

## 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 آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (aCL)، آنتی‌بادی ضد دیگر فسفولیپیدها (aPL) نیز به عنوان عوامل مستعد کننده سکته مغزی شناخته شده‌اند. در مطالعه حاضر علاوه بر بررسی شیوع آنتی‌بادی‌های aCL و aPL، نوع آنتی‌بادی (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 الزهرا (س) اصفهان، سطح آنتی‌بادی‌های aCL (IgM, IgG) و aPL اندازه‌گیری شد. سپس خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و دموگرافیک بیماران با تیترا بالاتر از نرمال مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها : از میان ۱۱۴ بیمار، ۲۳ نفر (۱۹/۶ درصد) تیتراهای IgM-IgG از aCL یا aPL بالاتر از نرمال داشتند. از این تعداد ۱۸ نفر (۱۵/۳ درصد) تیترا aCL بالاتر از نرمال داشتند. ۷ نفر از بیماران، مرد و ۱۶ نفر، زن بودند. تیترا 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) تیترا آنتی‌بادی‌های غیر کاردیولیپینی، بالاتر از نرمال بود (aPL بالاتر از نرمال و تیترا aCL در حد نرمال بود). سکته مغزی آمبولیک و ترومبوتیک به ترتیب در ۷ و ۱۶ بیمار دیده شد. سابقه سکته مغزی قبلی در ۷ بیمار وجود داشت. درگیری دریچه‌ای قلبی نیز در ۴۷ درصد بیماران دیده شد.

استنتاج : نتایج نشان می‌دهد که در ایران تیترا 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، تیترا آنتی‌بادی‌های غیر کاردیولیپینی بالاتر از نرمال دارند.

تیترا بالای IgM در درصد بیش‌تری از بیماران (که مطابق با دیگر تحقیقات در کشورهای توسعه نیافته مانند هند بود) را می‌توان به عواملی چون عفونت‌ها و توکسین‌ها که به عنوان افزایش دهنده حاد تیترا IgM مطرح هستند و در این کشورها بیش‌تر 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 نروولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ☒ اصفهان: خیابان صفه - بیمارستان الزهرا

\*\* دستیار گروه نروولوژی 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 (۲، ۹، ۱۰). 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 (۱۸ تا ۲۲) درصد بیش‌تری از بیماران تیرهای بالای IgG از آنتی‌بادی‌های یاد شده را داشته‌اند، در صورتی که مطالعات آسیای شرقی (هند) (۲۳) تیتراژ 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 قلبی، مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی- مقطعی به مدت ۱۵ ماه از مهر ۱۳۸۰، ۱۱۷ بیمار زیر ۴۵ سال مراجعه‌کننده 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 تروما، جراحی یا عفونت نبود، انتخاب شدند. نمونه‌گیری به شیوه غیراحتمالی آسان انجام شد. تمام بیماران از نظر سطح آنتی‌بادی‌های anticardiolipin (aCL) و antiphospholipid (aPL) 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 سندرم‌های 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، سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید مطرح می‌گردد. با این حال علی‌رغم این که در درصدی از بیماران با علائم بالینی سندرم فوق، آنتی‌بادی‌های یاد شده قابل جست‌وجو نیستند در این گروه از بیماران، آنتی‌بادی‌های دیگری ضد سایر فسفولیپیدهای غیر کاردیولیپینی (non-cardiolipin antibodies) (non-aCL) از جمله فسفاتیدیل اینوزیتول و فسفاتیدیل سرین یافت می‌شوند (۳ تا ۸). ارتباط این دسته از آنتی‌بادی‌ها به خصوص آنتی‌بادی ضد فسفاتیدیل سرین با سکته مغزی مشخص گردیده است (۹، ۱۰). در سال‌های اخیر مشخص شده است آنتی‌بادی Anti B2-(humman B2-glicoprotein) GPI می‌تواند بین aCL اتوایمیون و aCL الوایمیون خوش‌خیم تمایز ایجاد کند (۱۱، ۱۲) و در فرایند ترمبوزیس، اختصاصی‌تر از aCL باشد (۱۳ تا ۱۵)؛ به طوری که گاهی تنها آنتی‌بادی دخیل در سندرم ضد فسفولیپید می‌باشد (۱۶، ۱۷). با توجه به این که ترکیبات یاد شده به عنوان عامل خطر برای وقوع سکته‌های مغزی می‌باشند، جست‌وجوی این آنتی‌بادی‌ها در سرم بالغین جوان دچار سکته‌های مغزی (بدون علت شناخته شده قلبی) به منظور

آنتی‌بادی‌های aCL از نوع IgM بالاتر یا مساوی MPL در ۷ نفر (۶۵/۲ درصد) و IgM بالاتر از GPL ۱۰ در ۸ نفر (۳۴/۷ درصد) و تیتراژ آنتی‌بادی‌های aPL از نوع IgM و IgG 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 بستری شده در بیمارستان الزهرا اصفهان در سال ۱۳۸۱-۱۳۸۰

| بیماران<br>تعداد (درصد) | یافته‌های آزمایشگاهی |
|-------------------------|----------------------|
| ۵ (۲۱)                  | آنتی                 |
| ۱ (۴)                   | لکوپنی               |
| ۶ (۲۶)                  | ترمیوسیتونی          |
| ۴ (۱۷)                  | PTT افزایش یافته     |
| ۱۴ (۶۰)                 | ESR افزایش یافته     |
| ۲ (۸)                   | CRP مثبت             |
| ۱ (۴)                   | RF مثبت              |
| ۷ (۳۰)                  | ANA مثبت             |
| ۱ (۴)                   | ANCA مثبت            |
| ۲ (۸)                   | VDRL مثبت            |
| ۳ (۱۳)                  | پروتئینوری           |

همچنین تیتراژ بالایی (MPL و GPL) ۴۰ از آنتی‌بادی‌های aCL به ترتیب در ۳ نفر (۱۳/۳ درصد) از بیماران برای نوع IgM و یک نفر (۴/۳ درصد) از بیماران برای IgG مشاهده گردید. مقادیر فوق برای آنتی‌بادی‌های 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 آنتی‌بادی‌های aCL منفی ولی از جهت آنتی‌بادی‌های non-aCL مثبت بودند. از میان افراد مطالعه شده یک نفر سابقه لوپوس شناخته شده قبلی داشته و در ۳ نفر ابتلا به لوپوس با اولین stroke بیمار به اثبات رسید. در سه نفر دیگر، آزمایشات

خون آنها جهت انجام آزمایش‌های لازم جمع‌آوری شد. جهت سنجش تیتراژ aCL (IgM, IgG) از کیت تشخیصی ORG515, Orgentec, Diagnostica, Germany (که میکروپلیت آن از کاردیولیپین و B2-GPI پوشیده شده است) و جهت سنجش آنتی‌بادی ضد فسفولیپید aPL (IgM, IgG) از کیت تشخیصی ORG515, Orgentec, Diagnostica, Germany (میکروپلیت آن پوشیده کاردیولیپین و فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول، فسفاتیدیک اسید و B2-GPI می‌باشد) به روش الیزا استفاده گردید. پس از اندازه‌گیری‌های لازم، سطح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین ( $IgM > 7 \text{ MPL}, IgG > 10 \text{ GPL}$ ) و سطح آنتی‌فسفولیپید ( $IgM > 10 \text{ MPL}, IgG > 10 \text{ GPL}$ ) به عنوان سطح مثبت انتخاب شد. در مرحله بعد نتایج آزمایش‌های ANA و ANCA و RF, VDRL, CRP, PTT, CBC, Diff و ESR (جهت بررسی بیماری‌های زمینه‌ای اتوایمیون و اختلالات آزمایشگاهی همراه با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید) اکوکاردیوگرافی (به منظور یافتن اختلالات احتمالی قلبی و بررسی ضایعات دریچه)، و سپس خصوصیات دموگرافیک، بالینی، آزمایشگاهی، نوع سکتة مغزی، سابقه وقایع ترومبوتیک قلبی و درمان در تمامی بیماران با تیتراژ 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 سکتة مغزی، ۲۳ نفر (۱۹/۶ درصد) تیتراژ aCL و aPL بالاتر از نرمال داشتند. از این تعداد ۱۸ نفر (۱۵/۳ درصد) تیتراژ aCL بالاتر از نرمال داشتند. میانگین سنی ۲۳ بیمار مورد مطالعه  $32/5 \pm 9/5$  می‌باشد. از این تعداد ۷ نفر مرد و ۱۶ نفر زن بودند. بر مبنای نتایج به دست آمده تیتراژ

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

### بحث

در این مطالعه درصد بیماران 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 متفاوت بوده است؛ به طوری که در مطالعه 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 تیتراژ aCL بالاتر از نرمال داشتند (۱۸). این طیف وسیع اختلاف شیوع در کشورهای مختلف می تواند به علت تفاوت در تعریف طیف نرمال تیتراژ 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 بیش تر در جوامع مختلف دارد.

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

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

تایید کننده (ANA-ANCA) مثبت ولی علائم بالینی به طور کامل لوپوس را تایید نمی کرد (latent lipus). 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 بیش تر، علت بروز سکنه مغزی در ۱۶ نفر از بیماران ترومبوز و در ۷ نفر دیگر آمبولی تشخیص داده شد. همچنین وضعیت عروق درگیر شامل ۱۵ نفر middle cerebral artery ، ۲ نفر anterior cerebral+artery ، ۲ نفر verterbrobasilar artery و ۴ نفر درگیر متعدد بود. از نقطه نظر علائم همراه در یک نفر از بیماران کره آ، ۳ نفر تشنج، ۲ نفر تظاهرات پوستی، ۲ نفر درگیری کبدی، ۱ نفر DVT ، یک نفر گرفتاری طحال و یک نفر آمبولی ریه مشاهده گردید. یافته های اکوکاردیوگرافیک بیماران در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۲: فراوانی یافته های اکوکاردیوگرافیک در بیماران بستری در بیمارستان الزهراء اصفهان در سال ۸۱-۱۳۸۰

| تعداد | یافته های اکوکاردیوگرافیک |
|-------|---------------------------|
| ۲     | MVP                       |
| ۴     | MR                        |
| ۳     | Myxomatous mitral valve   |
| ۱     | MS                        |
| ۲     | Sterill vegetation        |
| ۱     | pancarditis               |
| ۱۱    | Normal                    |

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

می‌تواند عاملی برای سکنه‌های آمبولیک مغزی باشد. به همین دلیل نیز در این مطالعه بیش از ۳۰ درصد از بیماران سکنه‌های مغزی از نوع آمبولیک داشتند. البته درگیری درجه‌ای در بیماران با سندرم ضد فسفولیپید در مطالعات قبلی ۱۹ تا ۳۰ درصد بیان شده است (۲۵،۲۴).

بر مبنای نتایج این مطالعه نزدیک ۳۰ درصد بیماران با تیترا 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 IvIg دریافت نمودند (۲۷). کلیه بیماران که ترومبوسیتوپنی داشتند، تیتراهای بالاتر از ۲۰ (GPL, MPL) داشتند. لذا به نظر می‌رسد ارتباطی بین تیترا آنتی‌بادی و ترومبوسیتوپنی برقرار باشد و این نکته اختلاف شیوع در میزان ترومبوسیتوپنی را در مطالعات متفاوت باعث شود. بنابراین لازم است در مطالعات تحلیلی آینده مورد توجه قرار گیرد.

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

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 aCL-IgM و aPL-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 تیتراهای 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 تیترا IgM بالا داشته‌اند (۲۳). در صورتی که در مطالعات اروپایی تیترا 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 تیترا آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM ضد فسفولیپیدها نقش داشته باشند. این هیپوتز می‌تواند خود سرآغازی برای تحقیقات بعدی در این زمینه باشد.

- فهرست منابع
1. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undertermined 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 first ischemic stroke. *Neurology*. 1993; 43: 2069-2073.
  3. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA the relationship between lupus anticagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA*. 1988; 259: 550-554.
  4. Toschi V, Motta A, Castelli C, Gibbeli 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. Antiphosphatidylinositol 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, Craeri 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. Roubey 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, Roul 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, Parnance E, Vernhes JP, Constans J, Boisseau. Antiphospholipid syndromes 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. Sammaritoni 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, Salowich-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, Salowich-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: Rheumatic 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 expreeion 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.