

ANTİFOSFOLİPİT ANTİKORLARI

Nurşen Düzgün*

Hücre membran yapısında doğal olarak bulunan fosfolipitlere karşı oluşan antikorlar, antifosfolipit antikorları olarak bilinmektedir. Antifosfolipit antikorlarının bazı hastalık veya patolojik durumlarda etiyolojik ve patogenetik rollerinin olup olmadığı konusundaki araştırmalar bir çok çalışmanın temelini oluşturmuştur (6,8,11,15,23,25,38,39). Antifosfolipit antikorlarının, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) gibi otoimmün ve ayrıca otoimmün olmayan hastalıklarda önemi, semptomlarla ilişkisi, doğal seyri ve tedavi ile takibi son yıllarda dikkatleri çekmiştir (6,11,17,21,24,27,29,38,39,40,43).

Antifosfolipit antikor ailesi içinde başlıca;

— Lupus antikoagülanı (LA)

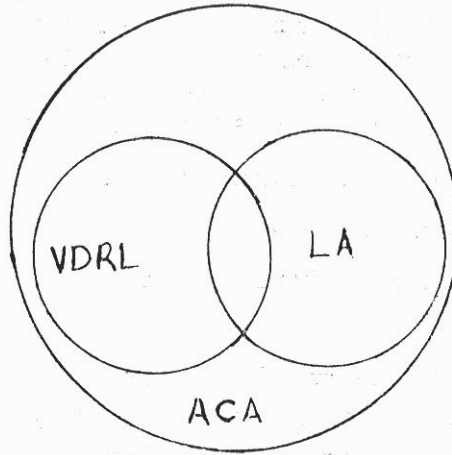
— Antikardiyolipin antikor (Anticardiolipin antibody = ACA) bulunmaktadır.

Sifiliz enfeksiyonunda, spesifik tropenemal antikorlar dışında, bir çok normal doku komponentinde bulunan kardiyolipine karşı oluşan nonspesifik antikorlar mevcut olup, ilk olarak Wasserman, kardiyolipine karşı antikardiyolipin antikorlarını «reagin» terimi ile 1907 yılında sifilitik hastaların serumunda keşfetmiştir (44). Sifiliz ajanı ile enfekte hastalarda neden normal doku komponentlerine karşı antikor oluştuğu kesin bilinmiyor. Bugün Wasserman testi yerini, standart sifiliz testlerine bırakmıştır. Kardiyolipin antikorunun tayininde kullanılan standart testlerden biri VDRL (Venereal Disease Research Laboratories) testidir. Wasserman reaksiyonuna dayanan bu test normal doku komponentlerine karşı antikorları belirlediği için sadece sifilizli hastalarda değil nonsifilitik bazı enfeksiyon ve kollajen doku

* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

hastalıklarında da pozitif olabilir. Bu durum için «Biyolojik False pozitif standart sifiliz Testi» (BFP - STS) kavramı kullanılmaktadır (32). Bazı viral bakteriyel enfeksiyonlarda ve aşılamalardan sonra akut BFP - STS reaksiyonu görülebilir. SLE ve RA gibi bazı otoimmün hastalıkların bir kısmında leprada, yaşlı kişilerde ve narkotik alışkanlığında, kronik BFP - STS reaksiyonu bulunabilir. SLE için teşhis kriterlerinden biri olan BFP - STS reaksiyonu SLE li hastaların yaklaşık % 15'inde bulunmuş olup (20) SLE semptomları çıkmadan önceki yıllarda pozitifliğin geliştiği dikkati çekmiştir. BFP - STS reaksiyonu veren lupuslu hastalarda klinik olarak hemorajik bulguların laboratuvar olarak da trombositopeninin sık olduğu bildirilmiştir (20,37).

Şekil 1'de LA ve ACA'nun false pozitif VDRL ile ilişkisi şematize edilmiştir.



Şekil 1 : Antifosfolipit antikor ailesinden LA ve ACA'un False pozitif VDRL ile ilişkisinin şematik görünümü.

LA :

IgG ve IgM yapısında bir otoantikor olan LA, antifosfolipit antikorlarının bir komponentidir (41).

Conley ve Hartman 1952 yılında BFP - STS reaksiyonu veren lupuslu bir hastanın plazmasını normal kana ilave ettikleri zaman kanın pıhtılaşma zamanının ve protrombin zamanının uzadığını gözlemişlerdir. Bu olayda protrombinin trombine dönüşümünü geciktiren bir inhibitörün rolü olduğunu ifade etmişlerdir (7). Daha sonra bu inhibitöre LA adı verilmiştir. LA, protrombin aktivatör kompleksinin

teşekkülünü inhibe edip protrombin zamanını uzatmaktadır (41). LA'nın pozitifliği bütün hastalarda uzamış aktif parsiyel tromboplastin zamanı (PATT) ile, bazı hastalarda uzamış protrombin zamanı ile paralellik göstermektedir ((37). Koagülasyon mekanizmasındaki bu anormalliklere rağmen LA pozitifliğinde klinikde kanama diyatezi nadiren görülür (3). Trombotik olaylara eğilim artmıştır (5,33). Dolayan bir antikoagülan olan LA'nın trombozis ile birlikte bulunması paradoksik bir durum göstermektedir. Bu paradoksik ilişki ilk kez 1963'de Bowie ve ark.'nın dikkatini çekmiştir (4). Daha sonraki çalışmalarda, LA pozitifliğinde trombozis dışında, spontan abortus, intrauterin ölüm (10), pulmoner hipertansiyon (2), trombositopeni (37) ve nörolojik hastalıkların sıklığında da artış saptanmıştır (12).

LA pozitifliği, belirli oranda SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda ,malignitelerde, fenotiyazin alanlarda ve bazı sağlıklı kişilerde rapor edilmiştir (3,33,37).

SLE'da LA pozitifliğinin % 6 - 10 arasında olduğu bildirilmektedir (23). Hughes ve ark. bu değerin daha yüksek olduğunu, LA tayini için kullanılan yöntemlerin sensitivitelilerindeki farklılıkların ve tedavi ile LA aktivitesindeki değişmelerin, gerçek LA sıklığının belirlenmesine etki ettiklerini savundular (23).

LA pozitifliğinde BFP - STS reaksiyon sıklığının artmış olduğu da saptanmıştır (7,37).

ACA

Fosfolipitlere karşı oluşan antikor ailesinden biri de ACA'dur. Pangborn tarafından 1941'de sığır kalp kasından asit fosfolipit elde edilmiştir. Bu fosfolipit daha sonra kardiyolipin olarak adlandırılmıştır (35). Kardiyolipin fosfolipitler arasında kuvvetli bir immunojendir. (31). Kardiyolipin molekülünde glyseride grubu yerine benzyl grupları getirildiğinde kardiyolipin, antijenite özelliğini kaybetmektedir (23). ACA'ları, phosphotidylserine, phosphatidic acid ve phosphatidylinositol gibi negatif yüklü fosfolipitler ile primer olarak kross reaksiyon verir. ACA, bazı araştırmacılara göre DNA ile de kross reaksiyon vermektedir (26,36,40).

BFP - STS reaksiyonu, kardiyolipin veya fosfolipitlere karşı oluşan antikorların varlığını yansıtmakta ise de, bu testten 200 - 400 defa daha hassas olan solid faz radioimmunoassay ile ACA tayini, Harris ve

arkaları tarafından yapılmıştır (16). Aynı araştırmacı grubu daha sonra kardiyolipin antikorlarının tayini için daha spesifik bir yöntem olan ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay)'yı önerdiler (30) ve bu yöntemin standardizasyonunu sağladılar (18).

ACA'nın IgG, IgM ve IgA tipi immünglobulin içerdiği saptanmış olup, bunlardan IgG tipinin tromboz ile kuvvetli ilişkisi dikkati çekmiştir (16). Bu konu ile ilgili araştırmacıların tecrübelerine göre, ACA'daki küçük artışların genellikle klinik önemi yoktur (18). Akut enfeksiyonlarda geçici yükselmeler bulunabilmektedir. Ancak nedeni iyi bilinmiyor (43). SLE, Sjögren Sendromu, mikst tip bağ dokusu hastalığı, primer trombositopenik purpura, Behçet Sendromu, gebelik ve nadiren, otoimmün hastalığı bulunmayan hastalarda, yüksek ACA'ları bulunmaktadır (23).

Sağlıklı popülasyonda ACA düzeyleri kullanılan yöntem ve üzerinde araştırma yapılan popülasyona göre değişiklikler göstermektedir. Sonuçların farklılığını etkileyen bir diğer faktör ise ACA'ları için pozitiflik sınırı hakkında fikir birliğinin bulunmamasıdır.

Yüksek ACA titrelerinin benign olmadığı, SLE başta olmak üzere, diğer otoimmün hastalıklarda tekrarlıyan spontan abortus, intrauterin ölüm, arteriyel ve venöz trombozis, trombositopeni, pulmoner hipertansiyon ve bazı nörolojik semptomlarla birlikte olduğu saptanmıştır (15,16,21,23,38,40). ACA'larına bağlı olarak gelişen trombotik olaylar, genellikle derin ven trombozları, daha az sıklıkta süperfisiyal tromboflebit (6), aksiller ve renal venlerde tromboz (1,4) şeklinde gözlenmiştir.

ACA'lar ile ilişkili bulunan arteriyel oklüzyonlar için yerleşim yeri, genellikle serebral arterler olup (14), geçici iskemik ataklar ve epilepsi semptomları ile birlikte (15). Daha nadir olarak da koroner ve mezenterik arter trombozu, periferik arterlerde oklüzyon ve kalın barsak infarktüsleri rapor edilmiştir (22,40).

Gelişen trombozisin, ACA titresi ve onun içerdiği immünglobulin tipi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (II). Ancak ACA ile venöz tromboz arasında ilişki bulunmadığı da gösterilmiştir (39).

ACA'larının trombozis patogenezinde rolü varmıdır, yoksa bir işaret midir, bu sorunun cevabı kesin bilinmemektedir. Behçet hastalığında görülen vasküler komplikasyonlarda ACA'nun patogenetik bir rolünün bulunmadığı rapor edilmiştir (8).

ACA'ları ile trombositopeni arasında ilişki olduğu (16,17,40), eti-yolojisi açıklanamayan trombositopenik hastalarda, ACA tayininin yararı üzerinde durulmaktadır (17,40).

Trombosit membranındaki negatif yüklü fosfolipitler ile ACA re-aksiyonu, trombosit harabiyetine dolayısıyla trombositopeniye yol aç-maktadır (22).

SLE'da yüksek seviyedeki ACA'ları trombositopeni ve tromboem-bolik olaylar ile anlamlı derecede beraberlik göstermiştir (34).

Son yıllarda ACA ile ilgili çalışmalarda dikkati çeken bir nokta da, yüksek düzeylerdeki ACA'ları ile tekrarlıyan abortus ve intraute-rin ölümlerin arasında ilişkinin varlığıdır (27,29,39). Intrauterin ölümler genellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde oluşur. Sıklığı bilinmemek-le beraber normal gebelikte de ACA'ları artabilir.

İdyopatik habitüel abortuslu veya izah edilemeyen fetus ölümü bulunan hastaların ACA tayini yararlı olmaktadır.

SLE ve RA'de ACA düzeyi ile tekrarlıyan abortus arasında sıkı ilişkinin varlığı, SLE'li gebelerde ve riskli gebeliklerin belirlenmesinde ACA tayininin gerekliliğine dikkatleri çekmiştir (29).

ACA'larının nörolojik semptomlarla ilişkisi ve deneysel olarak sinir dokusunda harabiyeti gösterilmiştir (22,24).

Korea, epilepsi , transvers miyelit, Gullian Bare Sendromu ve Ja-maica Nöropatisinde ACA pozitifliği gösterilmiştir (22).

SLE'lu hastalarda ACA'ları % 40 - 60 oranında saptanmıştır (15,16, 26). IgG tipi ACA'un hastalık aktivitesi ile sıkı paralellliği üzerinde du-rulmaktadır (22).

RA'de ACA % 33 oranında bulunmuştur (II). Progresif sistemik sklerozisli hastalarda ise ACA, çok düşük titrasyonlarda saptanmış olup, semptomla bir ilişki gösterilmemiştir (38).

Biz çalışmalarımızda ACA'ları SLE'lu hasta grubunda % 50, RA'li hastalarda % 38, Behçetli hastalarda ise % 9,8 oranında pozitif bulduk (8,42).

ACA'larının miyokard infarktüsü sonrası, genç hastalarda tek-rarlıyan kardiyovasküler komplikasyonları belirlemede yardımcı ola-cağı da savunulmuştur (13).

ACA'larının pozitif olduğu kişilerde tedavinin ne şekilde yapılacağı hakkında tam bir görüş birliği mevcut değildir. İmmunosüpresif ajanların, ACA seviyelerini azaltabildiğini savunan çalışmaların yanında, ACA düzeyinin uzun periyotlar değişmediğini, hastalık aktivitesi ve ilaçla tedaviden dikkate değer derecede etkilenmediklerini belirten çalışmalar da mevcuttur (23,28,34,39,40).

Tekrarlıyan spontan abortus, intrauterin ölüm hikayesi bulunan, ACA pozitif kadınlara sistemik kortikosteroid uygulaması henüz başlangıç döneminde (22). Bu grup hastalara düşük doz aspirin ve yüksek doz steroid verilmesinin olumlu sonuçlar verdiği ve gebeliğin başarılı sonlandığı bildirilmişse de (40) prednison ve aspirin ile tedavinin maternal ve fetal komplikasyonları unutulmamalıdır.

Tekrarlıyan trombotik olaylarda ACA pozitif hastalara antikoagülan tedavi yanında immunosüpresif tedavi verilip verilmemesi tartışmalıdır.

Hughes ve ark. ACA pozitif hastalarda immünosüpresif tedavi ile birlikte antikoagülan veya antitrombotik ajanlarının kullanılmasını önermişlerdir (22).

ACA pozitif, miyokard infarktüsü sonrası genç hastalarda arteriyel ve venöz okluziv hastalığın tekrarlıyan belirtilerinin artmış sıklıkta olduğu, profilaktik antikoagülan veya antitrombotik tedaviye ilave olarak immunosüpresif tedavinin dikkate alınması gereği üzerinde durulmuştur (13).

Sonuç olarak hangi ACA seviyeleri ve hangi klinik semptomlara göre tedavinin yapılması konusunda geniş prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Antifosfolipit antikor ailesinden başlıca iki grubu iyi belirlenmiştir. Bunlar lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorudur. Antikardiyolipin antikorunun varlığını, biyolojik false pozitif standart sifiliz testi yansıtabilirse de, daha hassas bir yöntem olan standardize edilmiş ELİSA ile tayin etmek mümkündür.

Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda, yüksek antikardiyolipin antikor seviyeleri saptanmıştır. Otoimmün olmayan hastalıklarda da antikardiyolipin antikor pozitif-

liği gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda, yüksek antikardiyolipin antikor ve onunla yakın ilişkili olan lupus antikoaglanın trombozis, rekürrent fetus kaybı ve trombositopeni ile beraberlik gösterdiği dikkati çekmiştir. Fosfolipitlere karşı oluşan bu antikorların tromboziste patogenetik bir rolü olup olmadığı konusu kesin bilinmemektedir. Yüksek antikardiyolipin antikorları saptanan hastalarda immunosp-resif tedavinin önemi ve yeri tartışmalıdır.

SUMMARY

Antiphospholipid Antibodies

In recent years, antiphospholipid antibodies have received much attention. There are two well described groups of antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant.

The strong correlation between presence of the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody, suggests that these are cross-reacting antiphospholipid antibodies.

Elevated anticardiolipin antibody levels have been detected in autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. They have also been noted in pregnancy and occasionally in patients without autoimmune disorders.

Most of studies have shown that the associations of the anticardiolipin antibody and the closely related lupus anticoagulant with thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. It is uncertain whether antiphospholipid antibodies play a pathogenetic role in thrombosis or are «markers» for thrombotic disease. Immunosuppressive therapy has been discussed in patients with elevated anticardiolipin antibody levels.

LİTERATÜR

1. Asherson, RA., Lanham, JG., Hull, RG., Boey, ML., Gharavi, AE and Hughes GRV. : Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatology* 2 : 75-79, 1984.
2. Ashersan, RA., Mackworth - Young CG., Boey, ML. : Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br. Med. J.* 287 : 1024-1025, 1983.
3. Boxer, M., Ellman, L., Carvalho-A. : The lupus anticoagulant. *Arth. Rheum.* 19 : 1244-1248, 1976.

4. Bowie, EJW., Thomson, JH., Pascussi, CA., Owen, CA. : Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *J. Lab. Clin. Med.* 62 : 416-430, 1963.
5. Carras, LO., Defreyn, G., Machin, SJ., Vermeylen, J., Deman, R., Spitz, B., Assche, AV. : Arteriel thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant : detection of immunglobulin interfering with prostocycin formation. *Lancet* 2 : 366, 1980.
6. Colaco, CB, Male, DK. : Antiphospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of systemic lupus erythematosus : distinct profiles of epitopespecificity. *Clin. Exp. Immunol.* 59 : 449-456, 1985.
7. Conley, CL., Hartmann, RD. : A hemorajic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 31 : 621-622, 1952.
2. Düzgün, N., Dağalp, Z. : Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. 4th Mediterranean congress of rheumatology, 2-3 June 1988 Istanbul. Abstract book pages : 49.
9. Efthimiou, J., Harris, EN., Hughes, GRV. : Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 44 : 725-726, 1985.
10. Firkin, BG., Howard, MA., Radford, N. : Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 2 : 366, 1980.
11. Fort, JG., Cowchock, Fs., Abrusso, JL., Smith, JB. : Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Art. Rheum.* 30 : 752-760, 1987.
12. Fulford, KWM., Catterall, RD., Delhanty, JJ. : A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain* 95 : 187-190, 1986.
13. Hamsten, A., Norberg, R., Björkholm, Defaire, U., Holm, G. : Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction : A associaiton with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1 113, 1986.
14. Harris, EN., Gharavi, AE., Asherson ,RA., Boey, ML., Hughes, G. : Cerebral infarction in systemic lupus erythematosus : association with anticardiolipin antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2 : 47-51, 1984.
15. Harris, EN., Gharavi, AE. : Antiphospholipid antibodies. *Clin. Rheum. Dis.* II : 591 - 606, 1985.
16. Harris, EN., Gharavi, AE., Boey, ML., Patel, BM., Mackworth-Young, CG., Loizon. s., Hughes, GRV. : Anticardiolipin antibodies : Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus *Lancet* 3 : 1211-1214, 1983.
17. Harris, EN., Gharavi, AE., Hegde, U., Derve, G., Morgan, SH., Englert, H., Chan, JHK., Asherson, RA., Hughes-GRV. : Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic punpura. *Br. J. Haematol.* 59 : 231, 1985.

18. Harris, EN., Hughes, GRV. : Standardizing the anticardiolipin antibody test. *Lancet* 277, 1987.
19. Harris, EN., Hughes, GRV., Gharavi, AE. : Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Clin. Exp. Rheum.* 4 : 187-190, 1986.
20. Harvey, AM. : Autoimmune disease and the chronic biologic false positive test for syphilis. *J. Am. Med. Assoc.* 182 : 513, 1962.
21. Hughes, GRV. : Autoantibodies in lupus and its variants : Experience in 1000 Patients. *Br. Med. J.* 289 : 339-342, 1984.
22. Hughes, GRV., Harris, EN., Gharavi, AE. : The anticardiolipin syndrome. *J. Rheum.* 13 : 486, 1986.
23. Hughes, GRV., Harris, EN., Gharavi, AE. : Antiphospholipid antibodies. Edited by Gupta, S., Talal, N: in *Immunology of Rheumatic Disease* 251-269 1985.
24. Hull, RG., Harris, EN., Gharavi, AE., Tincani, A., Asherson, RA., Valesu, G., Denman, AM., Froude, G., Hughes, GRV. : Anticardiolipin antibodies occurrence in Behçet's Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 43 : 746, 1984.
25. Koike, T., Sueshi, M., Funaki, H., Tomioka, H., Yoshida, S. : Antiphospholipid antibodies and Biologic false positive serological test for syphilis and a thrombotic subset of systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 56 : 193, 1984.
26. Koike, T., Tomioka, H., Kemagal, A. : Antibodies cross reactive with DNA and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 50 : 298, 1982 b.
27. Lenzi, R., Rand, JH., Spiera, H. : Anticardiolipin anticardiolipin antibodies in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N. Eng. J. Med.* 314 : 1392, 1986.
28. Lockshin, M. : Anticardiolipin antibodies. *Arh. Rheum.* 30 : 471-472, 1987.
29. Lockshin, M., Druzin, ML., Goel, S., Quinor, T., Magid, MS., Jovanic, L., Ferenc, M. : Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N. Eng. J. Med.* 313 : 152, 1985.
30. Loizou, SJD., Mccrea, AC., Rudge, AC., Reynolds, R., Cathrine, C., Boyle, CC., Harris, EN. : Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) : Standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 62 : 738-745, 1985.
31. Marcus, DM and Schwartig, GA. : Immunochemical properties of glycolipids and phospholipids. *Adv. Immunol.* 23 : 203, 1976.
32. Moore, JE., Mohr, CF. : Biologically false positive serologic test for syphilis type, incidence and cause. *JAMA.* 150, 467, 1952.
33. Much, JR., Herbst, KD., Rapaport, SI. : Thrombosis and patients with lupus anticoagulant. *Ann. Int. Med.* 92 : 156-159, 1980.

34. Norberg, R., Nived, O., Sturfelt, G., Unander, M., Arfors, L. : Anticardiolipin antibodies and complement activation : relation to clinical symptoms. *J. Rheumatol.* 14 : 149, 1987.
35. Pangborn, MC. : A new serologically active phospholipid from beef heart *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 48 : 484-486, 1941 (literatür 31'in referensi).
36. Rauch, J., Tannenbaum, H., Stollar, D., Schwartz, RS. : Monoclonal anticardiolipin antibodies bind to DNA. *Eur. J. Immunol.* 14 : 529-534, 1984.
37. Schleider, MA., Nachman, RL., Jaffe, EA., Coleman, M. : A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 48 : 499-509, 1976.
38. Seibold, JR. : Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis. *Arth. Rheum.* 29 : 1052, 1986.
39. Sturfelt, G., Nived, O., Norberg, R., Thorstenson, R., Krook, K. : Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 30 (4) : 382-388, 1987.
40. Sukenik, S., El Roeiy, A., Shoenfeld, Y. : Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Acta. Haemat.* 76 : 86, 1986.
41. Thiagarajan, P., Shapiro, SS., De Marco, L. : Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J. Clin. Invest.* 66 : 397-405, 1980.
42. Tokgöz, G., Düzgün, N., Gürler, A., Gül, Ü., Tutkak, H. : Anticardiolipin antibodies in Behçet's Disease. 1st Mediterranean of Behçet's Symposium on Behçet's Disease. 4 June 1988 Istanbul. Abstract book page :
43. Vaarala, D., Polosuo, T., Klemola, M., Anticardiolipin response in acute infections. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 41 : 8-15, 1986.
44. Wasserman, A., Neisser, A., Bruck, C. : A serodiagnostic reaction for syphilis *Deutsch. Med. W. Schur.* 320745, 1906. (literatür 17'nin referensi).