

Antifosfolipid sendromunda kardiyovasküler risk: Trombotik ve obstetrik hastalık alt gruplarının karşılaştırılması

Cardiovascular risk in antiphospholipid syndrome: A comparison of thrombotic and obstetric disease subsets

Ömer Uludağ, Yasemin Yalçınkaya, Ahmet Gül, Murat İnanç, Lale Öcal, Bahar Artım Esen

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, Türkiye’de tek merkezden takip edilen primer (P) veya sistemik lupus eritematozusa (SLE) sekonder antifosfolipid sendromu (AFS) tanılı hasta kohortunda sadece vasküler trombozu (VT) olan ve sadece gebelik morbiditesi (GM) olan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırarak tromboz gelişimi ile ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

Yöntem: AFS tanılı 169 hastanın (73 PAFS ve 96 SLE+AFS) demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı AFS veri tabanından elde edildi. IgG ve IgM izotipinde antikardiyolipin ve anti-β2-glikoprotein I (aβ2GPI) antikorları ELISA yöntemiyle, lupus antikoagulanı ise aPTT ve dRVVT testleri ile belirlendi. Hastalar kliniklerine göre sadece VT, sadece GM veya VT+GM gruplarına ayrıldı. Her hasta için düzeltilmiş global AFS skoru (aGAPSS) literatürde daha önce belirtildiği şekilde hesaplandı.

Bulgular: Hastaların %47,3’ü sadece VT, %20,1’i sadece GM ve %32,5’i VT+GM olarak sınıflandırıldı. Elli dokuz hastada sadece arteriyel, 53 hastada sadece venöz, 21 hastada hem arteriyel hem venöz tromboz ve 2 hastada küçük damar trombozu vardı. Sadece VT ve sadece GM arasında antifosfolipid antikor (aFL) profili açısından farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sadece VT grubunda daha sıkı (sırası ile %50,0 vs. 17,6, p=0,001; %45,0 vs. 23,5, p=0,02; %28,8 vs. 11,8, p=0,04). Sadece VT grubunda aGAPSS sadece GM’ye göre daha yüksekti (ortalama 9,2±3,8 vs. 7,3±2,9; p=0,01). Sadece arteriyel trombozu olanlarda sadece venöz trombozu olanlara göre daha yüksek hipertansiyon ve hiperlipidemi prevalansı saptandı (sırası ile %57,6 vs. %32,1, p=0,006; %54,2 vs. %32,1, p=0,015).

Sonuç: Trombotik ve obstetrik AFS hastalık alt grupları arasında aFL profili açısından farklılık gözlenmezken, kardiyovasküler risk faktörleri artmış tromboz riski ile ilişkilidir. Kardiyovasküler riskin kontrol altına alınması AFS’de özellikle arteriyel tromboz riskini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendromu, vasküler tromboz, kardiyovasküler risk

Abstract

Objective: In this retrospective study, we aimed to identify factors associated with increased thrombotic risk by comparing primary (P) or systemic lupus erythematosus (SLE) associated antiphospholipid syndrome (APS) patients with vascular thrombosis (VT) or pregnancy morbidity (PM).

Methods: Demographics, clinical and laboratory characteristics of 169 patients with APS (73 PAPS and 96 SLE+APS) were obtained from the patient database. IgG and IgM isotypes of anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I (aβ2GPI) antibodies were measured by ELISA and lupus anticoagulant was measured by aPTT and dRVVT tests. The patients were classified as VT only, PM only or VT+PM according to their clinics. The adjusted global APS score (aGAPSS) was calculated for each patient.

Results: 47.3% of the patients had VT only, 20.1% had PM only and 32.5% had VT+PM. Fifty-nine patients had only from arterial thrombosis, 53 venous thrombosis, 21 had both and 2 patients had microvascular thrombosis. While antiphospholipid antibody profile did not differ between VT only and PM only groups, hypertension, hyperlipidemia and smoking were more prevalent in the VT only group (50.0% vs 17.6%, p=0.001; 45.0% vs 23.5%, p=0.02; 28.8% vs 11.8%, p=0.04, respectively). The prevalence of hypertension and hyperlipidemia was also higher in patients with arterial thrombosis only compared to those with venous thrombosis only (57.6% vs 32.1%, p=0.006; 54.2% vs 32.1%, p=0.015, respectively).

Conclusion: Our results suggest that patients with thrombotic APS have a significantly higher frequency of cardiovascular risk factors and control of these may help to lessen the risk of thrombosis, especially arterial one.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, vascular thrombosis, cardiovascular risk

İletişim / Correspondence:

Dr. Ömer Uludağ, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 536 853 80 08 E-posta: omeruludag15@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9928-7766
Geliş Tarihi/Received: 25.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 08.12.2020

Atıf / Cite this article as: Uludağ Ö, Yalçınkaya Y, Gül A, İnanç M, Öcal L, Artım Esen B. Antifosfolipid sendromunda kardiyovasküler risk: Trombotik ve obstetrik hastalık alt gruplarının karşılaştırılması. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):83-87

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Antifosfolipid sendromu (AFS), persistan antifosfolipid antikorları (aFL) ile ilişkili arter, ven veya küçük damar trombozları ve/veya gebelik morbiditesi (GM) 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 fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri ile fonksiyonel olarak değerlendirilen lupus antikoagulanı (LA) ve ELISA ile belirlenen antikardiyolipin (aKL) ve anti- β 2-glikoprotein I ($\alpha\beta$ 2GPI) antikorlarının IgG ve IgM izotipleridir.

AFS tanılı 1000 hastadan oluşan Avrupa Fosfolipid Kohortunda, 10 yıllık izlem sonunda, vasküler tromboz (VT) mortalitenin en önde gelen nedeni olarak bildirilmiştir.^[4] Ayrıca SLE'de trombotik AFS'nin eşlik ettiği hasta grubunda hasarın daha yüksek olduğu ve sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[5,6] Bu nedenle aFL pozitif kişilerde tromboz riskini öngörmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle LA pozitifliği ile tromboz gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Üçlü aFL (LA, aKL ve $\alpha\beta$ 2GPI) pozitifliği ise trombotik riski en yüksek antikor profili olarak tanımlanmıştır.^[9-11] Ayrıca yakın zamanda Sciascia ve ark.^[12] tarafından geliştirilen global antifosfolipid sendrom skoru (GAPSS) LA, aKL, $\alpha\beta$ 2GPI ve anti-fosfolipidlerin/protrombin (aPS/PT) antikorlarına ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerini (hipertansiyon ve hiperlipidemi) de içermektedir. GAPSS ve aPS/PT çıkarılarak basitleştirilmiş versiyonu olan düzeltilmiş GAPSS (aGAPSS) artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur.^[13-17]

Bu retrospektif çalışmada, Türkiye'de tek merkezden takip edilen AFS (\pm SLE) tanılı hasta kohortunda sadece VT olan ve sadece GM olan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırarak tromboz gelişimi ile ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya 1982 - 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı SLE/AFS polikliniğinden takipli AFS tanılı 169 hasta (73 primer AFS -PAFS- ve 96 SLE + AFS) dahil edildi. AFS ve SLE tanılı tüm hastalar sırası ile Sidney (Revize Sapporo) ve SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) sınıflandırma kriterlerini karşılamaktaydı.^[1,2] Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri mevcut hasta veri tabanından elde edildi. Hastalık süresi, AFS tanısından son

hasta vizitine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Tüm hastalar klinik bulgularına göre VT, GM veya her ikisi (VT + GM) gruplarından birine dahil edildi.

Kriter dışı klinik bulgulara ilişkin veriler hasta veri tabanından elde edildi. Livedo retikularis tanısı fizik muayene ile konuldu. Trombositopeni, trombosit sayımının $<100 \times 10^9/\text{mm}^3$ olması şeklinde tanımlandı ve tüm hastalarda periferik yayma ile doğrulandı. Kalp kapak hastalığı mitral ve/veya aortik kapakta ekokardiyografi ile gösterilmiş orta-şiddetli yetmezlik veya darlık olması veya önceden tanımlanmış kapak lezyonunun olması şeklinde tanımlandı.^[1] AFS nefropatisi tanısı böbrek biyopsisi ile histopatolojik olarak gösterildi.

Konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara içiciliğine dair veriler incelendi. Arteriyel hipertansiyon en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı.^[18] Hiperlipidemi en az iki ölçümde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ≥ 160 mg/dL ve/veya trigliserid ≥ 175 mg/dL olması veya antihiperlipidemik tedavi kullanımı olarak tanımlandı.^[19] Diabetes mellitus tanısı güncel tanı kriterlerine göre konuldu.^[20] Anlamli sigara içiciliği 10 paket/yıl üzeri olarak kabul edildi.

LA, İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kılavuzuna göre aPTT ve dRVVT (dilute Russell's viper venom time) testleri ile belirlendi.^[21] IgG ve IgM izotipinde aKL ve $\alpha\beta$ 2GPI antikorları ELISA testleri (EUROIMMUN Diagnostics) ile ölçüldü. Pozitiflik sınırı olarak >40 GPL/MPL veya 99. persentilin üzerindeki antikor titresi olarak kabul edildi ve tüm hastalarda antikor pozitifliği en az 12 hafta ara ile yapılan en az iki ölçümle doğrulandı. Her hasta için aGAPSS daha önce tanımlandığı şekliyle (hipertansiyon için 1, hiperlipidemi için 3, LA için 4, aKL IgG/IgM için 5, $\alpha\beta$ 2GPI IgG/IgM için 4 puan) hesaplandı.^[12] Çalışma için 24.12.2018 tarih ve 1737 sayılı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı mevcuttur. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 169 hastanın %87,6'sı kadındı. Ortanca tanı yaşı ve hastalık süresi sırası ile 30 (11-67) yıl ve 9,4 (0,3-37,7) yıldır. Klinik bulgulara göre 80 (%47,3) hasta sadece VT, 34 (%20,1) hasta sadece GM, 55 (%32,5) hasta ise VT + GM olarak sınıflandırıldı. Elli dokuz hastada sadece arteriyel, 53 hastada sadece venöz, 21 hastada hem arteriyel hem venöz tromboz ve 2 hastada küçük damar trombozu vardı. Trombozu olan 135 hastanın 50'sinde (%29,6) tekrarlayan tromboz öyküsü mevcuttu. Kriter ve kriter dışı klinik bulguların sıklıkları Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların %68,6'sında LA, %52,1'inde aKL IgG, %34,3'ünde aKL IgM, %27,2'sinde aβ2GPI IgG ve %25,4'ünde aβ2GPI IgM pozitifliği mevcuttu. Otuz altı hasta (%21,3) üçlü aFL pozitifliği.

Sadece VT ve sadece GM gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ortanca tanı yaşı sadece GM grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (29 vs. 33,5; p=0,04). İki grup arasında kriter dışı klinik bulguların sıklığı ve aFL profili açısından farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sadece VT grubunda daha sıkı (Tablo 2). aGAPSS sadece VT grubunda, sadece GM'ye göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı [ortanca 9 (3-17) vs. 8 (4-17); p=0,31]. Ayrıca sadece arteriyel trombozu olan hastalarda sadece venöz trombozu olanlara göre daha yüksek hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı saptandı (sırası ile %57,6 vs. %32,1; p=0,006 ve %54,2 vs. %32,1; p=0,015).

Takip süreci boyunca 7 hasta öldü ve mortalite hızı 100-hasta yılı başına 0,44 olarak hesaplandı. En sık ölüm nedeni trombotik komplikasyonlar (n=4), onu majör kanama (n=2) ve enfeksiyon (n=1) takip ediyordu. Ölüm ile aFL profili veya aGAPSS arasında ilişki saptanmadı. Sadece VT ve sadece GM gruplarının Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilen sağkalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (%93,8 vs. %97,1; p=0,48).

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada hastaların %31,3'ünde sadece venöz tromboz, %34,9'unda sadece arteriyel tromboz, %12,4'ünde hem arteriyel hem venöz tromboz ve %20,1'inde sadece GM saptanmıştır. AFS tanı 1000 hastanın klinik ve laboratuvar verilerinin incelendiği Avrupa Fosfolipid Kohortu ile karşılaştırıldığında venöz tromboz sıklığı benzerken arteriyel trombozu olan ve sadece GM olan hasta sıklığı yüksektir.^[22] Arteriyel tromboz sıklığındaki fark kohortumuzdaki yüksek iskemik inme

sıklığından kaynaklanmaktadır (37,2 vs. 19,8). Ayrıca diğer kriter dışı bulguların sıklığı Avrupa Fosfolipid Kohortu ile benzer iken kohortumuzda daha yüksek kalp kapak hastalığı prevalansı gözlemlenmiştir (%37,3 vs. %11,6). Bununla birlikte literatürdeki farklı çalışmalarda, aFL(+) SLE'li hastalarda %14-86 arasında değişen ve PAFS'li hastalarda %30-82 arasında değişen kalp kapak hastalığı prevalansları bildirilmiştir.^[23]

Erken ateroskleroz ve aterosklerotik plak rüptürü AFS'de arteriyel trombozu tetiklemektedir. Dolaşımdaki aFL'lerin okside - LDL (oxLDL) ile kompleks yapmış β2GPI'ye bağlanması, bu komplekslerin makrofajlar tarafından fagositozunu ve köpüksü hücre oluşumunu kolaylaştırır ve aterosklerozu hızlandırır.^[24,25] aFL-aracılı aterosklerozu ek olarak konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri AFS'de arteriyel tromboz riskini daha da artırmaktadır.^[26] Bunun da ötesinde arteriyel ve/veya venöz trombozu olan PAFS hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda erken ateroskleroz gelişmediği gösterilmiştir.^[27] Çalışmamızda sadece VT grubu, sadece GM ile kıyaslandığında aFL profilleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinin sadece

Tablo 1. AFS tanı 169 hastaya ait klinik bulguların sıklığı

Klinik tablo	Hasta sayısı (%)
Venöz tromboz	74 (43,8)
Derin ven trombozu	50 (29,5)
Pulmoner emboli	22 (13)
Budd-Chiari sendromu	11 (6,5)
Serebral venöz sinüs trombozu	6 (3,6)
Portal ven trombozu	2 (1,2)
Arteriyel tromboz	80 (47,3)
İskemik inme	63 (37,2)
Miyokard enfarktüsü	7 (4,1)
Periferik arter trombozu	10 (5,9)
Retinal arter trombozu	2 (1,2)
Rekürren tromboz	50 (29,6)
Gebelik morbiditesi	89 (52,6)
>10 hf, ≥1 fetal ölüm	66 (39,1)
<10 hf, ≥3 abortus	24 (14,2)
Prematür doğum, preeklampsi/eklampsi	36 (21,3)
Kriter dışı bulgular	
Livedo retikülaris	25 (14,8)
Deri nekrozu	5 (3)
Trombositopeni	61 (36,1)
Nöbet	19 (11,2)
Koreoatetoz	2 (1,2)
Transvers myelit	2 (1,2)
Diffüz alveolar hemoraji	1 (0,6)
AFS nefropatisi	9 (5,3)
Kalp kapak hastalığı	63 (37,3)

AFS: Antifosfolipid sendromu

Tablo 2. Sadece VT ve sadece GM gruplarının klinik ve serolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Vasküler tromboz (n=80)	Gebelik morbiditesi (n=34)	p
Tanı yaşı (yıl), ortanca (IQR)	33,5 (20)	29 (10,0)	0,04
Hastalık süresi (yıl), ortanca (IQR)	8,9 (10,5)	7,2 (10,5)	0,76
SLE, n (%)	48 (60,0)	19 (55,9)	0,42
Kriter dışı bulgular			
Livedo retikülaris, n (%)	12 (15,0)	5 (14,7)	0,60
Trombositopeni, n (%)	24 (30,0)	13 (38,2)	0,26
Kalp kapak hastalığı, n (%)	24 (30,0)	12 (35,3)	0,36
AFS nefropatisi, n (%)	3 (3,8)	1 (3,1)	0,67
Kardiyovasküler risk faktörleri			
Hipertansiyon, n (%)	40 (50,0)	6 (17,6)	0,001
Hiperlipidemi, n (%)	36 (45,0)	8 (23,5)	0,02
Diabetes mellitus, n (%)	6 (7,7)	1 (2,9)	0,33
Sigara, n (%)	23 (28,8)	4 (11,8)	0,04
aFL profili			
LA, n (%)	53 (66,3)	22 (64,7)	0,52
aKL IgG, n (%)	34 (42,5)	20 (58,8)	0,08
aKL IgM, n (%)	26 (32,5)	13 (38,2)	0,35
aβ2GPI IgG, n (%)	23 (28,8)	10 (29,4)	0,55
aβ2GPI IgM, n (%)	25 (31,3)	10 (29,4)	0,52
Üçlü pozitif, n (%)	15 (19,5)	9 (26,5)	0,28

aFL: Antifosfolipid antikor, AFS: Antifosfolipid sendromu, aKL: Antikardiyolipin, GM: Gebelik morbiditesi, SLE: Sistemik lupus eritematozusa, VT: Vasküler trombozu, LA: Lupus antikoagulan

VT grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca sadece arteriyel trombozu olan hastalarda sadece venöz trombozu olanlara göre hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı yüksek saptanmıştır. Bunu destekler şekilde yakın zamanda Bettiol ve ark.^[28], trombotik AFS'li hastalarda ana karotis arter ve bulbus intima-media kalınlığının ve karotis plak riskinin obstetrik AFS'lilere göre artmış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular hem VT hem GM aFL tarafından tetkiklense de obstetrik AFS patogenezinde -trombotik AFS'den farklı olarak- erken aterosklerozun yer almadığını desteklemektedir. Bu iki hastalık alt grubunu ayırt etmeyi sağlayacak endotelial biyobelirteçlere ve yeni kriter dışı antikorlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sadece GM grubu tamamen kadın hastaları içerirken sadece VT'nin %26,2'sinin erkek hastalardan oluşması iki grup arasındaki kardiyovasküler risk değerlendirmesini etkileyebilir. Ancak sadece VT grubundaki kadın ve erkekler hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sıklığı açısından karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. AFS seyrinde aFL profilinde zaman içerisinde meydana gelen değişiklikleri saptamada kesitsel olarak yapılan antikor ölçümleri yetersiz kalabilmektedir. Çalışmamızda değerlendirmeye alınan kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler/obstetrik

olaydan önce mevcut olmasına dikkat edilmiştir. Ancak kardiyovasküler riskin uygun tedavi ile modifiye edilmesinin trombotik riske etkisinin incelenmesi için prospektif dizayna sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak sadece GM olan hasta sayısının daha fazla olması bu grup hakkında daha iyi bir çıkarım yapılmasını sağlayabilir.

Sonuç

Bu çalışmada AFS'de trombotik ve obstetrik hastalık alt grupları arasında aFL profili açısından farklılık görülmezken, kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış tromboz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler riskin uygun tedavi ile kontrol altına alınması AFS'de özellikle arteriyel tromboz riskini düşürebilir. GM'yi öngörmeyi sağlayacak yeni endotel hasar belirteçlerine ve kriter dışı antikorlara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için 24.12.2018 tarih ve 1737 sayılı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı mevcuttur.

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A.E., Dizayn: Ö.U., B.A.E, Veri Toplama veya İşleme: Ö.U., Analiz veya Yorumlama: Ö.U., Y.Y., A.G., M.İ., B.A.E., L.Ö., Literatür Arama: Ö.U., B.A.E., Yazan: Ö.U., B.A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
3. Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights* 2011;2:35-52.
4. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011-8.
5. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304-10.
6. 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. *Arch Intern Med* 2004;164:77-82.
7. 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;101:1827-32.
8. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1083-6.
9. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti 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. *Autoimmun Rev* 2014;13:595-608.
10. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.
11. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1517-8.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1397-403.
13. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1915-20.
14. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:134-8.
15. Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:2071-5.
16. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, et al. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus* 2015;24:774-5.
17. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus* 2017;26:1328-32.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S14-31.
21. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
22. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
23. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, 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;20:165-73.
24. Matsuura E, Lopez LR. Are oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis? *Clin Dev Immunol* 2004;11:103-11.
25. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, et al. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997;107:569-73.
26. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis* 2018;278:60-5.
27. 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;25:472-8.
28. Bettiol A, Emmi G, Finocchi M, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome is not associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;keaa116 (Online ahead of print).