

Kutanöz Vaskülitte Antikardiolipin Antikorlar ve Tromboz Eğiliminin Araştırılması

Pınar Yüksel Başak*, Ali Adiloğlu**, Çağnur Özcanlı*, Rabia Can**, Vahide Baysal Akkaya**

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Vaskülitlerde damar duvarındaki endotel hücre aktivasyonu ve inflamasyon ile birlikte antikardiolipin antikorların (ACA) trombus gelişimini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir. Bu durum, vaskülit patogenezi, seyri ve doğru tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Çalışmamızda kutanöz vaskülitli hastalarda klinik ve laboratuvar açıdan tromboza eğilimin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik ve histopatolojik bulgularla kutanöz lökositoklastik vaskülit tanısı alan 18 hasta ile 18 sağlıklı kontrol alındı. Hasta grubu vaskülit etyolojisi açısından araştırıldığı gibi serumda protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kanama ve pıhtılaşma zamanları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu serum ACA IgM ve IgG pozitifliği açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda klinik ve laboratuvar bulguları açısından sistemik tutulum varlığına rastlanmazken trombotik risk faktörleri de normal olarak değerlendirildi. ACA IgG, iki olguda orta derecede yüksek olup kontrol grubunda negatif bulunurken ACA IgM olguların tümünde negatif idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum ACA IgG pozitifliği açısından fark saptanmadı ($p=0.486$, Fischer'in exact testi).

Sonuç: Sistemik tutulumu ait bulgu yoksa kutanöz vaskülitin tromboza eğilim ve ACA pozitifliği açısından risk taşımadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz nekrotizan vaskülit, antikardiolipin antikorlar

Başak PY, Adiloğlu A, Özcanlı Ç, Can R, Akkaya VB. Kutanöz vaskülitte antikardiolipin antikorlar ve tromboz eğiliminin araştırılması. TÜRKDERM 2004; 38: 185-190.

Summary

Aim: Endothelial cell activation and inflammation in the vessel wall along with anticardiolipin anticores (ACA) were reported to facilitate thrombus formation in vasculitis. This is important in means of the pathogenesis, progression and effective treatment alternatives of the disease. In the present study, it is aimed to reveal the tendency of thrombosis in cutaneous vasculitis with clinical and laboratory investigation.

Materials and methods: Eighteen patients diagnosed as cutaneous leukocytoclastic vasculitis with clinical and laboratory findings and 18 healthy controls were enrolled in the study. The etiology of vasculitis was investigated in the patient group as well as serum protein C, protein S, antithrombin III levels, prothrombin and partial thromboplastin time, bleeding and coagulation times. Patient and control groups were compared in means of serum ACA IgM and IgG positivity.

Results: Systemic involvement was not observed with clinical and laboratory investigations as well as thrombotic risk factors in the patient group. ACA IgM positivity was not detected in any of the groups while ACA IgG levels were moderately elevated in two patients whereas all of the controls were ACA IgG negative. There was no difference between patient and control groups in means of serum ACA IgG positivity ($p=0.486$, Fischer's exact test).

Conclusion: It was concluded that cutaneous vasculitis carries no risk of thrombosis and ACA positivity in the absence of systemic involvement.

Key Words: Cutaneous necrotizing vasculitis, anticardiolipin anticores

Başak PY, Adiloğlu A, Özcanlı Ç, Can R, Akkaya VB. Evaluation of anticardiolipin anticores and tendency of thrombosis in cutaneous vasculitis. TÜRKDERM 2004; 38: 185-190.

Alındığı Tarih: 09.03.2004 **Kabul Tarihi:** 10.05.2004

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Pınar Yüksel Başak, Yayla Mah. İsmetpaşa Cad. No: 1 Köşe Apt. K:1 32100 Isparta

Kutanöz vaskülit (KV), nekrotizan venülit veya lökositoklastik vaskülit (LCV) olarak da adlandırılan, palpabl purpura, nekroz, ülser, nodül, ürtiker ve livedo retikularis gibi çeşitli deri lezyonlarının izlenebildiği küçük damar vaskülitidir^{1,2}. Kronik hastalıklarla birlikte olabileceği gibi enfeksiyon/ilaçlarla ilişkili veya idiyopatik olarak da ortaya çıkabilir. Değişken prognoz gösteren bu hasta grubunda sistemik tutulum açısından takip önemlidir^{2,3}.

KV patogeneğinde antikor aracılı mekanizmalar, anti-endothel ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) gibi otoantikorların varlığından bahsedilmektedir^{1,4,5}. Antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülan ve/veya antikardiolipin antikorlar (ACA) olarak tanımlanan, modifiye fosfolipidlerin fosfodiester grubuna karşı gelişmiş immunglobulinlerdir ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda ya da idiyopatik olarak, rekürren tromboz, trombositopeni ve fetal kayıpla birlikte antifosfolipid sendromuna (AFS) eşlik ederler^{6,8}. KV'de ACA varlığı ile ilgili az sayıda olgu sunumu ve araştırmada farklı sonuçlar bildirilmiştir^{4,9-11}. Çalışmamızda KV tanısı alan hastalarda damar duvarındaki inflamasyonun, tromboza eğilim yaratabileceği görüşünden yola çıkılarak, trombotik risk faktörleri ve ACA'ların patogenezdaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya klinik ve destekleyen histopatolojik bulgularla KV tanısı alan 18 hasta ile yaş ve cinsleri uyumlu 18 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar ve özgeçmişleri özellikle sistemik hastalıklar, tekrarlayan düşük, tromboz, kanama ve geçici iskemik atak açısından sorgulanarak kaydedildi. Fizik, nörolojik ve dermatolojik muayene bulguları değerlendirilen hastalardan hemogram, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, CRP, RF, VDRL, anti-HIV, tiroid fonksiyon testleri, hepatit serolojisi, kriyoglobulinler, immunglobulin ve kompleman düzeyleri, serum protein elektroforezi, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda kreatinin ve mikroprotein, gayitada parazit ve gizli kan, boğaz kültürü,

akciğer ve Water's grafipleri istenerek vaskülit etyolojisi açısından araştırıldı².

Hasta grubunda ayrıca protein C, protein S, antitrombin III (AIII) düzeyleri, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama ve pıhtılaşma zamanı incelendi. Her iki grupta antinökleer antikorlar (ANA), ANCA ve ACA IgM ve IgG (Euroimmun GmbH, Luebeck-Am Sonneberg, Germany) düzeyleri karşılaştırıldı. ACA IgM ve ACA IgG için sırasıyla 6 MPL-U/ml ve 15 GPL-U/ml üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi^{6,8}.

ANA ve ANCA indirekt floresan antikor testi ile, ACA IgM ve IgG ise ELISA ile değerlendirildi. ANA için 1/160 titre ve üzeri pozitif kabul edildi. ANA pozitif olgularda spesifik otoantikor taraması (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, anti-Jo-1, anti-RNP/Sm) yapıldı (Euroimmun GmbH, Luebeck-Am Sonneberg, Germany). ANCA pozitifliği ise p-ANCA ve/veya c-ANCA olarak bildirildi.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 10.0 programı kullanıldı. Kategorize edilebilen sonuçlar ki-kare testi ile analiz edildi. Küçük gruplarda Fischer'in exact testi, sayısal değerlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

KV grubundaki hastaların yaşları 16-80 arasında (ort.51.72±17.99) olup 11'i kadın, 7'si erkek idi. Kontrol grubunu ise 16-65 yaş arasında (ort.46.83±13.32) 10 kadın, 8 erkek sağlıklı kan vericisi oluşturdu. Hastalık süresi 1-520 hafta (ort. 72.2±155 hafta) arasında değişmekte idi. Olguların 14'ünde (%77.8) KV 6 aydan kısa süredir devam ederken, 4 hasta (%22.2) 6 aydan uzun süren kronik, aktif KV olarak değerlendirildi³. En belirgin deri lezyonu palpabl purpura olup lezyonlar 7 hastada jeneralize, 11 hastada ise lokalize halde idi. Lokalize lezyonlar, olguların hepsinde alt ekstremitelere yerleşimli idi. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de izlenmektedir.

Olguların hiçbirinde tekrarlayan düşük, tromboz, kanama ve geçici iskemik atak öyküsü olmayıp nö-

rolojik muayene bulguları doğal idi. Yapılan kapsamlı laboratuvar araştırmalarında ekstrakutanöz tutulum bulgusuna rastlanmadı. Antikoagülan kullanan 2 hastada (HN: 5, 13) PT yüksek, diğer has-

talarda PT ve aPTT değerleri normal sınırlarda idi. Protein C düzeyi tüm olgularda normal bulunurken, 2 hastada (HN: 6, 14) protein S düzeyi düşük, 2 hastada (HN: 3, 16) AIII düzeyi düşük olarak belir-

Tablo I. Vaskülitli hasta grubunda klinik özellikler ve ACA IgG pozitifliği.

Hasta no (HN)	Yaş	Cins	Hastalık Süresi (hafta)	Özgeçmiş	İlaç öyküsü	Dermatolojik bulgu	ACA IgC ('GPL-U/ml)
1	62	K	4	HT, Hipotiroidi, Endometrium Ca	Anti-HT	Purpura (jeneralize)	-
2	79	E	24	HT, DM, BA, Prostat Ca	NSAİİ, BA, Anti-HT, Bikalutamid	Purpura (jeneralize), bül, ülser, nekroz	49.9
3	79	K	1	HT, DM, ÜSYE	AntiHT, Tiyamfenikol	Purpura (lokalize)	-
4	51	E	520	ÜSYE	-	Purpura (jeneralize)	-
5	55	E	1	DVT	Antikoagülan	Livedo retikularis (lokalize)	-
6	59	E	520	-	-	Purpura (jeneralize)	-
7	44	K	1	-	-	Purpura (jeneralize)	-
8	36	K	4	İYE, Depresyon	Antidepresan, NSAİİ	Purpura (lokalize)	15.6
9	16	K	520	-	-	Purpura (jeneralize), ürtiker	-
10	60	K	1	DM	-	Purpura (lokalize)	-
11	20	E	1	-	Dapson	Purpura (lokalize)	-
12	18	K	1	-	-	Purpura (lokalize)	-
13	38	K	8	MVR	Antikoagülan, Digoksin	Purpura (lokalize)	-
14	56	K	1	HT	Anti-HT, NSAİİ	Purpura (lokalize)	-
15	50	E	8	-	Penisilin	Purpura (lokalize)	-
16	34	E	1	-	Sulbaktam-Ampisilin	Purpura (lokalize)	-
17	58	K	364	-	-	Purpura (lokalize)	-
18	80	K	1	HT, KOAH	NSAİİ, BA, Anti-HT	Purpura (jeneralize), ürtiker	-

K:Kadin, E:erkek, HT:Hipertansiyon, Ca: Kanser, DM:Diyabetes mellitus, BA:Bronşial astım, ÜSYE:Üst solunum yolu enfeksiyonu, DVT:Derin ven trombozu, İYE:İdrar yolu enfeksiyonu, MVR:Mitral valv replasmanı, KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Anti-HT:Antihipertansif, NSAİİ:Nons-teroid antiinflatuvar ilaç

lendi. Olguların tümünde trombosit sayıları, kanama ve pıhtılaşma zamanı normal sınırlarda idi.

Üç hastada ANA pozitifliği (HN: 5, 10, 17), 6 ve 11 no'lu hastalarda ise sırasıyla c-ANCA ve p-ANCA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki hiçbir olguda ANA veya ANCA pozitifliği yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında ANA ve ANCA pozitifliği açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.22$ ve $p=0.48$, Fischer'in exact testi). ANA pozitif olgularda spesifik otoantikör taraması negatif bulundu. Hasta grubundaki 2 olguda (HN: 2, 8) ACA IgG düzeyleri sırasıyla 49.9 ve 15.6 GPL-U/ml bulunarak orta derecede yüksek olarak değerlendirildi (Tablo I). Kontrol grubunda ise hiçbir olguda ACA IgG pozitifliği bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında ACA IgG pozitifliği açısından fark saptanmadı ($p=0.486$, Fischer'in exact testi). ACA IgM ise tüm çalışma grubunda negatif olarak değerlendirildi (Tablo II). ACA IgG pozitif hastalarda ANA ve ANCA negatif idi.

Tartışma

KV'de endotel hücre aktivasyonu, damar duvarında fibrin depolanması ve intravasküler tromboz gelişebileceği bildirilmiştir¹. Bununla birlikte KV'li hastalarda fibrinolitik anormallik olduğu ve bu olayın fibrin depolanmasıyla sonuçlandığı öne sürülmüştür¹².

Antifosfolipid antikörlerin SLE gibi otoimmün hastalıklarda ya da idiopatik olarak rekürren tromboz, trombositopeni ve fetal kayıpla birlikte tekrarlayan arteriyel/venöz tromboza eşlik ettiği bilinmektedir⁶. SLE'de vaskülitin tetiklediği ACA ilişkisinin endotel hücre hasarına yol açabileceği, vaskülit ve ko-

agülopati birlikteliğinin ise vaskülitte bağlı endotel hasarlı alanda trombus gelişimini kolaylaştıracağı rapor edilmiştir^{7,13}. ACA ile vaskülit patogenezi ve seyri arasındaki ilişki doğru tanı ve tedavi yaklaşımı açısından güncelliğini korumaktadır.

Grob ve ark.'nın yüksek titrede ACA saptadıkları üç olguda vaskülitik deri lezyonları ve tromboz tanımlanmış¹¹, kortikosteroid tedavisinden fayda gören aktif inflamatuvar vaskülitli bir hastada da ACA IgG yüksek titrede pozitif bulunmuştur¹⁰. Kutanöz LE'de ACA varlığında vasküler semptomların daha fazla olduğu bildirilmektedir¹⁴. KV'de Ig M, G, A tipi ACA'ların normal bulunduğu ilk araştırmanın⁵ ardından idiopatik KV'li 10 hastanın 6'sında ACA IgA pozitifliği saptanmış ve bu antikörlerin 10-30 ay süreyle sebat ettiği öne sürülmüştür⁴.

Son yıllarda KV'de ACA ilişkisinin araştırıldığı az sayıda kontrolsüz çalışma mevcuttur. Sais ve ark.'nın 103 olguluk KV serilerinde %15 oranında ACA IgG, %8.2 ACA IgM ve %7 ACA IgA pozitifliği saptanmış, sistemik tutulum oranı %20 olarak bildirilmiş ve ACA varlığı çoğunlukla immün aracılı bir hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçları arasındaki çelişkilerin kullanılan yöntem ve standartizasyon farklılıklarından kaynaklanabileceği üzerinde durulmaktadır⁹.

Sunulan çalışma grubundaki hiçbir olguda ANA, ANCA veya ACA pozitifliği aynı anda mevcut olmayıp ANA veya ANCA pozitif olgularda klinik ve laboratuvar açıdan sistemik vaskülit düşündürcek bulgu saptanmamıştır. ANCA-ilişkili vaskülitlerin %60'ında hastalığın deriye sınırlı olduğu³ ve etyolojisinde ilaçların rolü bilinmektedir². Bu nedenle ANCA pozitifliğinin klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir^{15,16}. ANA'nın ise normal

Tablo II: Hasta ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması.			
	Hasta grubu (N:18)	Kontrol grubu (N:18)	p
Yaş (ort.)	51.72±17.99	46.83±13.32	0.601*
Cins (K/E)	11/7	10/8	1.000**
ACA IgM pozitifliği	0	0	***
ACA IgG pozitifliği	2	0	0.486**
*Mann-Whitney U testi ** Fischer'in exact testi ***Gruplarda pozitif değer olmadığı için ki kare analizi yapılmadı.			

populasyonda yaşla birlikte artan oranda görüldüğü, ANA pozitifliğinin klinik ve laboratuvar açıdan otoimmün hastalık göstergesi olabilecek başka bir semptom bulunmaksızın tek başına anlamlı olmadığı öne sürülmektedir¹⁷. Bu nedenle verilerimiz, hasta grubundaki KV'li olguların hiçbirinde tanı konduğu sırada sistemik tutulum olmadığı yönünde yorumlanmıştır. ACA IgG, sistemik vaskülitlerde yüksek titrede beklenirken KV'de negatif veya düşük titrede pozitif bulunmaktadır^{5,14}. Çalışmamızda KV'li hastaların sadece 2'sinde ACA IgG pozitifliği saptanmış ve sağlıklı kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda kontrol grubu kullanılmaması sebebiyle direkt karşılaştırma yapılamamakla birlikte, hasta grubumuzdaki az sayıda olguda saptanan ACA IgG pozitifliği, tanı konduğu sırada sistemik tutulumun bulunmayışı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda protein S ve AIII düzeylerinde düşüklük saptanan 4 farklı hastada trombosit sayıları, PT, aPTT, kanama ve pıhtılaşma zamanı ile ACA düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Protein S ve AIII düzeylerindeki değişikliklerin tek başlarına anlamlı olmadığı ve akkiz olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir¹⁸. ACA'ların protein S ve AIII üzerine olan etkileri gözönüne alındığında protein S veya AIII düşüklüğünün ACA ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.

LCV, ACA IgG varlığında klinik olarak agresif seyreden, tanı ve tedavi güçlüğü yaratan bir problemdir^{7,19}. Özellikle otoimmün ve trombotik olaylarda ACA IgG, akut enfeksiyona bağlı olarak da ACA IgM pozitifliğinden bahsedilmektedir²⁰. ACA IgG pozitifliği saptanan olgularımızdan birinde (HN: 2) diyabetes mellitus, solid tümör ve ilaç öyküsü olup vaskülit, şiddetli kutanöz nekroz ve parmak amputasyonu ile sonuçlanmıştır²¹. Bununla birlikte ACA IgG pozitifliği saptanan olgular dahil hasta grubumuzdaki klinik ve laboratuvar bulgular tromboz eğiliminin bulunmadığını göstermektedir. Bu da vaskülitli hastalarda ACA mevcut olsa da koagülopati ilişkisi olmayabileceği görüşünü desteklemektedir⁷. İlaça bağlı kronik stimülasyonun ACA pozitifliğine yol açtığı bildirilmiştir. ACA pozitifliği saptanan iki olgumuzda da kronik ilaç kullanım öyküsü ile ACA

pozitifliği ilişkilendirilecek olursa AFS'nin klinik belirtilerinin bulunmaması beklenen bir durumdur²². Ayrıca bu olgularda orta derecede artmış bulunan ACA'nın protein S ve AIII üzerindeki inhibitör ve pıhtılaşma testlerini uzatıcı etkilerinin yeterli olmadığı düşünülebilir.

Sonuçlarımız, sistemik tutulumu ait bulgu yoksa kutanöz vaskülitin tromboza eğilim ve ACA pozitifliği açısından risk taşımadığını göstermektedir. Bununla birlikte zaman içerisinde sistemik bulguların ortaya çıkabileceği gözönüne alınarak, KV'nin seyri süresince klinik bulgular eşliğinde ACA pozitifliği ve otoantikörlerin sebat edip etmediği yönünden takip edilmesinin AFS'nin erken tanısı için önemli olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Jurd KM, Stephens CJM, Black MM, Hunt BJ: Endothelial cell activation in cutaneous vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 28-32.
2. Soter NA: Cutaneous necrotizing venulitis. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5'inci Baskı. New York, McGraw-Hill, 1999; 2044-2053.
3. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-315.
4. Burden AD, Tillman DM, Foley P, Holme E: IgA class anticardiolipin antibodies in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 411-415.
5. Wang CR, Liu MF, Tsai RT, Chuang CY, Chen CY: Circulating intercellular adhesion molecules-1 and autoantibodies including anti-endothelial cell, anti-cardiolipin, and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with vasculitis. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 375-380.
6. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR: Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-982.
7. Gantcheva M, Angelova I: Antiphospholipids in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 619-624.
8. İnanır I, Aktan Ş: Antifosfolipid Sendromu. *Türkdern* 1999; 33: 262-265.
9. Sais G, Vidaller A, Peyri J: Anticardiolipin antibodies in leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 805-806.
10. Goldberger E, Elder RC, Schwartz RA, Phillips PE:

- Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 569-572.
11. Grob JJ, Bonerandi JJ: Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. Livedo vasculitis and distal gangrene associated with abnormal serum antiphospholipid activity. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1063-1069.
 12. Sun NC, Conn DL, Schroeter AL, Kazmier FJ: Skin fibrinolytic activity in cutaneous and systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 216-222.
 13. Tomizawa K, Sato-Matsumura KC, Kajii N: The coexistence of cutaneous vasculitis and thrombosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. *Br J Dermatol* 2003; 149: 439-441.
 14. Tebbe B, Orfanos CE: Anticardiolipin antibodies in cutaneous lupus erythematosus. Incidence and importance as a marker of vascular symptoms. *Hautarzt* 1992; 43: 130-133.
 15. Kabasakal Y: Romatizmal hastalıklarda immünolojik testler. *Klinik romatoloji*. Ankara, 1996; 66-73.
 16. Doğanavşargil E: Sistemik vaskülitler: Etiopatogenez, tanı ve tedavi açısından genel yaklaşım. *Klinik romatoloji'de*. Ed. Gümüşiş G, Doğanavşargil E. İstanbul, Deniz Matbaası, 1999; 371-422.
 17. Emlen W: Laboratory evaluation. In: *Rheumatology secrets*. Ed. West SG. Philadelphia, Hanley and Belfus Inc., 1997; 42-51.
 18. Coull BM, DeLoughery TG, Feinberg WM: Coagulation abnormalities in stroke. In: *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management*. Eds. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. 3'üncü Baskı. New York, Churchill Livingstone, 1998; 963-978.
 19. Sharkey MP, Daryanani II, Gillett MB, Jones SK: Localized cutaneous necrosis associated with the antiphospholipid syndrome. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 218-220.
 20. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE: Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128: 281-284.
 21. Başak PY, Baysal V, Özcanlı Ç, Çandır Ö: Ciddi seyirli bir kutanöz nekrotizan vaskülit olgusu. *Türkderm* 2003; 37: 131-134.
 22. İnanç M: Antifosfolipid sendromu. *Klinik romatoloji*. Ankara, 1996; 150-154.