tanılı 36 hasta 12 ay boyunca izlenmiş ve iskemik inme geçiren hastalarda ( $n=10$ ) diğerlerine göre daha yüksek aGAPSS değerleri saptanmıştır (ortalama  $8,9 \pm 4,7$  vs  $6,4 \pm 2,5$ ;  $P < 0,05$ ) (32).

Yakın zamanda GAPSS'in AFS'de kriter dışı bulguları da öngörmede başarılı olabileceği gösterilmiştir. AFS tanılı 89 hastanın incelendiği, çok merkezli, retrospektif çalışmada kriter dışı klinik bulguları olan hasta grubunda ( $n=27$ ) daha yüksek aGAPSS değerleri olduğu bildirilmiştir (ortalama  $10,3 \pm 3,57$  vs  $8,16 \pm 3,52$ ;  $P=0,005$ ) (30). GAPSS ve aGAPSS ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

### III. AMAÇLAR

Bu kesitsel çalışmada, AFS tanılı ve trombotik/obstetrik olay geçirmemiş aFL(+) SLE tanılı hasta kohortunda GAPSS'i valide etmeyi ve GAPSS dahilindeki aFL'lere IgG, IgM ve IgA izotipinde aDI antikorlarının ve IgA izotipinde aKL ile aβ2GPI antikorlarının dahil edilmesi ile bulunacak yeni risk skorunun trombotik, obstetrik ve kriter dışı klinik bulgulara prediktif değerini belirlemeyi amaçladık.

### IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

#### A. Hastalar

Bu tek merkezli, kesitsel çalışmaya 1982 – 2019 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı SLE/AFS polikliniğinden takipli AFS tanılı 118 hasta (50 PAFS ve 68 SLE/AFS) ile en az bir aFL pozitifliği olan ancak trombotik veya obstetrik AFS kliniği bulunmayan SLE tanılı 52 hasta dahil edildi. AFS ve SLE tanılı tüm hastalar sırası ile Revize

Sapporo (Sidney) ve SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) sınıflandırma kriterlerini karşılamaktaydı (1, 2). Hastaların demografik özellikleri, kümülatif klinik ve laboratuvar verileri, KV risk faktörleri, geçmişte aldıkları tedaviler ve araştırmaya dahil edildikleri tarihte almakta oldukları tedavilere ait veriler hasta vizitleri sırasında sorgulanarak ve sonrasında poliklinik dosyalarından elde edildi. Hastalık süresi, AFS ve/veya SLE tanısından son hasta vizitine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

AFS tanılı hastalar klinik bulgularına göre VT, GM veya her ikisi (VT+GM) gruplarına ayrıldı. VT veya GM öyküsü olmayan aFL(+) SLE hastaları ayrı bir grupta toplandı. Vasküler tromboz tüm hastalarda uygun görüntüleme yöntemi ile (doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi) ile tespit edildi. Tekrarlayan tromboz, tromboz öyküsü olan hastalarda yeni gelişen ve trombozu düşündüren semptomlar üzerine uygun görüntüleme yöntemi uygulanarak ve sonuçları önceki görüntülerle karşılaştırarak doğrulandı.

Kriter dışı klinik bulgulardan livedo retikularis, cilt nekrozu, trombositopeni, migren, epileptik nöbet, koreoatetoz, transvers myelit, psikoz, KKH ve AFSN'ye ilişkin veriler incelendi. Livedo retikularis tanısı fizik muayeneyle, cilt nekrozu ise fizik muayene ve histopatolojik inceleme ile konuldu. Migren, epileptik nöbet, koreoatetoz, transvers myelit nörolojik muayene ve uygun görüntüleme yöntemi ile tespit edildi. Trombositopeni, trombosit sayımının  $<100 \times 10^9/\text{mm}^3$  olması şeklinde tanımlandı ve tüm hastalarda periferik yayma ile doğrulandı (1). KKH mitral ve/veya aortik kapakta ekokardiyografi ile gösterilmiş orta-şiddetli yetmezlik veya darlık olması veya önceden tanımlanmış kapak lezyonunun olması şeklinde tanımlandı (1). AFSN tanısı böbrek biyopsisi ile histopatolojik olarak gösterildi.

Konvansiyonel KV risk faktörlerine (arteriyal hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara, obezite, oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi, ailede KV hastalık öyküsü) dair veriler hasta vizitlerinde sorgulandı. Sadece VT veya GM kliniği öncesinde mevcut olan risk faktörleri analize dahil edildi. Arteriyal hipertansiyon en az iki ölçümde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı (140). Hiperlipidemi en az iki ölçümde düşük dansiteli lipoprotein (LDL)  $\geq 160$  mg/dL ve/veya trigliserid  $\geq 175$  mg/dL olması veya antihiperlipidemik tedavi kullanımı olarak tanımlandı (141). Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dL olan veya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL olan veya diyabetik

semptomların varlığında rastgele bakılan plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL olan veya hemoglobin A1c  $\geq 6.5$  olan veya antidiyabetik tedavi altında olan hastalar diabetes mellitus olarak kabul edildi (142). Vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 30$  olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Ailede öyküsü için erkek birinci derece yakında  $<55$  yaşta, kadın birinci derece yakında  $<65$  yaşta KV hastalık öyküsü sorgulandı. Anlamli sigara içiciliği 10 paket/yıl üzeri olarak kabul edildi (143).

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı (Ek-1). Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-2) ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü (144).

## B. Antifosfolipid Antikorlarının Ölçümü

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı; bu süpernatantlar çalışılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum aKL ve aß2GPI antikorlarının IgG, IgM, IgA izotipleri ile aPS/PT antikorunun IgG ve IgM izotiplerinin ölçümü için 96 kuyu içeren ticari ELISA kitleri (QUANTA Lite ELISA assays, Inova Diagnostics, Inc. San Diego, CA, ABD) kullanıldı. Önceden belirlenmiş test prosedürü takip edildi. HRP yıkama konsantresi, 975 mL deiyonize su ile seyreltilti. Hasta örnekleri, 5 µl örneğe 500 µl HRP örnek seyreltici eklenerek 1: 101 oranında seyreltilti. 100 µl numune, ELISA negatif kontrol, antikor ELISA kontrolü ve beş kalibratörün her biri kuyucuklara eklendi. Plaka kapatıldı ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her plaka üç kez yıkandı. Her çukura 100 µl HRP antikor konjugatı eklendi. Plaka, oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Yıkama aşaması tekrar edildi. Her çukura 100 µl TMB Chromogen eklendi ve karanlıkta 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Her kuyuya 100 µl HRP stop solüsyonu eklendi. Optik dansite (OD), 450 nm'de Multiskan™ GO Mikroplak Spektrofotometre (Thermo Scientific™) kullanılarak okundu. Kalibratörlerden elde edilen OD değerleri (lineer y-ekseni) ve logaritmik-x eksenini üzerinden konsantrasyonlarına karşılık gelen noktalar işaretlenerek standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu doğrudan standart eğriden hesaplandı. Pozitiflik sınırı aKL IgG, IgM ve IgA için sırası ile 40 GPLU, 40 MPLU ve 20 APLU; aKL IgG, IgM ve IgA için sırası ile 20 GBU, 20 MBU ve 20 ABU; aPS/PT IgG ve IgM için 30 U kabul edildi.

IgG, IgM ve IgA izotipinde aDI antikorları *University College London, Rheumatology Research Unit* laboratuvarında daha önce tanımlandığı gibi *in house* ELISA testleri ile ölçüldü (145). Tüm örnekler iki defa çalışıldı ve pozitiflik sınırı 100 kişiden oluşan sağlıklı kontrol kohortu

verilerine göre 99. persentilin üzerindeki antikor titresi olarak kabul edildi (aDI IgG, IgM ve IgA için sırası ile 14 GDIU, 21 MDIU ve 8 ADIU).

LA, İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında ISTH kılavuzuna göre aPTT ve dRVVT testleri ile belirlendi (146).

Üçlü pozitiflik a $\beta$ 2GPI IgG/IgM, aKL IgG/IgM ve LA pozitifliği, ikili pozitiflik LA ve aKL IgG/IgM veya LA ve a $\beta$ 2GPI IgG/IgM veya aKL IgG/IgM ve a $\beta$ 2GPI IgG/IgM pozitifliği, tekli pozitiflik ise LA veya aKL IgG/IgM veya a $\beta$ 2GPI IgG/IgM pozitifliği olarak tanımlandı. Her hasta için GAPSS ve aGAPSS daha önce tanımlandığı şekliyle (hipertansiyon için 1, hiperlipidemi için 3, LA için 4, aKL IgG/IgM için 5, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM için 4 puan, aPS/PT IgG/IgM için 3 puan) hesaplandı (20).

### C. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler, dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendikten sonra, normal dağılımlı ise ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ile, aksi halde medyan [çeyrekler aralığı (interquartile range, IQR)] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Üç veya daha fazla sayıda grubun varlığında ise ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı *P* değeri <0,05 olarak kabul edildi.

GAPSS'de bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenerek tromboz gelişimi için yeni  $\beta$ -regresyon sabitleri belirlendi ve GAPSS yeniden hesaplandı (İTF-GAPSS). Ayrıca aFL profiline aKL IgA, a $\beta$ 2GPI IgA ve aDI IgG/IgM/IgA eklendikten sonra yeniden belirlenen  $\beta$ -regresyon sabitleri ile yeni bir trombotik risk skoru oluşturuldu (İTF-GAPSS-2). Tromboz gelişimi için farklı aGAPSS, GAPSS, İTF-GAPSS ve İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ROC eğrileri çizilerek hesaplanan eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) yardımıyla değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.



## V. BULGULAR

### A. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmada AFS tanılı 118 hasta (50 PAFS ve 68 SLE/AFS) ile aFL(+) SLE tanılı 52 hasta değerlendirildi. Kohortun çoğunluğunu (%83,5) kadınlar oluşturuyordu. Ortalama yaş  $43,1 \pm 11,4$  yıl, medyan tanı yaşı 31 (24-38) yıl, medyan hastalık süresi 8,6 (3,3-15,9) yıldır. PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE gruplarının medyan tanı yaşı ve hastalık süreleri arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu.

Klinik bulgulara göre 71 hasta (%41,8) sadece VT, 13 hasta (%7,6) sadece GM, 34 hasta (%20) VT+GM ve 52 hasta (%30,6) aFL(+) SLE olarak sınıflandırıldı. VT+GM grubundaki 26 hastada (%76,5) VT, GM'yi takip ederken, 8'inde (%23,5) ilk olay VT idi. Trombozu olan 105 hastanın 50'sinde (%47,6) sadece arteriyel, 30'unda (%28,6) sadece venöz, 22'sinde (%21) hem arteriyel hem venöz tromboz ve 3'ünde (%2,9) küçük damar trombozu vardı. Trombozu olan hastaların 43'ünde (%40,9) tekrarlayan tromboz öyküsü mevcuttu. En sık trombotik tutulumlar sırası ile iskemik inme ( $n=55$ , %32,4), DVT ( $n=40$ , %23,5) ve pulmoner emboliydi ( $n=14$ , %8,2). Gebelik morbiditesi olan 47 hastada en sık rastlanan klinik 10. gestasyonel hafta sonrası en az bir fetal ölümdü ( $n=32$ , %68). VT ve GM sıklıkları ve trombotik tutulum bölgeleri PAFS ve SLE/AFS arasında farklılık göstermemektedir.

En sık kriter dışı klinik bulgu trombositopeniydi ( $n=52$ , %30,6). Bunu sırası ile KKH ( $n=46$ , %27,1), livedo retikülaris ( $n=25$ , %14,7), epileptik nöbet ( $n=14$ , %8,2) ve AFSN ( $n=11$ , %6,5) izlemekteydi. Livedo retikülaris SLE/AFS ve aFL(+) SLE'de PAFS'a göre daha sıklıkla izlenmekteydi. Livedo retikülaris SLE/AFS ve aFL(+) SLE'de PAFS'a göre daha sıklıkla izlenmekteydi. Trombositopeni, epileptik nöbet ve KKH sıklığı SLE/AFS tanılı hastalarda daha yüksekti. VT, GM ve VT+GM grupları arasında kriter dışı bulguların sıklığı benzerdi.

En sık rastlanan KV risk faktörü hipertansiyondur ( $n=79$ , %46,5). Bunu sırası ile hiperlipidemi ( $n=63$ , %37,1), obezite ( $n=57$ , %33,5) ve sigara ( $n=45$ , %26,5) takip etmekteydi. Diğer KV risk faktörlerinin sıklığı PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE grupları arasında farklılık göstermezken, hipertansiyon SLE/AFS grubunda daha sıklıkla izlenmekteydi. AFS tanılı hastalar içinde kıyaslandığında ise hem VT hem de VT+GM gruplarında hipertansiyon sıklığı GM grubuna göre yüksekti (sırasıyla %52,1 vs %15,4,  $P=0,017$ ; %64,7 vs %15,4,  $P=0,003$ ).

AFS tanılı hastalarda aFL(+) SLE'lere göre vitamin K antagonisti (varfarin) kullanımı daha sıklıkla izlenmekteydi. Aspirin kullanım sıklığı gruplar arasında benzerdi. İmmünsüpresif tedavi (kortikosteroid,

hidroksiklorokin, azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, rituksimab) kullanımı ise SLE/AFS ve aFL(+) SLE hastalarında PAFS tanıli hastalara göre daha yaygındı. PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE tanıli hastaların demografik özellikleri, klinik karakteristikleri ve almış oldukları tedaviler Tablo 6’da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE hastalarının demografik, klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler

|                                            | <b>PAFS<br/>(n=50)</b> | <b>SLE/AFS<br/>(n=68)</b> | <b>aFL(+) SLE<br/>(n=52)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Cinsiyet, kadın, n (%)</b>              | 41 (82)                | 58 (85,3)                 | 43 (82,7)                    | 0,876    |
| <b>Tanı yaşı (yıl), medyan (IQR)</b>       | 32 (26-41)             | 31,5 (23,5-38)            | 29,5 (23,5-37)               | 0,359    |
| <b>Hastalık süresi (yıl), medyan (IQR)</b> | 6,6 (2,9-14,5)         | 8,1 (3,3-12,9)            | 12,9 (4,5-18,4)              | 0,076    |
| <b>Vasküler tromboz, n (%)</b>             | 43 (86)                | 62 (91,2)                 | -                            | 0,276    |
| Arteriyal                                  | 29 (58)                | 43 (63,2)                 | -                            | 0,411    |
| İskemik inme                               | 19 (38)                | 36 (52,9)                 | -                            | 0,077    |
| TIA                                        | 3 (6)                  | 3 (4,4)                   | -                            | 0,506    |
| MI                                         | 2 (4)                  | 5 (7,4)                   | -                            | 0,364    |
| Periferik arter                            | 4 (8)                  | 2 (2,9)                   | -                            | 0,208    |
| Venöz                                      | 23 (46)                | 29 (42,6)                 | -                            | 0,430    |
| DVT                                        | 17 (34)                | 23 (33,8)                 | -                            | 0,569    |
| Pulmoner emboli                            | 7 (14)                 | 7 (10,3)                  | -                            | 0,368    |
| Budd-Chiari sendromu                       | 3 (6)                  | 5 (7,4)                   | -                            | 0,539    |
| Dural venöz sinüs                          | 3 (6)                  | 1 (1,5)                   | -                            | 0,204    |
| Tekrarlayan tromboz                        | 18 (36)                | 25 (36,8)                 | -                            | 0,544    |
| <b>Gebelik morbiditesi, n (%)</b>          | 21 (42)                | 26 (38,2)                 | -                            | 0,411    |
| Tekrarlayan düşük ( $\geq 3$ )             | 6 (12)                 | 5 (7,4)                   | -                            | 0,203    |
| Fetal ölüm                                 | 15 (30)                | 17 (25)                   | -                            | 0,345    |
| Preeklampsi/eklampsi                       | 3 (6)                  | 8 (11,8)                  | -                            | 0,231    |
| Prematür doğum                             | 1 (2)                  | 6 (8,8)                   | -                            | 0,122    |
| <b>Kriter dışı bulgular, n (%)</b>         |                        |                           |                              |          |

|                                  |         |           |           |        |
|----------------------------------|---------|-----------|-----------|--------|
| Livedo retikularis               | 2 (4)   | 13 (19,1) | 10 (19,2) | 0,039  |
| Cilt nekrozu                     | 1 (1)   | 5 (7,4)   | 1 (1,9)   | 0,223  |
| Trombositopeni                   | 9 (18)  | 28 (41,2) | 15 (28,8) | 0,025  |
| Migren                           | 4 (8)   | 3 (4,4)   | 1 (1,9)   | 0,346  |
| Epileptik nöbet                  | 3 (6)   | 10 (14,7) | 1 (1,9)   | 0,033  |
| Koreoatetoz                      | 1 (2)   | 1 (1,5)   | 0 (0)     | 0,618  |
| Transvers myelit                 | 0 (0)   | 4 (5,9)   | 0 (0)     | 0,046  |
| Psikoz                           | 0 (0)   | 3 (4,4)   | 0 (0)     | 0,101  |
| KKH                              | 13 (26) | 26 (38,2) | 7 (13,5)  | 0,010  |
| AFSN                             | 3 (6)   | 8 (11,8)  | 0 (0)     | 0,034  |
| <b>KV risk faktörleri, n (%)</b> |         |           |           |        |
| Arteriyal hipertansiyon          | 20 (40) | 41 (60,3) | 18 (34,6) | 0,011  |
| Hiperlipidemi                    | 20 (40) | 23 (33,8) | 20 (38,5) | 0,766  |
| Diabetes mellitus                | 4 (8)   | 5 (7,4)   | 5 (9,6)   | 0,903  |
| Obezite                          | 21 (42) | 19 (27,9) | 13 (25)   | 0,136  |
| Sigara                           | 14 (28) | 21 (30,9) | 9 (17,3)  | 0,173  |
| Ailede KV hastalık               | 16 (32) | 15 (22,1) | 9 (17,3)  | 0,202  |
| <b>Tedaviler, n (%)</b>          |         |           |           |        |
| Aspirin                          | 24 (48) | 39 (57,4) | 29 (55,8) | 0,578  |
| Varfarin                         | 39 (78) | 55 (80,9) | 3 (5,8)   | <0,001 |
| Düşük molekül ağırlıklı heparin  | 10 (20) | 12 (17,6) | 3 (5,8)   | 0,086  |
| Direkt oral antikoagulan         | 1 (2)   | 2 (2,9)   | 0 (0)     | 0,474  |
| Hidroksiklorokin                 | 36 (72) | 61 (89,7) | 51 (98,1) | <0,001 |
| Kortikosteroid                   | 15 (30) | 61 (89,7) | 51 (98,1) | <0,001 |
| Azatioprin                       | 5 (10)  | 30 (44,1) | 22 (42,3) | <0,001 |
| Mikofenolat mofetil              | 2 (4)   | 32 (47,1) | 22 (42,3) | <0,001 |
| Siklofosfamid                    | 0 (0)   | 17 (25)   | 20 (38,5) | <0,001 |
| IVIG                             | 2 (4)   | 5 (7,4)   | 4 (7,7)   | 0,698  |
| Plazmaferez                      | 2 (4)   | 3 (4,4)   | 2 (3,8)   | 0,987  |
| Rituksimab                       | 6 (12)  | 21 (30,9) | 9 (17,3)  | 0,033  |

**Kısaltmalar** TIA: Geçici iskemik atak, MI: Miyokard enfarktüsü, DVT: Derin ven trombozu, KKH: Kalp kapak hastalığı, AFSN: AFS nefropatisi, KV: Kardiyovasküler hastalık, IVIG: İntravenöz gamaglobulin

## B. Antifosfolipid Antikor Düzeyleri

Hastaların %24,1'i üçlü aFL pozitifken, %27,6'sı ikili, %48,3'ü ise tekli aFL pozitif. Kriter dahilindeki antikorlardan en sık pozitif saptanan antikor LA (%75,9) iken onu sırası ile aKL IgG (%56,5), aβ2GPI IgG (%32,9), aKL IgM (%27,6) ve aβ2GPI IgM (%25,9) izlemekteydi. aKL ve aβ2GPI'in IgG izotiplerinin pozitiflik yüzdelerinin yanında ortalama antikor titreleri de IgM izotiplerinden yüksekti. Kriter dışı antikorlardan pozitiflik yüzdeleri sıklık sırasına göre şu şekildeydi: aPS/PT IgM (%56,9), aPS/PT IgG (%49,4), aDI IgA (%48,2), aβ2GPI IgA (%45,9), aDI IgM (%25,4), aDI IgG (%13,6) ve aKL IgA (%8,1). PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE tanılı hastalarda aFL sıklıkları ve ortalama antikor titreleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hem VT grubunda hem de VT+GM'de üçlü aFL pozitifliği GM'ye göre daha sıkı (sırası ile %32,5 vs %7,7;  $P=0,048$  ve %38,2 vs %7,7;  $P=0,041$ ). LA pozitifliği VT ve VT+GM gruplarında daha sıkken, diğer antikorların pozitiflik yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VT, GM ve VT+GM gruplarının aFL sıklıkları ve ortalama antikor titreleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

LA pozitifliği ile aPS/PT IgG pozitifliği arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,228$ ,  $P=0,004$ ). Ayrıca aKL IgG pozitifliği ile aβ2GPI IgG ve aPS/PT IgM pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,363$ ,  $P < 0,001$ ;  $r=0,216$ ,  $P=0,006$ ), aKL IgM pozitifliği ile aβ2GPI IgM ve aPS/PT IgM pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,325$ ,  $P < 0,001$ ;  $r=0,225$ ,  $P=0,004$ ), aKL IgA pozitifliği ile aβ2GPI IgA, aDI IgM ve IgA pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,259$ ,  $P=0,001$ ;  $r=0,245$ ,  $P=0,002$ ;  $r=0,224$ ,  $P=0,005$ ), aβ2GPI IgG pozitifliği ile aβ2GPI IgM, aPS/PT IgG ve IgM pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,272$ ,  $P < 0,001$ ,  $r=0,251$ ,  $P=0,001$ ;  $r=0,288$ ,  $P < 0,001$ ), aβ2GPI IgM pozitifliği ile aPS/PT IgM ve aDI IgM pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,290$ ,  $P < 0,001$ ,  $r=0,211$ ,  $P=0,006$ ), aβ2GPI IgA pozitifliği ile aPS/PT IgG, aDI IgM ve IgA pozitifliği arasında (sırasıyla  $r=0,212$ ,  $P=0,007$ ;  $r=0,208$ ,  $P=0,008$ ;  $r=0,282$ ,  $P < 0,001$ ), aPS/PT IgG pozitifliği ile aPS/PT IgM pozitifliği arasında ( $r=0,254$ ,  $P=0,001$ ) ve aDI IgM pozitifliği ile aDI IgA pozitifliği arasında ( $r=0,308$ ,  $P < 0,001$ ) pozitif korelasyon vardı.

**Tablo 7.** PAFS, SLE/AFS ve aFL(+) SLE hastalarının aFL pozitiflik yüzdeleri ve titreleri

|                                           | <b>PAFS<br/>(n=50)</b> | <b>SLE/AFS<br/>(n=68)</b> | <b>aFL(+) SLE<br/>(n=52)</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| <b>LA, n (%)</b>                          | 36 (72)                | 60 (88,2)                 | 33 (63,5)                    | 0,005    |
| <b>aKL IgG, n (%)</b>                     | 33 (66)                | 42 (61,8)                 | 21 (40,4)                    | 0,017    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 63,7 $\pm$ 47,5        | 82,4 $\pm$ 72,1           | 78,7 $\pm$ 46,8              |          |
| <b>aKL IgM, n (%)</b>                     | 14 (28)                | 19 (27,9)                 | 14 (26,9)                    | 0,990    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 37,6 $\pm$ 47,6        | 35,5 $\pm$ 37,8           | 72 $\pm$ 28,8                |          |
| <b>aKL IgA, n (%)</b>                     | 2 (4)                  | 3 (4,4)                   | 8 (15,4)                     | 0,066    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 5,8 $\pm$ 7,8          | 8,3 $\pm$ 21,5            | 11,4 $\pm$ 19,6              |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgG, n (%)</b> | 24 (48)                | 32 (47,1)                 | 0 (0)                        | <0,001   |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 55,1 $\pm$ 71,9        | 53,9 $\pm$ 70,2           | 7,3 $\pm$ 6,8                |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgM, n (%)</b> | 13 (26)                | 25 (36,8)                 | 6 (11,5)                     | 0,008    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 48,1 $\pm$ 80,9        | 39 $\pm$ 45,1             | 63,5 $\pm$ 45,7              |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgA, n (%)</b> | 19 (38)                | 31 (45,6)                 | 28 (53,8)                    | 0,580    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 45,2 $\pm$ 65,8        | 42,2 $\pm$ 55,2           | 49,6 $\pm$ 67,3              |          |
| <b>aPS/PT IgG, n (%)</b>                  | 17 (34)                | 38 (55,9)                 | 24 (46,2)                    | 0,090    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 60,8 $\pm$ 78,3        | 80,7 $\pm$ 76,2           | 44 $\pm$ 56,1                |          |
| <b>aPS/PT IgM, n (%)</b>                  | 21 (42)                | 45 (66,2)                 | 25 (48,1)                    | 0,020    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 64,5 $\pm$ 66,5        | 76,3 $\pm$ 65,3           | 52,3 $\pm$ 64,3              |          |
| <b>aDI IgG, n (%)</b>                     | 5 (10)                 | 11 (16,2)                 | 7 (13,5)                     | 0,649    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 8,5 $\pm$ 14,7         | 10,9 $\pm$ 20             | 11,4 $\pm$ 31,7              |          |
| <b>aDI IgM, n (%)</b>                     | 7 (14)                 | 15 (22,1)                 | 21 (40,4)                    | 0,008    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 70,8 $\pm$ 152,6       | 166,5 $\pm$ 670,1         | 332,6 $\pm$ 1375,4           |          |
| <b>aDI IgA, n (%)</b>                     | 19 (38)                | 34 (50)                   | 28 (53,8)                    | 0,275    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 20,8 $\pm$ 20,7        | 23 $\pm$ 19,3             | 26,4 $\pm$ 21,8              |          |

**Kısaltmalar** LA: Lupus antikoagulanı, aKL: Antikardiyolipin, a $\beta$ 2GPI: Anti-beta2 glikoprotein-I, aPS/PT: Anti-fosfotidilserin/protrombin, aDI: Anti-domain-I

**Tablo 8.** VT, GM ve VT+GM gruplarının aFL pozitiflik yüzdeleri ve titreleri

|                                           | <b>VT+GM</b><br><b>(n=34)</b> | <b>VT</b><br><b>(n=71)</b> | <b>GM</b><br><b>(n=13)</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| <b>LA, n (%)</b>                          | 29 (85,3)                     | 60 (84,5)                  | 7 (53,8)                   | 0,026    |
| <b>aKL IgG, n (%)</b>                     | 21 (61,8)                     | 44 (62)                    | 10 (76,9)                  | 0,569    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 82,7 $\pm$ 76,8               | 70,2 $\pm$ 59,4            | 76,1 $\pm$ 40,2            |          |
| <b>aKL IgM, n (%)</b>                     | 9 (26,5)                      | 19 (26,8)                  | 5 (38,5)                   | 0,670    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 31,4 $\pm$ 31,4               | 37,6 $\pm$ 46,3            | 44,8 $\pm$ 46,8            |          |
| <b>aKL IgA, n (%)</b>                     | 1 (3,2)                       | 4 (6,1)                    | 0 (15,4)                   | 0,613    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 5,6 $\pm$ 7,9                 | 8,6 $\pm$ 21,3             | 4,2 $\pm$ 4,6              |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgG, n (%)</b> | 15 (44,1)                     | 33 (46,5)                  | 8 (61,5)                   | 0,545    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 35,6 $\pm$ 39,9               | 60 $\pm$ 78,6              | 73,4 $\pm$ 81,2            |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgM, n (%)</b> | 10 (29,4)                     | 23 (32,4)                  | 5 (38,5)                   | 0,837    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 25 $\pm$ 33,5                 | 54,1 $\pm$ 74,9            | 27,3 $\pm$ 25              |          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgA, n (%)</b> | 14 (41,2)                     | 32 (45,1)                  | 4 (30,8)                   | 0,748    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 38,1 $\pm$ 55,1               | 47,3 $\pm$ 64              | 34,9 $\pm$ 42,6            |          |
| <b>aPS/PT IgG, n (%)</b>                  | 20 (64,5)                     | 31 (47)                    | 4 (36,4)                   | 0,162    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 89,8 $\pm$ 82,5               | 65 $\pm$ 72,5              | 69,4 $\pm$ 89,9            |          |
| <b>aPS/PT IgM, n (%)</b>                  | 20 (64,5)                     | 38 (57,6)                  | 8 (72,7)                   | 0,570    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 85,6 $\pm$ 73,9               | 65,6 $\pm$ 62,1            | 67,8 $\pm$ 62,6            |          |
| <b>aDI IgG, n (%)</b>                     | 3 (9,1)                       | 11 (15,5)                  | 2 (15,4)                   | 0,664    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 6,9 $\pm$ 7,4                 | 11,3 $\pm$ 21,6            | 10 $\pm$ 14,9              |          |
| <b>aDI IgM, n (%)</b>                     | 7 (21,2)                      | 14 (19,7)                  | 1 (7,7)                    | 0,545    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 113,9 $\pm$ 214,4             | 147,4 $\pm$ 652            | 42,4 $\pm$ 55,9            |          |
| <b>aDI IgA, n (%)</b>                     | 16 (48,5)                     | 30 (42,9)                  | 7 (53,8)                   | 0,712    |
| Titre, ortalama $\pm$ SS                  | 20,1 $\pm$ 17,7               | 22,9 $\pm$ 21,6            | 22,2 $\pm$ 16,6            |          |

**Kısaltmalar** LA: Lupus antikoagulanı, aKL: Antikardiyolipin, a $\beta$ 2GPI: Anti-beta2 glikoprotein-I, aPS/PT: Anti-fosfotidilserin/protrombin, aDI: Anti-domain-I

### C. GAPSS ve aGAPSS ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişki

Kohortun ortalama GAPSS değeri  $11,9 \pm 4,4$ , aGAPSS değeri  $9,7 \pm 3,9$  olarak hesaplandı. PAFS ve SLE/AFS tanılı hastaların ortalama GAPSS ve aGAPSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (GAPSS  $12,3 \pm 4,7$  vs  $13,5 \pm 4,0$ ,  $P=0,147$ ; aGAPSS  $10,5 \pm 4$  vs  $10,9 \pm 3,6$ ,  $P=0,536$ ) her iki grubun da ortalama GAPSS'i aFL(+) SLE'lilerden yüksekti (GAPSS sırasıyla  $12,3 \pm 4,7$  vs  $9,3 \pm 3,6$ ,  $P < 0,001$ ;  $13,5 \pm 4,0$  vs  $9,3 \pm 3,6$ ,  $P < 0,001$ ; aGAPSS sırasıyla  $10,5 \pm 4$  vs  $7,3 \pm 3,2$ ,  $P < 0,001$ ;  $10,9 \pm 3,6$  vs  $7,3 \pm 3,2$ ,  $P < 0,001$ ).

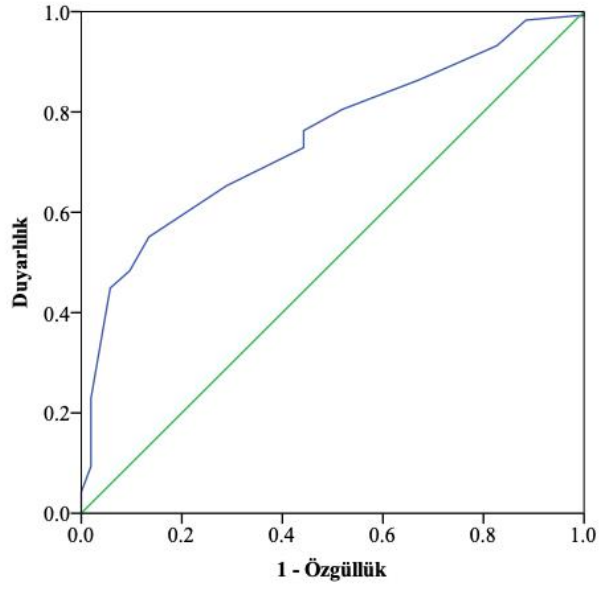
VT, GM ve VT+GM gruplarının ortalama GAPSS vs aGAPSS değerleri aFL(+) SLE grubundan yüksekti (GAPSS sırasıyla  $12,9 \pm 4,5$  vs  $9,3 \pm 3,5$ ,  $P < 0,001$ ;  $12,4 \pm 3,3$  vs  $9,3 \pm 3,5$ ,  $P=0,007$ ;  $13,6 \pm 4,4$  vs  $9,3 \pm 3,5$ ,  $P < 0,001$ ; aGAPSS sırasıyla  $10,7 \pm 3,9$  vs  $7,3 \pm 3,2$ ,  $P < 0,001$ ;  $10,1 \pm 2,9$  vs  $7,3 \pm 3,2$ ,  $P=0,005$ ;  $11,1 \pm 3,9$  vs  $7,3 \pm 3,2$ ,  $P < 0,001$ ). Hem VT hem de VT+GM gruplarının ortalama GAPSS vs aGAPSS'i GM'den yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (GAPSS sırasıyla  $12,9 \pm 4,5$  vs  $12,4 \pm 3,3$ ,  $P=0,645$ ;  $13,6 \pm 4,4$  vs  $12,4 \pm 3,3$ ,  $P=0,370$ ; aGAPSS sırasıyla  $10,7 \pm 3,9$  vs  $10,1 \pm 2,9$ ,  $P=0,516$ ;  $11,1 \pm 3,9$  vs  $10,1 \pm 2,9$ ,  $P=0,316$ ). Tekrarlayan tromboz öyküsü olan hastaların ortalama GAPSS'i ile tek trombotik olay yaşayanların ortalama GAPSS'i arasında fark yoktu ( $13,4 \pm 4,7$  vs  $12,9 \pm 4,3$ ,  $P=0,548$ ). Buna karşılık tekrarlayan trombozu olan hastalar daha yüksek aGAPSS ortalamasına sahipti ( $11,1 \pm 4,2$  vs  $9,2 \pm 3,8$ ,  $P=0,008$ ). Ayrıca arteriyel trombozu olanlarla sadece venöz tromboz geçirenlerin ortalama GAPSS'leri benzerken ( $13,2 \pm 4,5$  vs  $13,0 \pm 4,4$ ,  $P=0,882$ ), aGAPSS arteriyel trombozu olan hastalarda daha yüksekti ( $11 \pm 3,9$  vs  $8,8 \pm 3,7$ ,  $P < 0,001$ ). Bununla birlikte MI geçiren hasta grubu diğer trombotik hastalarla kıyaslandığında hem yüksek GAPSS hem de yüksek aGAPSS değerlerine sahipti (ortalama GAPSS  $16,9 \pm 2,5$  vs  $12,9 \pm 4$ ,  $P=0,005$ ; ortalama aGAPSS  $14,3 \pm 2,8$  vs  $9,5 \pm 3,9$ ,  $P=0,002$ ). Geç gebelik morbiditesi yaşayan hastalar (10 hafta üzeri fetal ölüm ve/veya preeklamsi/eklamsi ve/veya prematür doğum) 10 haftanın altında tekrarlayan düşükler yaşayanlara göre daha yüksek GAPSS değerlerine sahip olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu ( $13,4 \pm 4$  vs  $12,5 \pm 5$ ,  $P=0,630$ ).

Farklı GAPSS ve aGAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrileri ile AUC değerleri sırasıyla  $0,747$  (%95 G.A.  $0,643-0,822$ ,  $P < 0,001$ ) ve  $0,756$  (%95 G.A.  $0,682-0,830$ ,  $P < 0,001$ ) saptandı (Şekil 1, 2). AFS tanısı için optimal GAPSS sınır değeri  $\geq 13$  olarak (duyarlılık:  $0,551$ , özgüllük:  $0,865$ , pozitif prediktif değer:  $0,903$ , negatif prediktif değer:  $0,459$ ), optimal aGAPSS değeri ise  $\geq 10$  olarak (duyarlılık:  $0,576$ , özgüllük:  $0,846$ ,

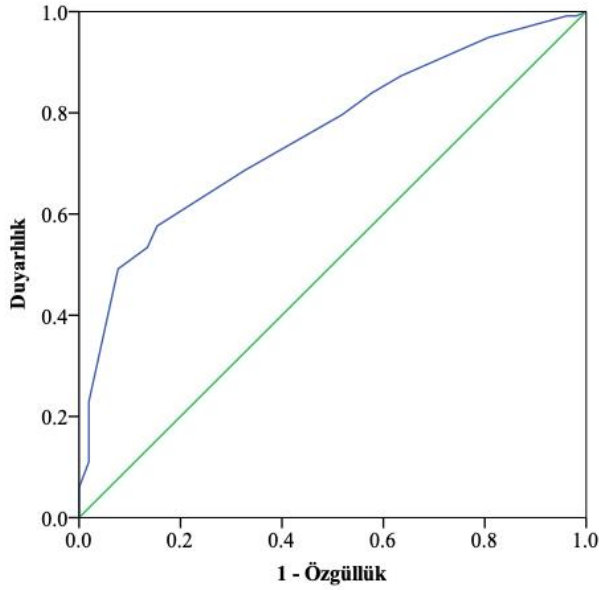
pozitif prediktif değer: 0,895, negatif prediktif değer: 0,468) belirlendi. Farklı GAPSS ve aGAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrileri ile AUC değerleri sırasıyla 0,713 (%95 G.A. 0,636-0,790,  $P < 0,001$ ) ve 0,718 (%95 G.A. 0,641-0,794,  $P < 0,001$ ) saptandı (Şekil 3, 4). Tromboz gelişimi için optimal GAPSS değeri  $\geq 13$  olarak (duyarlılık: 0,581, özgüllük: 0,831, pozitif prediktif değer: 0,847, negatif prediktif değer: 0,551), optimal aGAPSS değeri ise  $\geq 10$  olarak (duyarlılık: 0,600, özgüllük: 0,800, pozitif prediktif değer: 0,829, negatif prediktif değer: 0,553) belirlendi.

En az bir kriter dışı klinik bulgusu olan hastalar ( $n=106$ ) ile kriter dışı klinik bulgusu olmayanlar karşılaştırıldığında GAPSS vs aGAPSS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (ortalama GAPSS  $12,2 \pm 4,4$  vs  $11,4 \pm 4,6$ ,  $P=0,251$ ; ortalama aGAPSS  $9,9 \pm 3,8$  vs  $9,3 \pm 4,1$ ,  $P=0,350$ ). Trombositopenisi, epileptik nöbeti, AFSN veya kalp kapak hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek GAPSS vs aGAPSS ortalamaları görülmekle birlikte farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (Tablo 9).

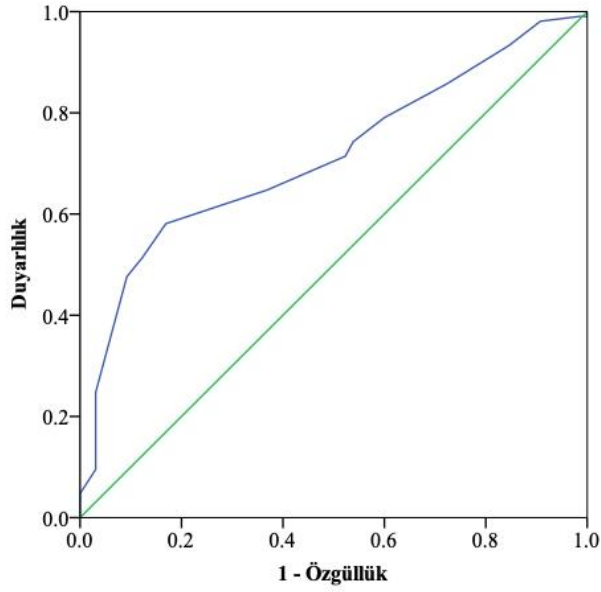




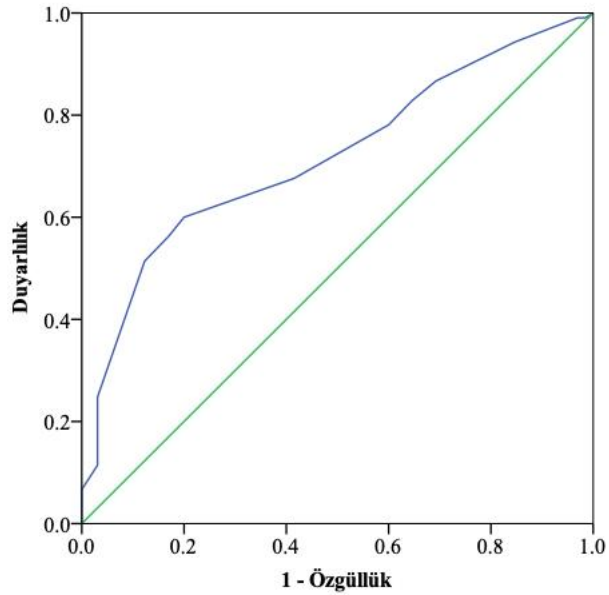
**Şekil 1.** Farklı GAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,747, %95 G.A. 0,643-0,822, P <0,001)



**Şekil 2.** Farklı aGAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,756, %95 G.A. 0,682-0,830, P <0,001)



**Şekil 3.** Farklı GAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,713, %95 G.A. 0,636-0,790, P <0,001)



**Şekil 4.** Farklı aGAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,718, %95 G.A. 0,641-0,794, P <0,001)

**Tablo 9.** Kriter dışı bulgular ile GAPSS ve aGAPSS ilişkisi

| Kriter dışı bulgu  | GAPSS, ort. $\pm$ SS |                |          | aGAPSS, ort $\pm$ SS |               |          |
|--------------------|----------------------|----------------|----------|----------------------|---------------|----------|
|                    | (+)                  | (-)            | <i>P</i> | (+)                  | (-)           | <i>P</i> |
| Livedo retikularis | 12,2 $\pm$ 5,0       | 11,8 $\pm$ 4,4 | 0,718    | 10 $\pm$ 4,5         | 9,6 $\pm$ 3,9 | 0,637    |
| Trombositopeni     | 12,8 $\pm$ 4,4       | 11,5 $\pm$ 4,4 | 0,074    | 10,4 $\pm$ 3,8       | 9,4 $\pm$ 4,0 | 0,120    |
| Epileptik nöbet    | 13,6 $\pm$ 4,2       | 11,7 $\pm$ 4,4 | 0,129    | 10,9 $\pm$ 4,0       | 9,6 $\pm$ 3,9 | 0,251    |
| AFSN               | 13,8 $\pm$ 4,0       | 11,7 $\pm$ 4,4 | 0,143    | 11,4 $\pm$ 3,4       | 9,6 $\pm$ 3,9 | 0,148    |
| KKH                | 12,6 $\pm$ 3,8       | 11,6 $\pm$ 4,6 | 0,210    | 10,1 $\pm$ 3,5       | 9,5 $\pm$ 4,1 | 0,382    |

**Kısaltmalar** AFSN: AFS nefropatisi, KKH: Kalp kapak hastalığı

#### D. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile GAPSS'in Yeniden Hesaplanması (İTF-GAPSS)

GAPSS'i oluşturan LA, aKL IgG/IgM, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM, aPS/PT IgG/IgM, hipertansiyon ve hiperlipidemi tromboz gelişimi açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve elde edilen yeni  $\beta$ -regresyon sabitleri ile orantılı olarak yeni skor ağırlıkları atandı (Tablo 10).

Kohortun ortalama İTF-GAPSS değeri 9,5  $\pm$  3,7 olarak hesaplandı. PAFS ve aFL(+) SLE tanılı hastaların ortalama İTF-GAPSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (9,2  $\pm$  3,9 vs 8,3  $\pm$  3,6;  $P=0,238$ ) SLE/AFS tanılı hastaların ortalaması her ikisinden de yüksekti (sırasıyla 10,7  $\pm$  3,3 vs 9,2  $\pm$  3,9,  $P=0,033$ ; 10,7  $\pm$  3,3 vs 8,3  $\pm$  3,6,  $P<0,001$ ).

VT ve VT+GM gruplarının ortalama İTF-GAPSS değerleri aFL(+) SLE grubundan yüksekti (sırasıyla 9,8  $\pm$  3,7 vs 8,3  $\pm$  3,7,  $P=0,029$ ; 10,9  $\pm$  3,6 vs 8,3  $\pm$  3,7,  $P=0,002$ ). VT ve VT+GM grupları ile GM arasında (sırasıyla 9,8  $\pm$  3,7 vs 9,2  $\pm$  3,3,  $P=0,586$ ; 10,9  $\pm$  3,6 vs 9,2  $\pm$  3,3,  $P=0,156$ ) ve GM ile aFL(+) SLE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (9,2  $\pm$  3,3 vs 8,3  $\pm$  3,7,  $P=0,432$ ). Tekrarlayan tromboz öyküsü olan hastalar ile tek trombotik olay yaşayanların ortalama İTF-GAPSS'leri arasında fark yoktu (10,5  $\pm$  3,9 vs 9,9  $\pm$  3,5,  $P=0,498$ ). Benzer şekilde arteriyal trombozu olanlarla sadece venöz tromboz geçirenlerin ortalama İTF-GAPSS'leri arasında fark yoktu (10,3  $\pm$  3,8 vs 9,9  $\pm$  3,3,  $P=0,659$ ). Sadece MI öyküsü olan hasta grubu diğer trombotik AFS'lilerden daha yüksek İTF-GAPSS'e sahipti (12,7  $\pm$  2,7 vs 10,0  $\pm$  3,7,  $P=0,05$ ). Geç gebelik

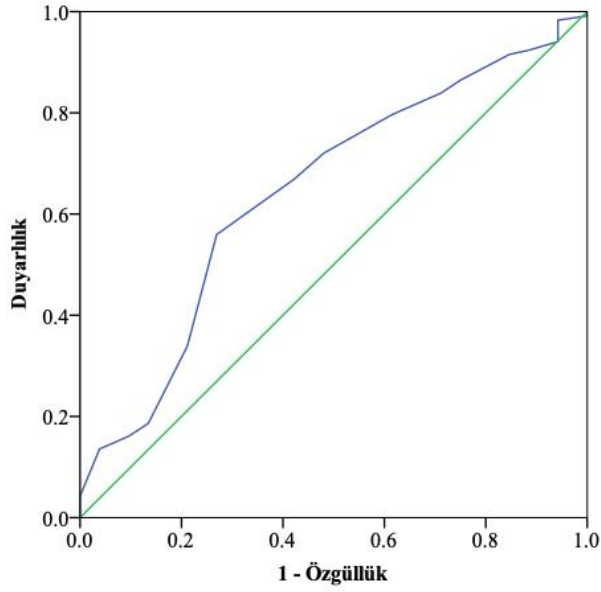
morbiditesi olan hastalarda erken dönem düşükleri olanlara göre daha yüksek İTF-GAPSS değerleri olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $10,6 \pm 3,4$  vs  $9,5 \pm 4,7$ ,  $P=0,501$ ).

**Tablo 10.** Tromboz gelişimi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu GAPSS değişkenlerinin yeni ağırlıkları (İTF-GAPSS)

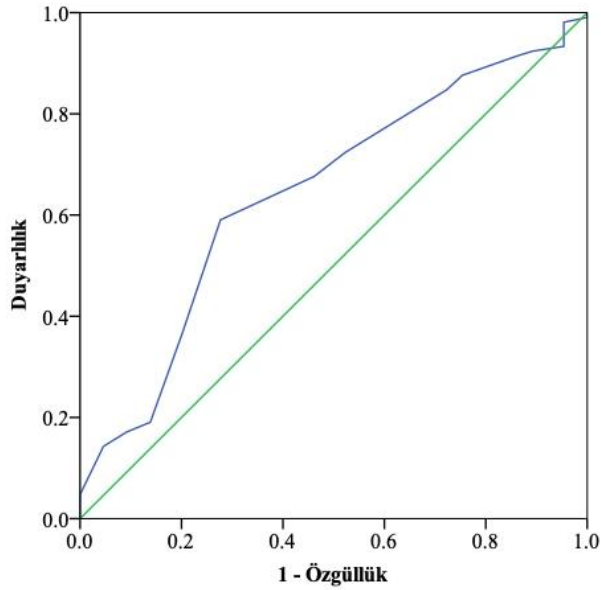
| Faktör                  | $\beta$ -sabiti | İTF-GAPSS |
|-------------------------|-----------------|-----------|
| Hiperlipidemi           | 0,73            | 4         |
| Arteriyal hipertansiyon | 0,235           | 1         |
| LA                      | 0,243           | 1         |
| aKL IgG/IgM             | 0,685           | 3         |
| a $\beta$ 2GPI IgG/IgM  | 0,202           | 1         |
| aPS/PT IgG/IgM          | 1,276           | 6         |

Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrisi ile AUC değeri 0,645 (%95 G.A. 0,559-0,730,  $P=0,002$ ) saptandı (Şekil 5). AFS tanısı için optimal İTF-GAPSS sınır değeri  $\geq 11$  olarak belirlendi (duyarlılık: 0,559, özgüllük: 0,731, pozitif prediktif değer: 0,825, negatif prediktif değer: 0,422). Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrisi ile AUC değeri 0,645 (%95 G.A. 0,554-0,735,  $P=0,003$ ) saptandı (Şekil 6). Tromboz gelişimi için optimal İTF-GAPSS değeri  $\geq 11$  olarak belirlendi (duyarlılık: 0,590, özgüllük: 0,723, pozitif prediktif değer: 0,775, negatif prediktif değer: 0,723).

En az bir kriter dışı klinik bulgusu olan hastalar ile kriter dışı klinik bulgusu olmayanların İTF-GAPSS ortalamaları benzerdi ( $9,8 \pm 3,6$  vs  $9 \pm 3,9$ ,  $P=0,179$ ). Kriter dışı bulgulardan epileptik nöbet ve kalp kapak hastalığı olanların İTF-GAPSS değerleri olmayanlara göre daha yüksekti (sırasıyla  $11,3 \pm 2,6$  vs  $9,4 \pm 3,8$ ,  $P=0,023$ ;  $10,4 \pm 3,3$  vs  $9,2 \pm 3,8$ ,  $P=0,05$ ).



**Şekil 5.** Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,645, %95 G.A. 0,559-0,730,  $P=0,002$ )



**Şekil 6.** Farklı İTF-GAPSS sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,645, %95 G.A. 0,554-0,735,  $P=0,003$ )

### E. Kriter Dışı Antikorlar Dahil Edilerek Yeni Risk Skoru Hesaplanması (İTF-GAPSS-2)

Mevcut GAPSS'de bulunan değişkenlere aKL IgA, aDI IgG/IgM/IgA pozitifliği de eklenerek tromboz gelişimi açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve elde edilen yeni  $\beta$ -regresyon sabitleri ile orantılı olarak yeni skor ağırlıkları atandı (Tablo 11).

Kohortun medyan İTF-GAPSS-2 değeri 19 (10-23) olarak hesaplandı. SLE/AFS ve aFL(+) SLE tanılı hastaların medyan İTF-GAPSS-2'leri PAFS tanılı hastalardan yüksekti [sırasıyla 21 (11-24) vs 12 (9,25-20,75),  $P=0,017$ ; 20 (10,25-23) vs 12 (9,25-20,75),  $P=0,007$ ]. SLE/AFS ve aFL(+) SLE arasında ise farklılık yoktu ( $P=0,471$ ).

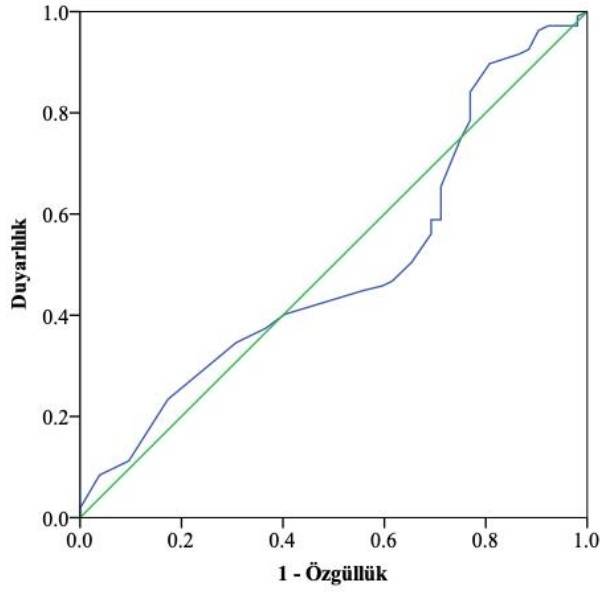
VT, GM, VT+GM ve aFL(+) SLE gruplarının medyan İTF-GAPSS-2 değerleri sırasıyla 16 (9,5-23,5), 19 (10-23), 20 (11-24) ve 20 (10,25-23) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $P=0,471$ ). Tekrarlayan tromboz öyküsü olan hastalar ile tek trombotik olay yaşayanların medyan İTF-GAPSS-2'leri arasında fark yoktu [16 (9,5-23,75) vs 20 (10-23),  $P=0,494$ ]. Benzer şekilde arteriyal trombozu olanlarla sadece venöz tromboz geçirenlerin ve MI öyküsü olanlarla diğer trombotik AFS hastalarının medyan İTF-GAPSS-2'leri arasında fark yoktu [sırasıyla 17 (10-24) vs 19 (10,25-23),  $P=0,998$ ; 20 (11,25-27) vs 16,5 (10-23),  $P=0,673$ ].

**Tablo 11.** Tromboz gelişimi için aKL IgA, a $\beta$ 2GPI IgA ve aDI IgG/IgM/IgA da eklenerek yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu bulunan katsayılar

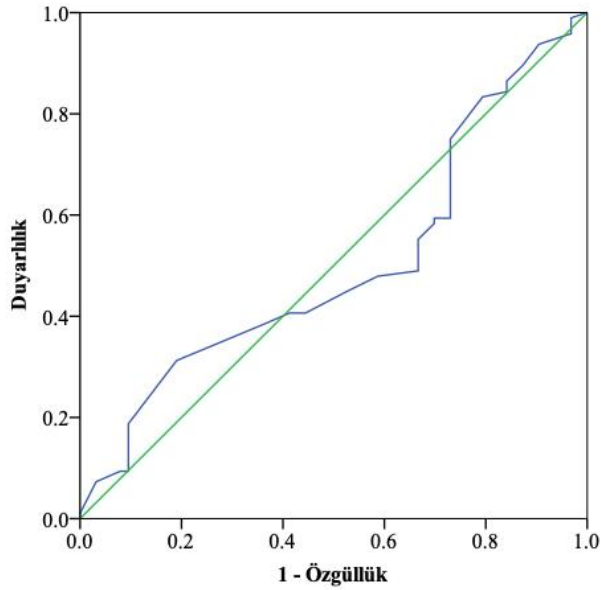
| Faktör                     | $\beta$ -sabit | İTF-GAPSS-2 |
|----------------------------|----------------|-------------|
| Hiperlipidemi              | 0,848          | 4           |
| Arteriyal hipertansiyon    | 0,276          | 1           |
| LA                         | 0,217          | 1           |
| aKL IgG/IgM/IgA            | 0,613          | 3           |
| a $\beta$ 2GPI IgG/IgM/IgA | 0,643          | 3           |
| aPS/PT IgG/IgM             | 0,796          | 4           |
| aDI IgG/IgM/IgA            | 2,683          | 12          |

Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrisi ile AUC değeri 0,495 (%95 G.A. 0,399-0,591,  $P=0,918$ ) saptandı (Şekil 7). AFS tanısı için optimal İTF-GAPSS-2 sınır değeri  $\geq 22$  olarak saptandı (duyarlılık: 0,374, özgüllük: 0,635, pozitif prediktif değer: 0,678, negatif prediktif değer: 0,330). Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini test etmek amacıyla çizilen ROC eğrisi ile AUC değeri 0,499 (%95 G.A. 0,407-0,591,  $P=0,987$ ) saptandı (Şekil 8). Tromboz gelişimi için optimal İTF-GAPSS-2 değeri  $\geq 22$  olarak belirlendi (duyarlılık: 0,385, özgüllük: 0,651, pozitif prediktif değer: 0,627, negatif prediktif değer: 0,410).

En az bir kriter dışı klinik bulgusu olan hastalar ile kriter dışı klinik bulgusu olmayanların medyan İTF-GAPSS-2 değerleri benzerdi [20 (11-23,75) vs 17 (10-23),  $P=0,496$ ]. Kriter dışı bulgular tek tek incelendiğinde kriter dışı bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarının medyan İTF-GAPSS-2 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



**Şekil 7.** Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin AFS için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,495, %95 G.A. 0,399-0,591,  $P=0,918$ )



**Şekil 8.** Farklı İTF-GAPSS-2 sınır değerlerinin tromboz gelişimi için tanısal değerini gösteren ROC eğrisi (AUC: 0,499, %95 G.A. 0,407-0,591,  $P=0,987$ )



## VI. TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada AFS tanılı hastaların %24,4'ünde sadece venöz tromboz, %42,3'ünde sadece arteriyal tromboz, %18,6'sında hem arteriyal hem venöz tromboz ve %11'inde sadece GM saptanmıştır. AFS tanılı 1000 hastanın klinik ve laboratuvar verilerinin incelendiği Avrupa Fosfolipid Kohortu ile karşılaştırıldığında kohortumuzda daha düşük venöz tromboz ve daha yüksek arteriyal tromboz sıklığı varken, sadece gebelik morbiditesi olan hasta sıklığı benzerdir (119). Tromboz bölgelerine göre DVT ve pulmoner emboli sıklıkları benzerken, iskemik inme sıklığı kohortumuzda yüksektir. Ayrıca diğer kriter dışı bulguların sıklığı birbirine yakinen kohortumuzda daha yüksek kalp kapak hastalığı ve AFSN sıklığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte literatürde, aFL(+) SLE'li hastalarda %14–86 arasında değişen ve PAFS'li hastalarda %30–82 arasında değişen kalp kapak hastalığı prevalansları ve AFS tanılı hastalarda %6-25 arasında değişen AFSN prevalansları bildirilmiştir (130, 134).

Trombotik komplikasyonlar AFS'de mortalitenin en önde gelen nedeni olduğundan, tromboz riski yüksek hastaları önceden belirlemeyi ve gerekli preventif ve terapötik önlemleri almayı sağlayıcı optimal risk sınıflandırmasına ihtiyaç vardır (4). Farklı aFL profillerinin tromboz ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma farklı sonuçlar ortaya koymuştur (7, 9, 10, 139). Bu amaçla yakın zamanda geliştirilen iki skorlama sisteminden aPL-S LA, aKL IgG/IgM, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM ve aPS/PT IgG/IgM antikorlarını değerlendirmeye katarken, GAPSS buna ek olarak KV risk faktörlerinden hipertansiyon ve hiperlipidemi de içermektedir (19, 20). GAPSS ve aPS/PT IgG/IgM çıkarılarak basitleştirilmiş versiyonu olan aGAPSS'in vasküler trombozu başarı ile öngördüğü farklı retrospektif ve prospektif kohorlarda gösterilmiştir (21-28). Bu çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda AFS tanılı hasta grubunda aFL(+) SLE hastalarına göre daha yüksek GAPSS ve aGAPSS değerleri saptanmıştır. AFS içerisinde ise VT ve V+GM gruplarında GM grubuna göre daha yüksek GAPSS ve aGAPSS ortalamaları gözlenmesine rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum VT ( $\pm$ GM) tanılı hastalarda GM'ye göre özellikle hipertansiyon başta olmak üzere KV risk faktörlerinin, LA ve üçlü aFL pozitifliğinin daha sık oluşundan kaynaklanmakta ve aynı hastalığın iki alt grubu olan trombotik ve obstetrik AFS'nin patogenezlerindeki farklılığı vurgulamaktadır. AFS'de tromboz patogenezinde erken ateroskleroz ve aterosklerotik plak rüptürünün yeri bilinmektedir. Yakın zamanda Bettiol ve ark., trombotik

AFS'li hastalarda ana karotis arter ve bulbus intima-media kalınlığının (IMT) ve karotis plak riskinin obstetrik AFS'lilere göre artmış olduğunu göstermiştir (147). Bu bulgular hem VT hem GM aFL tarafından tetkiklense de obstetrik AFS patogenezinde -trombotik AFS'den farklı olarak- erken aterosklerozun yer almadığını desteklemekte ve bu iki hastalık alt grubunu ayırt etmeyi sağlayacak endotelial biyobelirteçlere ve yeni kriter dışı antikorlara duyulan ihtiyacı göstermektedir. Ayrıca VT grubunda aFL ilişkili aterosklerozu hızlandıran başka faktörlerin varlığını ortaya koymaktadır. Bunu destekler şekilde KV risk faktörü taşımayan, arteriyal ve/veya venöz trombozu olan PAFS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin ateroskleroz açısından noninvazif yöntemlerle değerlendirildiği bir çalışmada AFS'de KV risk faktörlerinin yokluğunda erken ateroskleroz gelişmediği gösterilmiştir (148).

Çalışmamızda AFS tanısı ve tromboz gelişimi için ROC eğrisi ile belirlenen sınır GAPSS ve aGAPSS değerleri sırası ile  $\geq 13$  ve  $\geq 10$  olarak saptanmıştır. Orijinal GAPSS kohortu ve diğer GAPSS ve aGAPSS validasyon kohortlarına göre daha yüksek sınır değerleri bulunmasının nedeni hasta popülasyonumuzdaki aFL pozitifliği, hipertansiyon ve hiperlipidemi prevalansının bu kohortlara göre daha yüksek olması olarak yorumlanmıştır (20, 23-25). Ayrıca bu kohortlarda AFS dışında çeşitli otoimmün hastalıklara sahip hastaların bulunması da daha düşük skorlara katkı sağlamıştır. AFS tanısı ve tromboz için optimal GAPSS ve aGAPSS sınır değerlerinin farklı hasta özelliklerine sahip kohortlarda farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve her merkez kendi kohortuna uygun sınır değerlerini belirlemelidir.

Önceki çalışmalarda tekrarlayan trombozları olan ve arteriyal trombozu olan hastalarda daha yüksek GAPSS ve aGAPSS değerleri gösterilmiştir (27, 28). Çalışmamızda da benzer şekilde tekrarlayan trombozu olan hastalarda tek trombotik olay geçirenlere göre ve arteriyal trombozu olan hastalarda sadece venöz trombozu olanlara göre daha yüksek aGAPSS değerleri saptanmıştır. Bununla birlikte benzer farklılığın GAPSS ortalamalarında ortaya çıkmaması, aGAPSS'in pratik pratik uygulamadaki kolaylığının yanında tromboz riskini GAPSS'e göre daha iyi öngören bir araç olabileceği tartışmasını ortaya çıkarmaktadır.

Radin ve ark. tarafından 50 yaş altı, trombotik AFS tanılı 83 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada, akut koroner sendromu olan hasta grubunda ( $n=13$ ) diğerlerine göre daha yüksek aGAPSS değerleri bulunmuştur (31). Çalışmamızda da benzer şekilde MI öyküsü olan hastalarda ( $n=7$ ) trombozu olan diğer hastalara göre daha yüksek GAPSS ve aGAPSS değerleri saptanmıştır. Hipotetik olarak nadiren atrial fibrilasyon veya aortik valvde hareketli trombus

kaynaklı tromboembolik olaylara bağı gelişebilse de aFL ilişkili akut MI'da altta yatan mekanizma aterotrombotik oklüzyondur. Endotel üzerindeki  $\beta 2$ GPI reseptörlerine aFL bağlanması ile NO sentezinin inhibisyonu ve makrofajlarca okside LDL fagositozunun artması bu popülasyonda erken ateroskleroza neden olan temel mekanizmalardır (78, 88, 89). Aterosklerotik plakta meydana gelen tekrarlayan subklinik rüptürler ve tromboz sonucunda akut MI kliniği oluşmaktadır. Bu nedenle erken ateroskleroz ve endotelyal hasar aFL ilişkili mekanizmalar ile oluşsa da konvansiyonel KV risk faktörlerinin sıkı kontrolü aterotrombotik süreci yavaşlatarak riski azaltabilir (149, 150).

Kohortumuzda 106 hastada en az bir kriter dışı klinik tutulum saptanmıştır. Livedo retikülaris, trombositopeni, epileptik nöbet, transvers myelit, kalp kapak hastalığı ve AFSN sıklığı SLE/AFS grubunda PAFS ve aFL(+) SLE tanılı hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca başta trombositopeni olmak üzere epileptik nöbet, kalp kapak hastalığı ve AFSN öyküsü olan hastaların olmayanlara göre aGAPSS ve GAPSS skorları daha yüksek saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Özellikle epileptik nöbet ve AFSN öyküsü olan hasta sayısının daha fazla olması bu gruplar hakkında daha iyi çıkarım yapmayı sağlayabilir. Daha önceki bir retrospektif çalışmada livedo retikülaris ve trombositopenisi olan AFS tanılı hasta grubunda olmayanlara kıyasla daha yüksek aGAPSS değerleri tespit edilmiştir (30).

Kohortumuzda orijinal GAPSS kohortuna göre aFL pozitifliği, hipertansiyon ve hiperlipidemi prevalansının daha yüksek olması ve daha fazla sayıda AFS tanılı hasta bulunması nedeni ile skoru oluşturan antikorlar ve KV risk faktörleri yeniden çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek yeni katsayılar belirlenerek GAPSS yeniden hesaplandığında (İTF-GAPSS) LA ve  $\alpha 2$ GPI IgG/IgM'nin katsayıları azalırken aPS/PT IgG/IgM en yüksek katsayıya sahip antikor halinde gelmiştir. Yeni bulunan skorun duyarlılığı orijinal GAPSS ile benzerken, özgüllüğü daha düşük saptanmıştır. Yine GAPSS'e benzer şekilde daha VT ( $\pm$ GM) AFS grubunda aFL(+) SLE'ye göre daha yüksek İTF-GAPSS değerleri görülürken, tekrarlayan trombozu öngörmede ek fayda sağlamamıştır. Bunun başlıca nedeni sadece GM grubunda ve aFL(+) SLE'de yüksek aPS/PT IgG ve IgM sıklığı olarak yorumlanmıştır.

IgA izotipinde aKL ve  $\alpha 2$ GPI antikorları SLE tanı kriterleri arasında yer almasına rağmen AFS tanı kriterleri arasında yer almamakta ve günlük pratikte daha az kullanılmaktadırlar (1, 2). Ancak izole IgA aKL veya  $\alpha 2$ GPI pozitif AFS vakalarının varlığı bilinmektedir ve özellikle  $\alpha 2$ GPI IgA'nın AFS'de trombotik ve obstetrik bulgularla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar

mevcuttur (11, 145, 151). Son yıllarda  $\beta$ 2GPI'nın antijenik olarak dominant bölgesi olan domain-I'e karşı gelişen IgG izotipinde antikorların (aDI IgG) AFS patogeneziindeki yeri ve klinik bulgularla ilişkisi daha iyi anlaşılmıştır (13-18). Ayrıca Pericleous ve ark. tarafından AFS tanılı 111, SLE tanılı 119 hastanın ve 200 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği kesitsel çalışmada IgG dışında IgM ve IgA izotipinde aDI antikorlarının da AFS riskini 3-5 kat arttırdığı gösterilmiştir (145). Çalışmamızda bu kohortla kıyaslandığında hem AFS hem de aFL(+) SLE grubunda aKL IgA pozitiflik oranı düşükken,  $\beta$ 2GPI IgA pozitifliği AFS grubunda benzer aFL(+) SLE grubunda çok daha yüksek sıklıkta bulunmuştur. Ayrıca AFS grubunda aDI IgG ve IgM sıklığı bu kohorta göre daha düşükken aDI IgA sıklığı benzer bulunmuştur. aFL(+) SLE grubunda ise her üç izotipte aDI pozitiflik sıklığı kohortumuzda yüksek bulunmuştur. IgA izotipinde aFL ve aDI IgG/IgM/IgA dahil edilerek yeniden çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak İTF-GAPSS-2 hesaplanmıştır. Yeni skorlamanın AFS ve aFL(+) SLE gruplarında benzer çıktığı ve AFS tanısı için duyarlılık ve özgüllüğünün GAPSS'e göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç, skorda en yüksek ağırlığa sahip ve dolayısıyla belirleyici olan aDI IgG/IgM/IgA pozitifliğinin aFL(+) SLE grubunda oldukça yüksek olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak aFL serolojisi özellikle SLE'de hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak zaman içerisinde değiştiği için çalışmanın kesitsel dizaynı antikorların ve risk skorlarının zaman içerisindeki değişimini hesaba katmayı mümkün kılmamaktadır. SLE'de hastalık aktivitesi de hesaba katılarak risk skorunun ardışık olarak hesaplandığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu prospektif kohortta KV risk faktörlerinin uygun tedavi ile kontrol altına alınması aFL ilişkili trombotik riskin daha doğru gözlemlenmesini sağlayabilir. Son olarak çalışmamızda sadece GM grubunda fazla sayıda hasta olmaması bu grup hakkında çıkarım yapmayı zorlaştırmaktadır.

## VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

GAPSS ve aGAPSS, aFL(+) hastalarda AFS riskini başarı ile öngörmektedir ve aGAPSS hem günlük pratikte uygulama kolaylığı hem de AFS'de tekrarlayan tromboz riskini daha iyi göstermesi nedeni ile GAPSS'e üstün olabilir. AFS riskini öngörürken her merkezin kendi sınır değerine göre skoru yorumlaması gerekmektedir. GM grubunda KV risk faktörlerinin skora daha

az katkı yapması trombotik ve obstetrik AFS'nin patogeneplerindeki farklılığa işaret ediyor olabilir. IgA izotipinde aKL ve a $\beta$ 2GPI ile aDI IgG/IgM/IgA'nın skora dahil edilmesi skorun prediktif değerini dūřürmektedir. Bunun olası nedeni bu antikorların SLE'de hastalık aktivitesi ile ilişkili geçici olarak pozitifleşmesi olabilir. Bunun için ardışık antikor ölçümlerinin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006;4(2):295-306.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
3. Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto-immunity highlights*. 2011;2(2):35-52.
4. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1011-8.
5. Artim-Esen B, ene E, şahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan Ö, Kamali S, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(7):1304-10.
6. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.

7. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1083-6.
8. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(6):595-608.
9. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(6):1147-52.
10. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(8):1517-8.
11. Žigon P, Podovšovnik A, Ambrožič A, Tomšič M, Hočevár A, Gašperšič N, et al. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long routine measurements. *Clinical rheumatology*. 2019;38(2):371-8.
12. Shi H, Zheng H, Yin YF, Hu QY, Teng JL, Sun Y, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018;56(4):614-24.
13. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(11):1767-73.
14. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1-β2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(9):1779-87.

15. Zuily S, de Laat B, Guillemin F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, et al. Anti-Domain I  $\beta$ 2-Glycoprotein I Antibodies and Activated Protein C Resistance Predict Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: TAC(I)T Study. *The journal of applied laboratory medicine*. 2020.
16. Kelchtermans H, Chayouâ W, Laat B. The Significance of Antibodies against Domain I of Beta-2 Glycoprotein I in Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018;44(5):458-65.
17. Pericleous C, Rahman A. Domain I: the hidden face of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23(12):1320-3.
18. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005;105(4):1540-5.
19. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(2):504-12.
20. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(8):1397-403.
21. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis care & research*. 2014;66(12):1915-20.
22. Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(11):2071-5.

23. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(1):134-8.
24. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus*. 2017;26(12):1328-32.
25. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015;24(7):774-5.
26. Uludağ Ö, Bektaş M, Çene E, Sezer M, Şahinkaya Y, Gül A, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a single centre cohort of APS patients from Turkey. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020.
27. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;49(3):464-8.
28. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(4):661-5.
29. Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti-β2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus*. 2020;29(7):676-85.
30. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018;48(1):117-20.



31. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2017;240:72-7.
32. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, Roccatello D, Cuadrado MJ, Sciascia S. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study. *European journal of neurology*. 2018;25(2):320-5.
33. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983;287(6399):1088-9.
34. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Multiple venous and arterial thromboses associated with the lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. *Rheumatology international*. 1985;5(2):91-3.
35. Harris EN. Syndrome of the black swan. *British journal of rheumatology*. 1987;26(5):324-6.
36. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine*. 1989;68(6):366-74.
37. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(9):1545-52.
38. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
39. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(12):1671-6.

40. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2000;15(2):145-51.
41. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke*. 2001;32(8):1701-6.
42. Juby AG, Davis P. Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly patients. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1998;21(1):4-11.
43. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine*. 1989;68(6):353-65.
44. Buchanan RR, Wardlaw JR, Riglar AG, Littlejohn GO, Miller MH. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(6):757-61.
45. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(2):109-13.
46. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;74(275):319-30.
47. Mayumi T, Nagasawa K, Inoguchi T, Yamauchi Y, Ishii Y, Tada Y, et al. Haemostatic factors associated with vascular thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and the lupus anticoagulant. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50(8):543-7.

48. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Archives of internal medicine*. 1991;151(2):269-73.
49. Jones HW, Ireland R, Senaldi G, Wang F, Khamashta M, Bellingham AJ, et al. Anticardiolipin antibodies in patients from Malaysia with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50(3):173-5.
50. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 1993;72(2):113-24.
51. Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, Wacholtz MC. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertility and sterility*. 1993;60(3):449-55.
52. Axtens RS, Miller MH, Littlejohn GO, Topliss DJ, Morand EF. Single anticardiolipin measurement in the routine management of patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(1):91-3.
53. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Archives of internal medicine*. 2004;164(1):77-82.
54. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*. 2013;65(11):1869-73.
55. Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *Journal of clinical immunology*. 2004;24(1):12-23.

56. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):388-93.
57. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520-31.
58. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002;31(4):256-63.
59. Miesbach W. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with malignancies: features, incidence, identification, and treatment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34(3):282-5.
60. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007;32(2):184-7.
61. Molhoek JE, de Groot PG, Urbanus RT. The Lupus Anticoagulant Paradox. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018;44(5):445-52.
62. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(2):354-64.
63. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004;104(12):3598-602.
64. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106(7):2340-6.

65. Miyakis S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Beta 2 glycoprotein I--function in health and disease. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):335-46.
66. Agar C, de Groot PG, Mörgelin M, Monk SD, van Os G, Levels JH, et al.  $\beta_2$ -glycoprotein I: a novel component of innate immunity. *Blood*. 2011;117(25):6939-47.
67. Balasubramanian K, Chandra J, Schroit AJ. Immune clearance of phosphatidylserine-expressing cells by phagocytes. The role of beta2-glycoprotein I in macrophage recognition. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(49):31113-7.
68. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood reviews*. 2020;39:100610.
69. Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, et al. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood*. 2010;116(11):1961-70.
70. Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederichs K, Gries A, Kostner GM, Laggner P, et al. Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. *The EMBO journal*. 1999;18(22):6228-39.
71. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu DM, et al. Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen  $\beta_2$ -glycoprotein I. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(9):2774-82.
72. Agar C, van Os GM, Mörgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;116(8):1336-43.

73. Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, Latchman DS, Isenberg DA, Rahman A. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human beta(2)-glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(1):280-90.
74. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(5):377-82.
75. Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, et al. Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood*. 2012;119(24):5859-70.
76. Charakida M, Besler C, Batuca JR, Sangle S, Marques S, Sousa M, et al. Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *Jama*. 2009;302(11):1210-7.
77. Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(20):15541-8.
78. Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, et al. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via  $\beta$ 2GPI and apoER2. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(1):120-31.
79. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2003;101(9):3495-500.
80. Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies. *Blood*. 2012;119(3):884-93.

81. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(5):1545-54.
82. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(5):2211-9.
83. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circulation research*. 2001;88(2):245-50.
84. Ferrara DE, Swerlick R, Casper K, Meroni PL, Vega-Ostertag ME, Harris EN, et al. Fluvastatin inhibits up-regulation of tissue factor expression by antiphospholipid antibodies on endothelial cells. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(9):1558-63.
85. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):467-76.
86. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(8):2687-97.
87. Zhou H, Wolberg AS, Roubey RA. Characterization of monocyte tissue factor activity induced by IgG antiphospholipid antibodies and inhibition by diltiazem. *Blood*. 2004;104(8):2353-8.
88. Matsuura E, Lopez LR. Are oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis? *Clinical & developmental immunology*. 2004;11(2):103-11.

89. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clinical and experimental immunology*. 1997;107(3):569-73.
90. Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG.  $\beta_2$  Glycoprotein I ( $\beta_2$ GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;115(3):713-23.
91. Urbanus RT, Pennings MT, Derksen RH, de Groot PG. Platelet activation by dimeric beta2-glycoprotein I requires signaling via both glycoprotein I $\alpha$  and apolipoprotein E receptor 2'. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(8):1405-12.
92. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2558-67.
93. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(9):2911-9.
94. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(3):518-22.
95. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, NY)*. 2004;303(5663):1532-5.
96. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(1):34-45.
97. Tambralli A, Gockman K, Knight JS. NETs in APS: Current Knowledge and Future Perspectives. *Current rheumatology reports*. 2020;22(10):67.



98. Arachchillage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, Lawrie AS, Machin SJ, Cohen H. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(11):1801-9.
99. Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T. Antibodies to beta2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(4):653-6.
100. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*. 2007;109(4):1490-4.
101. Rand JH, Wu XX, Lapinski R, van Heerde WL, Reutelingsperger CP, Chen PP, et al. Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004;104(9):2783-90.
102. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2014;192(12):5459-68.
103. Xourgia E, Tektonidou MG. Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: Pathogenetic, clinical and therapeutic implications. *Journal of autoimmunity*. 2019;104:102311.
104. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:449.
105. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239-51.

106. Benirschke K BG, Baergen RN. Early Development of the Human Placenta In: Pathology of the Human Placenta: Springer, Berlin, Heidelberg; 2012.
107. Meroni PL, Tedesco F, Locati M, Vecchi A, Di Simone N, Acaia B, et al. Anti-phospholipid antibody mediated fetal loss: still an open question from a pathogenic point of view. *Lupus*. 2010;19(4):453-6.
108. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34(3):236-50.
109. Francis J, Rai R, Sebire NJ, El-Gaddal S, Fernandes MS, Jindal P, et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Molecular human reproduction*. 2006;12(7):435-42.
110. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovill EG, et al. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *The American journal of pathology*. 2003;163(3):1193-200.
111. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(6):1566-72.
112. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2005;174(1):485-90.
113. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(11):1644-54.

114. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *The Journal of experimental medicine*. 2002;195(2):211-20.
115. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ, et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2010;63(5):339-48.
116. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2009;62(2):96-111.
117. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(2):440-3.
118. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(7):1309-11.
119. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(4):1019-27.
120. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):517-23.
121. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin

antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(7):2311-8.

122. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(9):1684-9.

123. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(9):548-60.

124. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011;20(2):174-81.

125. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2008;142(4):638-43.

126. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*. 2001;98(6):1760-4.

127. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(6):1785-93.

128. Gris JC, Brenner B. Antiphospholipid antibodies: neuropsychiatric presentations. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(8):935-42.

129. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011;124(2):215-24.
130. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):165-73.
131. Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*. 2015;17(1):478.
132. Martinuzzo ME, Pombo G, Forastiero RR, Cerrato GS, Colorio CC, Carreras LO. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(7):1313-9.
133. Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical Insights into Diffuse Alveolar Hemorrhage in Antiphospholipid Syndrome. *Current rheumatology reports*. 2019;21(10):56.
134. Gracia-Tello B, Isenberg D. Kidney disease in primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(7):1069-80.
135. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):303-12.
136. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Legault K, Erkan D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2020;961203320951260.

137. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4.
138. Miller CC, Reardon MJ, Safi HJ. Risk stratification: a practical guide for clinicians: Cambridge University Press; 2001.
139. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):397-9.
140. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
141. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285-e350.
142. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
143. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
144. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Jama*. 1997;277(11):925-6.

145. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, Pregnolato F, McDonnell T, Garza-Garcia A, et al. Measuring IgA Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PloS one*. 2016;11(6):e0156407.
146. Pengo V. ISTH guidelines on lupus anticoagulant testing. *Thrombosis research*. 2012;130 Suppl 1:S76-7.
147. Bettiol A, Emmi G, Finocchi M, Silvestri E, Urban ML, Mattioli I, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome is not associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020.
148. Andrade D, Bortolotto L, Bonfá E, Borba E. Primary antiphospholipid syndrome: absence of premature atherosclerosis in patients without traditional coronary artery disease risk factors. *Lupus*. 2016;25(5):472-8.
149. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circulation research*. 2019;124(1):150-60.
150. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: A State of the Art Review. 2015;23(3):119-29.
151. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Piantoni S, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Clinical significance of IgA anti-cardiolipin and IgA anti- $\beta$ 2glycoprotein I antibodies. *Current rheumatology reports*. 2013;15(7):343.

**FİNANSAL DESTEK**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2019-33932) ve Türkiye Romatoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.





## EKLER

### Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



#### İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran kişileri “*Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS sınıflandırma kriterleri dahilinde bulunan solid faz testlerle saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu*” isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

**Araştırmayı Yürüten Merkez:** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

**Sorumlu Araştırmacı:** Doç. Dr. Bahar Artım Esen

**Yardımcı Araştırmacılar:** Dr. Ömer Uludağ, Doç. Dr. Suzan Çınar

### I. Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler

“*Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS sınıflandırma kriterleri dahilinde bulunan solid faz testlerle saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu*” adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanıgın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Antifosfolipid sendromu (AFS), sebat eden orta veya yüksek titrede antifosfolipid antikorları (aPL) ile ilişkili arteriyel ve/veya venöz tromboz (damar içi pıhtılaşma) ile gebelik kaybının görüldüğü klinik tablodur. Ayrıca sıklıkla karşılaşılabilen cilt bulguları, trombositopeni (trombosit düşüklüğü), böbrek tutulumu, kalp kapak hastalığı ve bilişsel değişiklikler hastalığın “kriter-dışı” tutulumlarıdır. Yakın zamanda geliştirilen global antifosfolipid sendromu skoru (GAPSS)

hipertansiyon ve hiperlipidemi (kolesterol yüksekliği) gibi bilinen risk faktörleri ile antifosfolipid antikorlarının (lupus antikoagulanı, anti-kardiyolipin, anti-beta2 glikoprotein I, anti-fosfotidilserin/prothrombin) ölçülmesini içeren ve hem yukarıda bahsedilen hastalık tutulumlarını öngörmeyi sağlayan bir risk skorudur. Bu sayede hastaların takibi sırasında, yüksek risk skoru saptanan kişilerde belki de klinik bulgular henüz gelişmeden tedavi kararının verilmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca tanı kriterleri arasında yer almayan ve tanı-takip sırasında rutin olarak bakılmayan, anti-domain-I antikorlarının ve mevcut antikorların IgA subtiplerinin de tromboz ve gebelik kaybı ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi tarafından takipli toplam 170 antifosfolipid sendromu tanılı hastanın bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları üzerinden ve hekim-hasta vizitleri sırasında incelenerek hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bilindik risk faktörlerinin durumu tespit edilecektir. Ayrıca vizitler sırasında hastaların venöz kan örnekleri alınarak dRVVT yöntemi ile lupus antikoagulanı; ELISA yöntemi ile anti-kardiyolipin IgG, IgM ve IgA; anti-beta2 glikoprotein I IgG, IgM ve IgA, anti-fosfotidilserin/prothrombin IgG ve IgM; anti-domain-I IgG, IgM ve IgA titrelerine bakılacaktır.

Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

## II. Bölüm: Katılımcının Beyanı

Doç. Dr. Bahar Artım Esen ve ekibi tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı) “*Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS sınıflandırma kriterleri dahilinde bulunan solid faz testlerle saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru’nun Validasyonu*” konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **gönüllü** olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

### **III. Bölüm: Gönüllünün Onayı**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

#### **Araştırmacılar**

Doç. Dr. Bahar Artım Esen

İmza

Dr. Ömer Uludağ

İmza

Dr. Suzan Çınar

İmza

## Ek-2: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



**Sayı : 1737**

**Tarih : 24.12.2018**

**Konu: Doç. Dr. Bahar Artım ESEN hk.**

**Sayın Doç. Dr. Bahar Artım ESEN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**İlgi: İç Hastalıkları Anabilim Dalının 29/08/2018 gün ve 257963 sayılı yazısı**

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ömer ULUDAĞ' ın yürüteceği 2018/1679 dosya numaralı "Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu" başlıklı çalışma kurumumuzun 14/12/2018 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

**Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN**

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar**

**Etik Kurul Başkanı**

**Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu**



## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

"Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu"

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER            | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarihi                              | Versiyon Numarası                                                                                            | Dili                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16/11/2018                          |                                                                                                              | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                                                              |
| OLGU RAPOR FORMU                    | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER      | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | Açıklama                                                                                                     |                                                                                                              |
|                                     | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | BİYOLÖJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |                                                                                                              |
| KARAR BİLGİLERİ                     | Karar No:21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tarih: 14/12/2018                   |                                                                                                              |                                                                                                              |
|                                     | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında görevli Doç. Dr. Bahar Artım ESEN' in sorumluluğunda ve Dr. Ömer ULUDAĞ' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                     |                                                                                                              |                                                                                                              |

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

| ÇALIŞMA ESASI                   |                                   | 19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |        |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                   | Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                                                                            |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |        |
| Unvanı/Adı/Soyadı               | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                                                                               | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki *     |                                       | Katılım **                            |                                       | İmza   |
| Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN       | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİNLI |
| Prof. Dr. Berrin UMMAN          | Kardiyoloji                       | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)                                                | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Prof. Dr. Ahmet GÜL             | Romatoloji                        | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN         | Nöroloji                          | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ           | Biyoistatistik                    | İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |

\* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

|                         |                  |                                                                              |
|-------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL<br>BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ<br>KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU                   |
|                         | AÇIK ADRESİ:     | İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET<br>KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL |
|                         | TELEFON          | 0 (212) 414 21 53                                                            |
|                         | FAKS             | 0 (212) 414 21 53                                                            |
|                         | E-POSTA          | itfetikkurul@istanbul.edu.tr.                                                |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |                                               |                                          |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | “Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru’nun Validasyonu” |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                             | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç. Dr. Bahar Artım ESEN                                                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | İç Hastalıkları, Romatoloji                                                                                                                                                                                                                                                          |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı                                                                                                                                                                                    |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİ                                        | İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ                                   | FAZ 1                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                     | FAZ 2                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                     | FAZ 3                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                     | FAZ 4                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                   | Yeni Bir Endikasyon                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                     | Yüksek Doz Araştırması                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                     | Diğer ise belirtiniz :                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                    | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |



## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | "Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu" |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarihi                              | Versiyon Numarası                                                                                                                                                         | Dili                                                                                                         |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16/11/2018                          |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>            | Açıklama                                                                                                                                                                  |                                                                                                              |
|                                | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD |                                                                                                              |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No:07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tarih: 06/04/2018                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |
|                                | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında görevli Doç. Dr. Bahar Artım ESEN' in sorumluluğunda ve Dr. Ömer ULUDAĞ' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                     |                                                                                                                                                                           |                                                                                                              |

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

| İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU |                                   |                                                                                                      |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |        |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| ÇALIŞMA ESASI                                           |                                   | 19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |        |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                         |                                   | Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                                                                            |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |        |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                       | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                                                                               | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişkisi *   |                                       | Katılım **                            |                                       | İmza   |
| Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                               | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİNLİ |
| Prof. Dr. Berrin UMMAN                                  | Kardiyoloji                       | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)                                                | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Prof. Dr. Ahmet GÜL                                     | Romatoloji                        | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN                                 | Nöroloji                          | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |
| Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ                                   | Biyoistatistik                    | İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |        |

\* :Araştırma ile ilişki  
 \*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

**ÖZ GEÇMİŞ**

Dr. Ömer Uludağ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD

Capa, Fatih, 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 536-853 8008

E-posta: [omeruludag15@gmail.com](mailto:omeruludag15@gmail.com)

**EĞİTİM**

|             |                                                                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2016 – ...  | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı<br>Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları |
| 2009 – 2015 | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp (İngilizce)<br>Tıp Doktorluğu (Akademik Ortalama: 3,23 / 4,00)              |
| 2005 – 2009 | Özel Fatih Fen Lisesi (İstanbul)                                                                                      |
| 1997 – 2005 | Avcılar Abdulkadir Uztürk İlköğretim Okulu (İstanbul)                                                                 |



## **İŞ DENEYİMİ**

- 2016 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
- 2015 – 2016 T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü Avcılar Toplum  
Sağlığı Merkezi  
Pratisyen Hekim (5 ay)

## **ARAŞTIRMA DENEYİMİ**

- 2019 – 2020 Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi

Antifosfolipid Sendromu (APS) Tanılı Hastalarda APS Sınıflandırma Kriterleri Dahilinde Bulunan Solid Faz Testlerle Saptanan Antifosfolipid Antikorlarının IgA Subtiplerinin ve Anti-Domain-I Antikorlarının da Dahil Edilerek Global Antifosfolipid Sendromu Skoru'nun Validasyonu

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar Artım Esen*

*Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2019-33932) ve Türkiye Romatoloji Derneği.*

2019 – ...

Araştırma Görevlisi / Normal Araştırma Projesi

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serum ve İdrar Galektin-9, IP-10 ve SIGLEC-1'in Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı – Araştırma Yöneticisi: Doç. Dr. Bahar Artım Esen*

*Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TSA-2019-34218)*

## **YAYINLAR**

1. Uludağ Ö, Bektaş M, Çene E, Sezer M, Şahinkaya Y, Gül A, Inanç M, Öcal L, Artım-Esen B. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a single centre cohort of APS patients from Turkey. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jun 25. doi: 10.1007/s11239-020-02195-4. Epub ahead of print. PMID: 32588289.

2. Uludag O, Erkan D, Lockshin MD. Cognitive or cosmetic dysfunction? Arthritis Rheum. 2012 Dec;64(12):4134. doi: 10.1002/art.37694. PMID: 22961448.

## **ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ VE POSTER BİLDİRİLER**

1. Akyildiz A, Uludag O, Mirioglu S, Ucar AR, Demir E, Caliskan YK, Ozluk Y, Turkmen A, Sever MS, Yazici H. “Effect of rituximab in patients with relapsed or refractory primary membranous nephropathy”, 57<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, June 6-9, 2020. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (suppl 3), gfaa142-P0353. (Poster)
2. Aksoy E, Mirioglu S, Uludag O, Ozluk Y, Demir E, Caliskan Y, Yazici H, Kilicaslan I, Turkmen A, Sever MS. “Comparison of various features and outcomes in adult patients with immune complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy”, 56<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, Budapest/Hungary, June 13-16, 2019. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (suppl 1), gfz103.SP181. (Poster)
3. Mirioglu S, Uludag O, Aksoy E, Caliskan Y, Ozluk Y, Usta-Akgul S, Ucar AR, Yazici H, Kilicaslan I, Turkmen A, Sever MS. “Effects of a standardized treatment approach on kidney transplant recipients with antibody-mediated rejection”, 56<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, Budapest/Hungary, June 13-16, 2019. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (suppl 1), gfz103.SP782. (Poster)
4. Uludag O, Mirioglu S, Dirim AB, Akardere OF, Akyildiz A, Sever MS, Caliskan Y. “Effects of proton pump inhibitors on kidney transplant recipients”, 54<sup>th</sup> ERA-EDTA

Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii144-5 (*Poster*).

5. Uludağ O, Tiryaki TO, Akgul S, Temurhan S, Torun ES, Mirioglu S, Artan AS, Sever MS, Caliskan YK. “The role of HLA loci in the pathogenesis of IgA nephropathy”, 54<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii730 (*Poster*).

### **ULUSAL KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ VE POSTER BİLDİRİLER**

1. Uludağ Ö, Akyıldız A, Saçlı Alimoğlu FS, Uçar AR, Mirioğlu Ş, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Sever MŞ. “Direncili idiyopatik membranöz nefropatide rituksimab kullanımı”, 34. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya/Türkiye, 18-22 Ekim 2017 *Turk Neph Dial Transplant* 2017; 26(3) (suppl 1): 7 (Sözlü bildiri).