

بررسی آنتی بادی ضد فسفولیپید در

سکته‌های مغزی بالغین جوان

محمد زارع (M.D.)^{*} محمد سعادت نیا (M.D.)^{**} ساسان حقیقی (M.D.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف : از جمله عوامل مرتبط با سکته مغزی، آنتی بادی ضد فسفولیپید در سرم خون مبتلایان می‌باشد. در سال‌های اخیر علاوه بر آنتی بادی ضد کاردیولیپین (aCL)، آنتی بادی ضد دیگر فسفولیپیدها (aPL) نیز به عنوان عوامل مستعد کننده سکته مغزی شناخته شده‌اند. در مطالعه حاضر علاوه بر بررسی شیوع آنتی بادی‌های aCL و aPL، نوع آنتی بادی (IgM, IgG) نیز در بیماران مبتلا به سکته مغزی زیر ۴۵ سال بررسی شده است.

مواد و روش‌ها : در یک مطالعه توصیفی از بیماران دچار سکته مغزی زیر ۴۵ سال مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء(س) اصفهان، سطح آنتی بادی‌های (IgM, IgG) aCL و aPL اندازه‌گیری شد. سپس خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و دموگرافیک بیماران با تیتر بالاتر از نرمال مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها : از میان ۱۱۴ بیمار، ۲۳ نفر (۱۹/۶ درصد) تیتر aCL IgM-IgG از aCL یا aPL بالاتر از نرمال داشتند. از این تعداد ۱۸ نفر (۱۵/۳ درصد) تیتر aCL بالاتر از نرمال داشتند. ۷ نفر از بیماران، مرد و ۱۶ نفر، زن بودند. تیتر بالاتر از نرمال aCL از نوع IgM و IgG به ترتیب در ۱۵ نفر (۶۵/۲ درصد) و ۸ نفر (۳۴/۷ درصد) و aPL از نوع IgM و IgG به ترتیب در ۱۹ نفر (۸۲/۶ درصد) و ۶ نفر (۲۶ درصد) به دست آمد. در ۵ نفر از بیماران (۲۱ درصد) تیتر آنتی بادی‌های غیر کاردیولیپینی، بالاتر از نرمال بود (aPL بالاتر از نرمال و تیتر aCL در حد نرمال بود). سکته مغزی آمبولیک و ترومیوتیک به ترتیب در ۷ و ۱۶ بیمار دیده شد. سابقه سکته مغزی قبلی در ۷ بیمار وجود داشت. در گیری دریچه‌ای قلبی نیز در ۷ نفر (۴۷ درصد) بیماران دیده شد.

استنتاج : نتایج نشان می‌دهد که در ایران تیتر آنتی بادی ضد فسفولیپید در درصد قابل توجهی از بیماران زیر ۴۵ سال با سکته مغزی، بالاتر از نرمال بوده و نزدیک به ۲۰ درصد بیماران، تیتر آنتی بادی‌های غیر کاردیولیپینی بالاتر از نرمال دارند.

تیتر بالای IgM در درصد بیشتر از بیماران (که مطابق با دیگر تحقیقات در کشورهای توسعه نیافرمانده بود) را می‌توان به عواملی چون عفونت‌ها و توکسین‌ها که به عنوان افزایش دهنده حاد تیتر IgM مطرح هستند و در این کشورها بیش تر یافت می‌شوند، نسبت داد که خود نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

واژه‌های کلیدی : اختلالات عروقی مغزهای سکته مغزی، آنتی کاردیولیپین، آنتی فسفولیپید، کاردیولیپین‌ها

* دانشیار گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ☐ اصفهان: خیابان صفوه- بیمارستان الزهرا

** دستیار گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان *** پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**** تاریخ دریافت: ۸۲/۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۵/۱۹ تاریخ تصویب: ۸۲/۹/۱۲

مقدمه

جلوگیری از وقوع سکته مغزی مجدد لازم و ضروری به نظر می‌رسد(۱۰،۹،۲). در ایران نیز این آنتی‌بادی‌ها در بسیاری از بیماران جوان با سکته مغزی مشاهده می‌شود ولی تا کنون مطالعه دقیقی در رابطه با شیوع کلیه آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی در بیماران با سکته مغزی در ایران انجام نشده است.

از طرف دیگر در مطالعات اروپایی(۲۲تا۱۸) درصد بیشتری از بیماران تیترهای بالای IgG از آنتی‌بادی‌های یاد شده را داشته‌اند، در صورتی که مطالعات آسیای شرقی (هند) (۲۳) تیتر IgM در درصد بیشتری از بیماران، بالا بوده است. لذا انجام مطالعات تکمیلی دیگری در دیگر کشورهای در حال توسعه جهت نشان دادن این تفاوت شیوع در انواع آنتی‌بادی‌ها (IgM,IgG) لازم به نظر می‌رسد.

در این مطالعه علاوه بر بررسی شیوع این آنتی‌بادی‌ها در بیماران ایرانی، نوع آنتی‌بادی (IgM,IgG) نیز در بیماران مبتلا به سکته مغزی (زیر ۴۵ سال) بدون علت شناخته شده قبلی، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی- مقطعی به مدت ۱۵ ماه از مهر ۱۳۸۰ تا ۱۱۷، ۱۱۷ بیمار زیر ۵۴ سال مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء(س) اصفهان که دچار سکته ایسکمیک حاد شده؛ به وسیله CT scan تشخیص داده شده؛ علت شناخته خاص (مانند فشار خون، هایپرلیپیدمی، دیابت، بیماری ایسکمیک قلبی) نداشتند و سکته مغزی آن‌ها به علت ترومما، جراحی یافعونت نبود، انتخاب شدند. نمونه‌گیری به شیوه غیراحتمالی آسان انجام شد. تمام بیماران (aCL) anticardiolipin و (aPL)antiphospholipid از نظر سطح آنتی‌بادی‌های مورد بررسی قرار گرفتند. بدین منظور در ابتدا تمامی بیماران مورد معاینه دقیق قرار گرفته و پس از ثبت یافته‌های بالینی، نمونه

در ده سال گذشته حدود ۴۰ درصد از سکته‌های مغزی بدون آن که بر مبنای معیارهای بانک اطلاعاتی سکته مغزی (NINCDS) و از علت مشخصی برخوردار باشند، بروز نموده است(۱). با شناخت بیشتر از مراحل آسیب‌شناسی پیچیده و پیشرفت آزمایشات تشخیصی جدید، علل زمینه‌ای و عوامل خطر بیشتری در این رابطه کشف شده‌اند که از آن جمله می‌توان به وجود آنتی‌بادی ضد فسفولیپید در سرم خون مبتلایان اشاره نمود. این آنتی‌بادی‌ها در واقع اتو آنتی‌بادی‌های هتروژنی هستند که با سندروم‌های بالینی همراه با حوادث ترومبوتیک مرتبط می‌باشند. تا به حال مطالعات زیادی ارتباط آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین (aCL) و لوپوس آنتی کواگولانت را با بروز stroke نشان داده‌اند(۲). در صورت پایدار بودن این آنتی‌بادی‌ها پس از ۸ هفته، سندروم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید مطرح می‌گردد. با این حال علی‌رغم این که در درصدی از بیماران با علایم بالینی سندروم فوق، آنتی‌بادی‌های یاد شده قابل جست‌وجو نیستند در این گروه از بیماران، آنتی‌بادی‌های دیگری ضد سایر فسفولیپیدهای غیرکاردیولیپینی (non-cardiolipin antibodies)(non-aCL) از جمله فسفاتیدیل اینوزیتول و فسفاتیدیل سرین یافت می‌شوند (۳). ارتباط این دسته از آنتی‌بادی‌ها به خصوص آنتی‌بادی ضد فسفاتیدیل سرین با سکته مغزی مشخص گردیده است(۱۰،۹). در سال‌های اخیر مشخص شده است آنتی‌بادی Anti B2-(hummun B2-glicoprotein) GPI می‌تواند بین aCL اتوایمیون و aCL الایمیون خوش‌خیم تمایز ایجاد کند(۱۱،۱۲) و در فرایند ترمبوزیس، اختصاصی‌تر از aCL باشد(۱۳)؛ به طوری که گاهی تنها آنتی‌بادی دخیل در سندروم ضد فسفولیپید می‌باشد (۱۶،۱۷). با توجه به این که ترکیبات یاد شده به عنوان عامل خطر برای وقوع سکته‌های مغزی می‌باشند، جست و جوی این آنتی‌بادی‌ها در سرم بالغین جوان دچار سکته‌های مغزی (بدون علت شناخته شده قبلی) به منظور

آنٹی‌بادی‌های aCL از نوع IgM بالاتر یا مساوی MPL در ۱۵ نفر (۶۵/۲ درصد) و IgM بالاتر از ۱۰ GPL در ۸ نفر (۳۴/۷ درصد) و تیتر آنٹی‌بادی‌های aPL از نوع IgG و IgM بالاتر یا مساوی (MPL,GPL) ۱۰ به ترتیب در ۱۹ نفر (۸۲/۶ درصد) و ۶ نفر (۲۶ درصد) مشاهده شد. یافته‌های مربوط به سایر آزمایشات در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: فراوانی یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران بستره شده در بیمارستان الزهرا اصفهان در سال ۱۳۸۱-۱۳۸۰

تعداد (درصد)	بیماران	یافته‌های آزمایشگاهی
۵ (۲۱)		آنٹی
۱ (۴)		لکوبنی
۶ (۲۶)		ترموبوستونینی
۴ (۱۷)		افزایش یافته PTT
۱۴ (۶۰)		افزایش یافته ESR
۲ (۸)		مثبت CRP
۱ (۴)		مثبت RF
۷ (۳۰)		مثبت ANA
۱ (۴)		مثبت ANCA
۲ (۸)		مثبت VDRL
۳ (۱۳)		پروتئینوری

همچنین تیتر بالای (GPL و MPL) ۴۰ از آنٹی‌بادی‌های aCL به ترتیب در ۳ نفر (۱۳/۳ درصد) از بیماران برای IgM و یک نفر (۴/۳ درصد) از بیماران برای G نوع aPL مشاهده گردید. مقادیر فوق برای آنٹی‌بادی‌های aPL به ترتیب برابر با ۴ نفر (۱۷/۳ درصد) و یک نفر (۵/۵ درصد) برای انواع IgM, IgG بوده و ۲۱ درصد از بیماران از نظر آنٹی‌بادی‌های aCL منفی ولی از جهت آنٹی‌بادی‌های non-aCL مثبت بودند.

از میان افراد مطالعه شده یک نفر سابقه لوبوس شناخته شده قبلى داشته و در ۳ نفر ابتلا به لوبوس با اولین stroke بیمار به اثبات رسید. در سه نفر دیگر، آزمایشات

خون آنها جهت انجام آزمایش‌های لازم جمع‌آوری شد. جهت سنجش تیتر (IgM,IgG) از aCL از کیت ORG515, Orgentec, Diagnostica, B2-GPI (که میکروپلیت آن از کاردیولپین و B2-GPI پوشیده شده است) و جهت سنجش aPL(IgM,IgG) از آنٹی‌بادی ضد فسفولپید کیت ORG515, Orgentec, Diagnostica, Germany (میکروپلیت آن پوشیده کاردیولپین و فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول، فسفاتیدیک اسید و B2-GPI میباشد) به روش الیزا استفاده گردید. پس از اندازه‌گیری‌های لازم، سطح آنٹی‌بادی‌های ضد کاردیولپین (IgM>۱۰ GPL) و سطح آنٹی‌فسفولپید (IgM>۱۰ MPL,IgG>۱۰ GPL) به عنوان سطح مثبت انتخاب شد. در مرحله بعد نتایج آزمایش‌های RF,-VDRL-CRP-PTT-CBC-Diff و ANA و ANCA و ESR (جهت بررسی بیماری‌های زمینه‌ای اتوایمیون و اختلالات آزمایشگاهی همراه با آنٹی‌بادی‌های ضد فسفولپید) اکو کاردیوگرافی (به منظور یافتن اختلالات احتمالی قلبی و بررسی ضایعات دریچه)، و سپس خصوصیات دموگرافیک، بالینی، آزمایشگاهی، نوع سکته مغزی، سابقه وقایع تروموبوتیک قلبی و درمان در تمامی بیماران با تیتر بالاتر از نرمال جمع‌آوری گردید و کلیه داده‌های این بیماران به نرم‌افزار SPSS داده شد.

یافته‌ها

از میان ۱۱۷ نفر بیمار بالغ جوان مبتلا به سکته مغزی، ۲۳ نفر (۱۹/۶ درصد) تیتر aCL بالاتر از نرمال داشتند. از این تعداد ۱۸ نفر (۱۵/۳ درصد) تیتر aCL بالاتر از نرمال داشتند. میانگین سنی ۲۳ بیمار مورد مطالعه $9/5 \pm 32/5$ می‌باشد. از این تعداد ۷ نفر مرد و ۱۶ نفر زن بودند. بر مبنای نتایج به دست آمده تیتر

نفر از بیماران که ترومبوستیوپنی شدید داشتند از IVIG استفاده شد.

بحث

در این مطالعه درصد بیمارانی که آنتی بادی ضد فسفولیپید داشتند ۱۹/۶ درصد بود که از این میزان ۱۳ درصد aCL بالا داشتند. این آمار در مطالعات قبلی بسیار Nagaraja (۱۹۹۷) در هند ۲۳ درصد بیماران aCL بالا داشتند و در مطالعه دیگر در اروپا این میزان ۱۰ درصد بوده است (۲۳،۲). در مطالعه Toschi (۱۹۹۸) در اروپا که تمام آنتی بادی های ضد فسفولیپید از جمله aCL را بررسی کرده است، ۴۴/۱ درصد از بیماران یک یا چند آنتی بادی ضد فسفولیپید داشتند که از این میان ۲۳ درصد تیتر aCL بالاتر از نرمال داشتند (۱۸). این طیف وسیع اختلاف شیوع در کشورهای مختلف می تواند به علت تفاوت در تعریف طیف نرمال تیتر این آنتی بادی ها در جوامع مختلف و یا تفاوت در روش اندازه گیری آنتی بادی ها در مطالعات مختلف باشد، که نیاز به مطالعات تحلیلی با تعداد بیمار بیشتر در جوامع مختلف دارد.

تیتر بالاتر از ۴۰ aCL(IgG-IgM) در ۱۳ درصد از بیماران مشاهده گردید. در مطالعات قبلی تیترهای بالاتر از ۴۰ در ۲۰ درصد موارد وجود داشته است (۲۲). از میان ۲۳ نفر بیمار موردمطالعه، در ۴ نفر (۱۶ درصد) سکته های مغزی متعدد دیده شد که ۲ بیمار تیترهای بالاتر از (MPL-GPL) ۲۰ و ۲ بیمار دیگر تیترهای بالاتر (MPL-GPL) ۴۰ داشتند. لذا همانند مطالعات قبلی (۱۲) سکته های مغزی متعدد با تیترهای بالاتر آنتی بادی ضد فسفولیپید دیده می شود. بنابراین در صورت وجود تیترهای بالاتر، توجه بیشتر جهت پیشگیری از سکته های مجدد لازم است.

در این مطالعه در ۴۷ درصد از بیماران، در گیری دریچه ای قلب دیده شد. بیماری های دریچه ای قلب

تایید کننده (ANA-ANCA) مثبت ولی عالیم بالینی به طور کامل لوپوس را تایید نمی کرد (latent lupus). سابقه CVA قبلی در ۷ نفر، Amurosis Fugax در یک نفر، سردردهای میگرنی در ۹ نفر و آمبولی مزانتریک و ترومبوز وریدهای عمقی در یک نفر وجود داشت از ۲۳ بیمار مورد بررسی ۲۱ نفر با تشخیص infarction و ۲ نفر با تشخیص TIA بستری گردیدند که پس از بررسی های بیشتر، علت بروز سکته مغزی در ۱۶ نفر از بیماران ترومبتوز و در ۷ نفر دیگر آمبولی تشخیص داده شد. همچنین وضعیت عروق در گیر شامل ۱۵ نفر middle cerebral artery ، ۲ نفر verterbrobasilar artery ، ۲ anterior cerebral+artery و ۴ نفر در گیر متعدد بود. از نقطه نظر عالیم همراه در یک نفر از بیماران کره آ، ۳ نفر تشنج، ۲ نفر تظاهرات پوستی، ۲ نفر در گیری کبدی، ۱ نفر DVT ، یک نفر گرفتاری طحال و یک نفر آمبولی ریه مشاهده گردید. یافته های اکو کاردیو گرافیک بیماران در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲ : فراوانی یافته های اکو کاردیو گرافیک در بیماران بستری در بیمارستان الزهرا اصفهان در سال ۱۳۸۰-۸۱

تعداد	یافته های اکو کاردیو گرافیک
۲	MVP
۴	MR
۳	Myxomatous mitral valve
۱	MS
۲	Sterill vegetation
۱	pancarditis
۱۱	Normal

۷ نفر از بیماران با سکته مغزی آمبولیک، ترکیبات ضد انعقاد دریافت کردند و بقیه بیماران با ترکیبات ضد پلاکت درمان شدند، در ۴ نفر از بیماران که در گیری متعدد در MRI داشتند pulse therapy انجام شد و در ۳

کاردیولیپین را مانند مطالعات دیگر مورد تاکید قرار می‌دهد. لذا بررسی تمام آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (کاردیولیپین، فسفاتیدیل اینوزیتول، فسفاتیدیک اسید، فسفاتیدیل سرین و B2-GPL) جهت تشخیص سندرم ضد فسفولیپید و پیشگیری از ترومبوزهای راجعه ضروری است.

در مطالعه حاضر از میان ۲۳ بیمار، آنتی‌بادی‌های از نوع aPL-IgM و aCL-IgM به ترتیب در ۶۶/۷ و ۸۰ درصد از بیماران، بالاتر از طبیعی بود. در صورتی که آنتی‌بادی‌های از نوع aCL-IgG و aPL-IgG به ترتیب در ۳۵ درصد و ۲۷/۸ درصد، بالاتر از حد نرمال بود. بدین ترتیب تیترهای بالاتر از نرمال IgM در درصد بیشتری از بیماران نسبت به IgG به دست آمد. در مطالعه Nagaraja (۱۹۹۷) که در کشور هند انجام شده است نیز درصد بیشتری از بیماران تیتر IgM بالا داشته‌اند (۲۳). در صورتی که در مطالعات اروپایی تیتر IgG در درصد بیشتری از بیماران بالاتر از نرمال بوده است (۱۸ تا ۲۲). لذا چنین به نظر می‌رسد در کشورهای در حال توسعه که سطح بهداشت پایین‌تری نسبت به کشورهای پیشرفته دارند، عواملی چون عفونت‌ها و مسمومیت‌ها، می‌توانند به عنوان یک عامل فعال کننده در افزایش حاد تیتر آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM ضد فسفولیپیدها نقش داشته باشند. این هیپوtheses می‌تواند خود سرآغازی برای تحقیقات بعدی در این زمینه باشد.

می‌تواند عاملی برای سکته‌های آمبولیک مغزی باشد. به همین دلیل نیز در این مطالعه بیش از ۳۰ درصد از بیماران سکته‌های مغزی از نوع آمبولیک داشتند. البته در گیری دریچه‌ای در بیماران با سندرم ضد فسفولیپید در مطالعات قبلی ۱۹ تا ۳۰ درصد بیان شده است (۲۴). بر مبنای نتایج این مطالعه نزدیک ۳۰ درصد بیماران با تیتر مثبت، لوپوس نهفته یا قطعی داشتند. در مطالعه Cervera و همکارانش (۲۰۰۲) که در رابطه با سندرم ضد فسفولیپید می‌باشد در ۴۱ درصد از بیماران، لوپوس یا سندرم‌های شبیه به لوپوس گزارش شده است (۲۶). علی‌رغم آن که در مطالعه Daif و همکارانش (۱۹۹۸) هیچ یک از بیماران ترومبوسیتوپنی نداشتند، در مطالعه حاضر ۶ نفر (۲۶ درصد) ترومبوسیتوپنی و ۳ نفر از آن‌ها ترومبوسیتوپنی شدید داشتند و IgV دریافت نمودند (۲۷). کلیه بیماران که ترومبوسیتوپنی داشتند، تیترهای بالاتر از ۲۰ (GPL, MPL) داشتند. لذا به نظر می‌رسد ارتباطی بین تیتر آنتی‌بادی و ترومبوسیتوپنی برقرار باشد و این نکته اختلاف شیوع در میزان ترمبوسیتوپنی را در مطالعات متفاوت باعث شود. بنابراین لازم است در مطالعات تحلیلی آینده مورد توجه قرار گیرد.

همچنین ۲۱ درصد بیماران با تیتر aCL طبیعی، دارای تیترهای بالای non-aCL بودند که آمار مطالعات قبلی، ۲۵ درصد بوده است (۱۸). این نکته نقش مستقل دیگر آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید پروتئین‌های غیر از

فهرست منابع

1. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Databank. *Ann Neurol.* 1989; 25: 382-390.
2. Antiphospholipid Antibodies in stroke study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology.* 1993; 43: 2069-2073.
3. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA the relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA.* 1988; 259: 550-554.
4. Toschi V, Motta A, Castelli C, Gilbeli S, Cimminiello C, Molaro GL, Gibelli A prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies to noncardiolipin antigens in systemic lupus erythematosus. *Haemostasis.* 1993; 23: 725-283.
5. Laroche P, Berard M, Roear AM, Desgruelle C, Boffa MC. Advantage of using both anionic and zwitterionic antigens for the detection of antiphospholipid antibodies. *AM J Clin Pathol.* 1996; 106: 549.
6. Lopez- Soto A, Carvera R, Font J, Bove A, Reveret JC, Munoz FJ, et al. Isotype distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 143-149.
7. Berard M, Chantome R, Maecelli,A, Boffa MC Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies, I:Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1369-1374.
8. Falcon CR, Hoffer AM, Carreras LO. Antiphosphatidylserine antibodies as markers of the antiphospholipid syndrome. *Thromb haemost.* 1990; 63: 321-322.
9. Kent M,Alvarez F, Vogt E,Fyffe R,Ng AK, Rote N, Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system. *J. Rheumatol* 1997; 24: 1725-1733.
10. Turhim S, Rond JH, Goldbold JH, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman M. Elevated antiphosphatidyl serine antibodies are a risk factor for stroke, *Neurology.* 1998; 50: A 246.
11. Hunt JE McNeil P, Morgan GL, Craer SA. A phospholipid B2 Glycoprotein I Complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 1: 75-81.
12. McNally T, Pardy G, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA, The use of an anti B2 Glycoprotein I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased

- risk for thrombosis. *Br J Haematol.* 1995; 471-473.
13. El-kadi HS, Keil LB, Debari VA. Analytical and clinical relationship between IgG autoantibodies to B2 Glycoprotein I and anticardiolipin. *J Rheumatol* 1995; 22: 2233- 2370.
 14. Roube RAS, Maldonado MA, Byrd SN. Comparison of an enzyme- linked immunosorbent assay for antibodies to B2 Glycoprotein I and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1606-1607.
 15. Sanmarco M, Soler CM, Christides C, Roult D, Weiler PJ, Gerolami V, Bernard D. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti-B2 Glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab clin Med* 1997; 129: 499-506.
 16. Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcon D. The antiphospholipid/ Cofactor syndromes: a primary variant with antibodies to B2- Glycoprotein I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med.* 1996; 101: 427-481.
 17. Guerin V, Couchouron A, Vergens C, parence E, Vernhes JP, Constans J, Boisseau Antiphospholipid sy'ndromes with anti- human B2 glycoprotein I antibodies despite negative reactivity in conventional a PL and LA assays. *Thomb Haemost.* 1997; 77: 1037-1038.
 18. Toschi V, Motta A, Castelli C, Paracchini ML, Zerbi D, Gibelli A. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patient with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1988; 29: 1759-1764.
 19. Sammarition LR Ng S, Sobel R, Lo SK, Simantov R, Furie R, Kaell A, Silverstein R, Salmon JE. Anticardiolipin IgG subclasses: associations of IgG, with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1998-2006. 129: 499-506.
 20. Finazzi G, Brancaccio V, Mia Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a 4-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med.* 1996; 100: 530- 536.
 21. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salovich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, et al. Recurrent stroke and thrombo- occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol.* 1995; 38:119-124.
 22. Levine S.R, Salovich- Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer>40 GPL and the of subsequent thrombo- occlusive events and death: a prospective cohort study. *Stroke.* 1997;28:1660-1665.
 23. Nagarraia D, Christopher R, Manjari T. Anticardiolipin antibodies in ischaemic

- stroke in young. Indian experience. *J Neurol Sci* 1997; 150-142.
24. Braunwarld E, Lipes D, liby P: *Heart disease*: B.f Manadell, G, Hoffman: Rheumaotic disease and cardiovascular system antiphospholipid antibody syndrome Zoul: W.B. Saunders *company*; 2001: 2206.
25. Munoz-Rodrigues FJ, Reverter Calatayud JC Fomnt Franco J, Espinosa Garriga G, Tassies penella D, Ingelmo Morin M. Valvular heart disease in patients with anti phospholipid syndrome. *Rev Clin Esp*. 2002 Oct; 202(10): 529-33.
26. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease exsease exreeion in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr; 46(4): 1019-27.
27. Daif AK, Anticardiolipin antibodies as an independent risk factor for stroke in young Saudis. *Funct Neurol*. 1998 Oct-Dec; 13(4): 285-9.