

بررسی آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در جوانان مبتلا به ایسکمی مغزی

دکتر مهناز طالبی^۱، دکتر جعفر مجیدی^۲، دکتر محمد علی آرامی^۳، دکتر اشرف طالبی^۴

تاریخ دریافت ۸۴/۰۲/۰۷، تاریخ پذیرش ۸۵/۰۲/۲۶

چکیده

پیش‌زمینه و اهداف: سکته مغزی در بالغین جوان (۱۵-۴۵ سال) ناشایع نیست. بیش از ۴۰ علت برای سکته جوانان شناسایی شده است و یکی از علل آن که کمتر شناخته شده است ترومبوزهای عروقی ناشی از آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی است. این مطالعه فراوانی آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید را در یک گروه از جوانان مبتلا به ایسکمی مغزی بررسی می‌کند. علاوه بر این کوشش کرده است ویژگی‌های سکته مغزی را در حضور این آنتی بادی‌ها با بیماران فاقد آنها مقایسه کند.

مواد و روش: بیماران ۱۵-۴۵ سال مبتلا به ایسکمی مغزی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تبریز، طی سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۸۲، با یک گروه همسان از نظر سنی و جنسی از نظر آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین مقایسه گردیدند. گروه سکته مغزی شامل ۲۵ بیمار با میانگین سنی $5/4 \pm 37$ و گروه کنترل شامل ۴۰ نفر با میانگین سنی $5/8 \pm 37/12$ سال بودند. از نظر جنسی تعداد زن به مرد در گروه سکته مغزی، ۱۴ زن در مقابل ۱۱ مرد و در گروه کنترل ۲۴ زن در مقابل ۱۶ مرد بود. سنجش سطح آنتی بادیها (شامل هر دو کلاس IgM و IgG)، به روش حساس ELISA انجام شد.

یافته‌ها: جوانان ۷/۵ درصد کل سکته‌های مغزی را تشکیل می‌دادند. در گروه بیماران، ۶ بیمار (۲۴٪) و در گروه کنترل تنها ۲ نفر (۵٪) آنتی بادی بالا داشتند ($p < 0/05$). مقایسه میانگین سطح آنتی بادی‌ها بین گروه کنترل و گروه بیمار، به جز در مورد آنتی بادی آنتی فسفولیپید از نوع IgG، نتایج معنی‌داری نشان داد. در ۲ بیمار از ۶ بیمار (۳۳/۳٪) با آنتی بادی آنتی فسفولیپید بالا و در دو بیمار از ۱۹ بیمار (۱۰/۵٪) بدون آنتی بادی آنتی فسفولیپید بالا، سابقه حداقل یک حادثه ایسکمیک مغزی وجود داشت. تفاوت مشاهده شده معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتیجه گرفتیم که شیوع آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در جوانان مبتلا به ایسکمی مغزی بالاست. ممکن است در این بیماران لوپوس تشخیص داده نشده وجود داشته باشد.

کل واژگان: سکته مغزی، حمله ایسکمیک گذرای مغزی، آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید، بالغین جوان

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره سوم، ص ۲۰۸-۲۰۳، پاییز ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: تبریز، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، دفتر گروه اعصاب، تلفن: ۳۳۴۲۸۸۹-۰۴۱۱-۰۰ دکتر مهناز طالبی

E-mail: Talebineoro@yahoo.com

مقدمه

در اروپا (۱۵٪) و در یک مطالعه جدید شیوعی معادل ۲۳ نفر در صد هزار نفر جمعیت در سال برآورد شده است (۲، ۳). تشخیص، درمان و پیشگیری از سکته در این گروه سنی اهمیت ویژه‌ای دارد. بیش از ۴۰ علت برای سکته جوانان شناسایی شده است (۴). لیکن علت سکته‌های جوانان در بیش از ۳۰٪ موارد همچنان ناشناخته می‌ماند (۵).

سکته مغزی در بالغین جوان (۱۵-۴۵ سال) ناشایع نیست. بسته به هرم سنی جمعیت، فراوانی آن در جوامع مختلف، متفاوت می‌باشد و طبیعی است که در کشور ما با وجود هرم سنی جوان، این نسبت قابل توجه خواهد بود. در آمریکا سکته در این گروه سنی ۳٪ کل سکته‌ها را تشکیل می‌دهد (۱).

^۱استادیار گروه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲Ph.D ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳متخصص مغز و اعصاب بیمارستان امام خمینی تبریز

^۴دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

یک معیار آزمایشگاهی زیر: ۱- افزایش آنتی کاردیولیپین آنتی بادی خون در حد متوسط و شدید در دو نوبت حداقل به فاصله ۶ هفته ۲- وجود آنتی کوآگولان‌های لوپوسی در پلاسما. اطلاعات کمی در مورد شیوع APAS در بیماران جوان مبتلا به ایسکمی مغزی وجود دارد. عده‌ای از مطالعات به نقش عوامل خطر از جمله فشار خون بالا یا مصرف قرص‌های ضد حاملگی همراه با این آنتی بادی‌ها توجه دارند (۶). از جمله مواردی که بررسی این آنتی بادی‌ها توصیه می‌گردد ایسکمی مغزی است. در این مقاله نقش APAS در بیماران جوان مبتلا به سکت‌های ایسکمیک بستری در بخش اعصاب مرکز پزشکی امام خمینی تبریز مورد بررسی قرار گرفته است. هدف کلی این مطالعه یافتن ارتباط بین سطوح بالای APAS با سکت در سنین ۴۵-۱۵ سالگی است.

مواد و روش

این مطالعه از نوع شاهد-موردی بوده و از ابتدای سال ۸۱ لغایت پایان سال ۸۲ کلیه بیماران جوان (۴۵-۱۵ سال) که با تشخیص سکت ایسکمیک یا حمله ایسکمی گذرا در بخش اعصاب بیمارستان امام خمینی بستری شده بودند، بررسی گردیدند. گروه مورد شامل ۲۵ بیمار با میانگین سنی $37 \pm 5/4$ و گروه کنترل شامل ۴۰ نفر با میانگین سنی $37/12 \pm 5/8$ بودند. در گروه سکت ۱۴ زن در مقابل ۱۱ مرد و در گروه کنترل ۲۴ زن در مقابل ۱۶ مرد بود. تاریخچه پزشکی شامل سابقه هرگونه حادثه عروقی مغز، حوادث ترومبوتیک اندام‌ها یا کرونری، میگرن یا تاری دید، سقط جنین و ریسک فاکتورهای شناخته شده آترواسکلروزیس اخذ گردید. CT^۴ اسکن و در صورت نیاز MRI^۵ و داپلر عروق مغزی به عمل آمد. سنجش سطح آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین و آنتی فسفولیپید (شامل هر دو کلاس IgG و IgM) در کلیه بیماران، قبل از مصرف وارفارین به روش ELISA انجام شد. انجام دهندگان آزمایش هیچگونه اطلاعی از بررسی و مشخصات بیماران نداشتند. گروه کنترل شامل ۴۰ فرد سالم بود. اندازه گیری APAS در این افراد نیز با استفاده از همان کیت و به روش مشابه انجام گرفت. معیارهای لازم جهت ورود به مطالعه عبارت بودند از: وجود نقص‌های فوکل عصبی، نبود ایسکمی همورازیک یا خونریزی در

یکی از علل سکت‌های جوانان ترومبوزهای عروقی ناشی از آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی^۱ (APAS) است. آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید APAS، آنتی بادی‌هایی هستند که بدن بر علیه فسفولیپیدهایی که دارای شارژ منفی هستند، تولید می‌کند. APAS با کارکرد طبیعی عروق خونی مداخله می‌کند (۹-۶). شواهدی وجود دارد که APAS فعال شدن و تجمع پلاکتی را تقویت می‌نماید (۶). تحقیقات اخیر، مکانیسم‌های ایمنی سلولی در سندرم آنتی فسفولیپید را مطرح ساخته‌اند (۱۰). عواملی که احتمال ترومبوز را در سندرم آنتی فسفولیپید افزایش می‌دهند عبارتند از: سابقه قبلی ترومبوز، وجود آنتی کوآگولان‌های لوپوسی، سطح بالای آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین و سایر شرایط مانند حاملگی و جراحی (۱۱). شایعترین تظاهر بالینی این سندرم ترومبوز است که می‌تواند عروق هر عضوی را درگیر سازد. ترومبوزهای وریدی بخصوص در اندام‌های تحتانی شایع است. ترومبوز شرایین نفوذی مغز نیز به صورت سکت یا حملات ایسکمی گذرا به وقوع می‌پیوندد (۱۲). با وجود این آنتی بادی، خطر سقط جنین از هفته دهم بارداری افزایش می‌یابد و همچنین احتمال زیاد زایمان زودرس وجود دارد (۱۴، ۱۳). در یک مطالعه در بیماران زیر ۵۰ سال، خطر عود سکت در حضور APAS هشت برابر افراد فاقد آن بود (۱۵). در مطالعه دیگر بر روی بیماران سکت مغز بدون هرگونه بیماری اتوایمون قبلی، تیر بالای APAS با خطر عود دو برابر حوادث انسدادی ترومبوتیک همراه بود (۱۶). بررسی‌های پاتولوژیک نشانگر افزایش تشکیل ترومبوزهای فیبرینی عروق کوچک و متوسط در حضور این آنتی بادی‌ها است (۱۷). مواردی از بیماران APAS گزارش شده است که با تشنج، اختلالات حرکتی، میگرن و میلیت عرضی تظاهر کرده‌اند (۱۸).

به دلیل پیچیدگی‌ها و مکانیسم‌های مختلف محافظتی بدن و نیز همراهی سایر ریسک فاکتورها، پذیرش ارتباط APAS با سکت‌های ایسکمیک نیازمند بررسی‌های دقیق می‌باشد (۲۰ و ۱۹). در سال ۱۹۸۳، هاریس^۲ و همکاران یک روش ایمنونواسی برای اندازه گیری APAS معرفی کردند که نسبت به روش‌های قبلی حساسیت قابل قبولی داشت. APAS به طور رایج به روش ELISA^۳ اندازه گیری می‌شود (۲۱). معیارهای تشخیصی سندرم آنتی فسفولیپید به شرح زیر است: وجود حداقل یک معیار بالینی همراه با حداقل

¹ Antiphospholipid Antibodies

² Harris

³ Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

⁴ Computed Tomography

⁵ Magnetic Resonance Imaging

۴ بیمار) بود $P = 0/6$. سابقه دیابت در گروه شاهد وجود نداشت و در گروه مورد در ۲ بیمار (۸٪) وجود داشت. به طور کلی ۱۲ نفر از گروه کنترل (۳۰٪) و ۱۴ نفر در گروه بیمار دارای حداقل یک ریسک فاکتور بودند ($p < 0/05$). ANA^۱ در ۳ بیمار (و dsDNA^۲ در یکی از آنها) مقادیر بالا نشان داد ولی در گروه شاهد همه آزمایشات منفی بودند. آنتی بادی آنتی فسفولیپید یا آنتی کاردیولیپین در ۶ بیمار (۲۴٪) بالا بود. در هر ۶ بیمار دو آنتی بادی غیر طبیعی وجود داشت. در گروه کنترل تنها دو نفر (۵٪) واجد مقادیر غیر طبیعی افزایش یافته در مورد حداقل یک آنتی بادی بودند. تفاوت مشاهده شده بین گروه مورد و شاهد معنی دار بود ($P < 0/05$). از نظر نوع آنتی بادی‌ها، دو بیمار (۳۳٪) دارای APA IgG^۳ و ACA IgG^۴ بالا و ۴ بیمار (۶۶٪) دارای APA IgG^۳ و ACA IgG^۴ بالا بودند. مقایسه میانگین سطح آنتی بادی‌ها بین گروه کنترل و بیمار نتایج معنی داری نشان داد (جدول ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح آنتی

بادی‌ها بین دو گروه

آنتی بادی	بیماران	کنترل	p
APA IgG	۲۷ ± ۱۲/۲	۲/۵ ± ۴/۶	۰/۰۵
APA IgM	۲۰ ± ۱۶/۵	۵ ± ۵/۹	۰/۰۱۶
ACA IgG	۰/۷۵ ± ۰/۶۶	۰/۱۶ ± ۰/۳۴	۰/۰۴۴
ACA IgM	۱/۱ ± ۱/۱	۰/۳ ± ۰/۶	۰/۰۳۹

از نظر سابقه وجود سکنه یا ایسکمی گذرای مغزی در بیماران با APAs و بدون APAs بالا، مطالعه نشان داد که در ۲ بیمار از ۶ بیمار (۳۳/۳٪) با APAs بالا و در ۲ بیمار از ۱۹ بیمار (۱۰/۵٪) بدون APAs بالا، سابقه حداقل یک حادثه ایسکمیک مغزی وجود داشت. تفاوت مشاهده شده با استفاده از آزمون دقیق فیشر، معنی دار نبود $p = 0/12$. درباره مشخصات سکنه در بیماران دارای سطوح آنتی بادی بالا و تفاوت‌های موجود بین این گروه از بیماران و بیماران دارای سطوح آنتی بادی طبیعی می‌توان یافته‌ها را در جدول خلاصه کرد (جدول ۲).

تصویربرداری مغز، نبود منبع قوی برای آمبولی به مغز و عدم وجود آترواسکلروز در کاروتیدها و عروق عمده مغز. مواردی که وجود آنها باعث خروج از مطالعه گردید: تشنج همزمان با حادثه عروقی، حمله میگرن همزمان یا دقیقی قبل از حادثه عروقی، سابقه تروما قبل از حادثه، تصویربرداری طبیعی مغز حتی اگر از نظر بالینی ایسکمی مغزی مطرح بوده است. کلیه نمونه‌های خون پس از ساتریفوژ و جداسازی سرم در دمای 8°C در صورت انجام آزمایش طی ۵ روز و در صورتیکه مدت طولانی تری نگهداری لازم بود، در 20°C نگهداری می‌شدند. کیت‌ها تا ۰/۵ واحد در میلی لیتر آنتی فسفولیپید را می‌توانستند شناسایی کنند. نتایج با نرم افزار آماری SPSS11 و آزمون t برای متغیرهای کمی و مجذور کای برای متغیرهای کیفی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

طی دو سال در مجموع ۶۲۶ بیمار با تشخیص سکنه ایسکمیک بستری شدند. از این تعداد ۴۷ بیمار (۷/۵٪) در فاصله سنی ۴۵-۱۵ سال قرار داشتند. شش بیمار به سرعت فوت کردند و امکان بررسی فراهم نگردید. ۱۰ بیمار (۲۱٪) منشأ واضح قلبی برای آمبولی داشتند و لذا از مطالعه کنار گذاشته شدند. ۶ بیمار دیگر واجد معیارهای لازم جهت ورود به مطالعه نبودند. گروه سکنه شامل ۲۵ بیمار با طیف سنی ۴۴-۲۴ و میانگین سنی $5/4 \pm 37$ و گروه کنترل شامل ۴۰ نفر با میانگین سنی $5/8 \pm 37/12$ سال بود ($p = 0/95$). نسبت زن به مرد در گروه سکنه ۵۶٪ و در گروه کنترل ۶۰٪ بود و تفاوت جنسی بین گروه‌ها معنی دار نبود ($p = 0/8$). سابقه مصرف الکل، آریتمی قلبی، ترومبوز وریدی یا شریانی و سابقه بیماری‌های کلاژن واسکولر در گروه مورد و شاهد وجود نداشت. شیوع فشارخون بالا در گروه سکنه بسیار زیاد (۴۴٪) ولی در گروه کنترل ۵٪ بود. $p < 0/0001$. سردرد میگرنی در ۳۲/۵٪ گروه شاهد و ۲۴٪ گروه سکنه وجود داشت $p = 0/58$. سابقه سقط جنین در ۵٪ گروه شاهد و ۲۱٪ گروه مورد وجود داشت و سابقه مصرف سیگار در گروه شاهد ۱۵٪ (۶ نفر) و در گروه بیمار ۱۶٪

¹ Antinuclear Antibody

² Double stranded deoxybonucleic acid

³ Antiphospholipid Antibodies IgG subtype

⁴ Anticardiolipin Antibodies IgG subtype

⁵ Antiphospholipid Antibodies IgM subtype

⁶ Anticardiolipin Antibodies IgM subtype

جدول شماره ۲: نتایج بررسی برخی پارامترهای مهم در بیماران دارای APAs بالا و طبیعی

متغیر	APAs بالا ۶ بیمار/	APAs طبیعی ۱۹ بیمار/	p
جنس (مرد/زن)	۳/۳	۸/۱۱	۰/۵۵
منطقه آناتومیک (قدامی/خلفی)	۳/۳	۱۰/۹	۰/۶۴
سردرد میگرنی (بله/خیر)	۴/۲	۱۵/۴	۰/۴۵
فشار خون (بله/خیر)	۴/۲	۱۰/۹	۰/۴۵
سیگار (بله/خیر)	۵/۱	۱۶/۳	۰/۶۹
ANA (بالا/طبیعی)	۵/۱	۱۷/۲	۰/۵۸
ریسک فاکتور عروقی (بله/خیر)	۲/۴	۷/۱۲	۰/۶۴
اکوکاردیوگرافی غیر طبیعی (بله/خیر)	۲/۴	۸/۱	۰/۰۴۷*

از ۱۱ بیمار فاقد ریسک فاکتورهای بررسی شده ۳ بیمار (۳/۲۷٪) آنتی بادی‌های بالا داشتند در حالی که هیچکدام از ۲۸ فرد گروه کنترل فاقد ریسک فاکتورهای بررسی شده، سطوح غیر طبیعی آنتی بادی را نداشتند (p=۰/۰۱۸). در یک بیمار برای اولین بار با ANA و APAs بالا تشخیص لوپوس گذاشته شد. ارتباطی بین سطوح آنتی بادی بالا و میزان ناتوانی و شدت سکتة وجود نداشت.

بحث

در این مطالعه حدود ۷/۵٪ سکتةهای بستری شده در طی دو سال را جوانان تشکیل می‌دادند. این رقم از ارقام ذکر شده در متون معتبر نورولوژی بالاتر است (۲،۱) که می‌تواند ناشی از جمعیت جوان جامعه ایران باشد.

سطوح آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی در بیماران ما به طور معنی داری بیش از گروه کنترل بود (در ۲۴٪ بیماران). در مطالعه Nencini و همکاران در ۱۸٪ سکتةهای جوانان، آنتی بادی‌های APAs بالا بود. در بررسی آنان APAs بالا در زنان بیش از مردان بود (۲۲) ولی در مطالعه ما این تفاوت معنی دار نبود. در مطالعه Hess و همکاران در ۱۱۰ بیمار در مقایسه با گروه کنترل فقط IgM به طور معنی داری بالاتر بود. این پژوهشگران آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی را بررسی نکردند (۲۳). در مطالعه Nagaraja از هندوستان بر روی ۶۰ بیمار جوان مبتلا به سکتة، آنتی بادی‌های آنتی کاردیو لیپین در ۲۳٪ موارد بالا بود (۲۴). در مطالعه Keith در ۲۶۲ بیمار سکتةای و ۲۲۶ نفر کنترل، آنتی بادی آنتی کاردیو لیپین از نوع IgG تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشت ولی این

پژوهشگران ریسک فاکتورهای شناخته شده سکتة را از مطالعه حذف نکردند (۲۰). در مطالعه Tanne بر روی ۳۰۰ بیمار سکتةای آنتی بادی‌های آنتی کاردیو لیپین از نوع IgG بالا بود (۲۵). در مطالعه حاضر، با کنار گذاشتن موارد دارای ریسک فاکتور در هر دو گروه نیز میانگین سطوح آنتی بادی‌ها در گروه سکتة بالاست. این نتیجه به نفع نقش مستقل آنتی بادی‌هاست.

Vero و همکاران ۲۷ بیمار جوان دارای سطح آنتی بادی آنتی کاردیو لیپین از نوع IgG بالاتر از ۱۰۰ واحد را به مدت ۳۴ ماه پیگیری کردند. میانگین سنی بیماران ۴۱ سال بود. ۷۴٪ بیماران دچار سکتة مغزی شدند. اکوکاردیوگرافی در ۷۵٪ بیماران غیر طبیعی بود. در این مطالعه اندازه ایسکمی مغزی کوچک، ولی متعدد بود (۲۶). در ارتباط با یافته‌های این نویسندگان، مطالعه ما نیز حاکی از همراهی اکوکاردیوگرافی غیر طبیعی با APAs بالاست.

در مطالعه Kushner بر روی ۲۳ بیمار ایسکمی مغزی و دارای APAs بالا، در ۷۱٪ بیماران ضایعات ایسکمیک متعدد مغزی وجود داشت. وی گزارش نمود هر چند که این آنتی بادی‌ها با سکتةهای راجعه همراه است ولی همراه بودن سایر ریسک فاکتورها نیز قابل توجه است (۲۷). در مورد وجود سندرم آنتی فسفولیپید در بیماران با آنتی بادی‌های بالا در بیماران ما نمی‌توان به طور قطعی سخن گفت. معیارهای دقیق ذکر شده برای مقاصد تحقیقاتی بسیار دقیق

و نیازمند ابزارهای پیشرفته است و نیز رد کردن سایر علل ترومبوزهای عروقی در جوانان مانند سطح فاکتور ۵ لیدن، هموسیتینوری، پروتئین‌های C و S و... نیازمند امکانات بیشتری است که برخی از آنها در اختیار ما نبوده‌اند. لیکن از روی شواهد بالینی و تاریخیچه، می‌توان گفت که در یک مورد، این سندرم به طور قطعی (۴٪) و در دو مورد دیگر با احتمال بالایی وجود داشته است. از سوی دیگر وجود سایر ریسک فاکتورهای عروقی مسئله ساز هستند، در بررسی ما در ۶۴٪ بیماران حداقل یک ریسک فاکتور شناخته شده وجود داشت، لیکن نتایج ما نشان داد که حتی با حذف ریسک فاکتورهای بررسی شده، تفاوت مشاهده شده در میانگین سطوح آنتی بادی‌ها برقرار است.

هرچند که ممکن است این ایراد مطالعه ما گرفته شود که حجم نمونه، کم بوده است و لذا امکان دسترسی به موارد بدون ریسک فاکتور مقدور نشده است، ولی حتی در مطالعات با حجم‌های بالا نیز این ریسک فاکتورها در نسبت بالایی وجود داشتند. Trimble در یک بررسی روی ۵۱ مورد ایسکمی مغزی، در ۳ بیمار سندرم

رسیدند که افزایش آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، به طور مستقل از سایر ریسک فاکتورها، ریسک سکته را فقط در زنان پیش‌بینی می‌کند (۳۱). Levine معتقد است که وجود APAs در بیماران مبتلا به سکته ایسکمیک نقش پیشگویی کننده تا دو سال را ندارد (۳۲). در خاتمه آنچه از اغلب مطالعات و از جمله مطالعه ما بر می‌آید این است که APAs یا بهن طور مستقل یا در همراهی با سایر ریسک فاکتورهای عروقی خطر سکته‌های ایسکمیک را افزایش می‌دهند. لذا بررسی‌های تکمیلی جهت رد سندرم آنتی فسفولیپید در تمام بیماران جوان مبتلا به سکته، بخصوص بیمارانی که منشأ آمبولی آشکاری ندارند، توصیه می‌گردد.

آنتی فسفولیپید را تشخیص داده است (۲۸) که نزدیک به رقم ما می‌باشد.

گروه مطالعه کنندگان APAs در سکته، ۲۵۵ بیمار و ۲۵۵ گروه کنترل همساز شده را مورد بررسی قرار دادند. آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین در ۹/۷٪ بیماران و در ۴/۳ درصد گروه کنترل وجود داشت. آنها موفق شدند که برای وقوع سکته یک odd Ratio (پس از تعدیل سن، جنس، نژاد، فشار خون، دیابت، بیماری عروق کرونری و مصرف سیگار) برابر ۲/۳۱ به دست آوردند (۲۹). هنوز هم بر سر ارزش پیشگویی کنندگی این آنتی بادی‌ها در مورد سکته اختلاف نظر وجود دارد. Van Goor با بررسی ۱۲۸ بیمار ۱۸-۴۵ ساله نتیجه گرفته است که APAs بالا در افراد جوان، ریسک فاکتور قوی برای سکته نیست (۳۰). همچنین Janardhan و همکاران با مطالعه وسیع آینده نگر به مدت ۱۱ سال به این نتیجه

References:

01. Maurice V, Allan H. Principle's of Neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 1064-1065.
02. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. J Neurol Sci 2003; 24: 51-60.
03. Jacobs BS, Boden- Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study. J Stroke 2002; 33:89-93.
04. Adams HP, Butler MJ, Biller J, Toffol GN. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. J Arch Neurol 1986; 43: 793-795.
05. Rowland LP. Merritt's Neurology. 10th Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000 P. 493-498.
06. Levins JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346:852-763.
07. Kandiah DA, Krilis SA. Beta 2-glycoprotein 1. J Lupus 1994; 3: 207-2012.
08. Rand JH, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J. Pregnancy loss in antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 1997; 337: 154-160.
09. Rand JH, Andree HA, Ross JB, Rusinova F, Gascon L. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V bindings to phospholipids: A lupus procoagulant phenomenon. J Blood 1997; 92: 1652-1660.
10. Visvanathan S, McNeil HP. Cellular immunity to beta 2-glycoprotein-1 in patients with the antiphospholipid syndrome. J Immunol 1999; 162: 6919-6925.
11. Alarcon SD, Deleze M, Oria CV, Sanchez GJ, Gomez PL, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. J Medicine 1989; 68: 358-365.
12. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi RJ, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serologic features. J Medicine 1989; 68: 366-374.
13. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. J Clin Exp Rheumatol 1996; 14: 131-136.
14. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. J Obstet Gynecol 1992;80: 614- 620.
15. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch K. Cerebrovascular and neurologic diseases associated with antiphospholipid

- antibodies: 48 cases. *J Neurology* 1999; 40: 1181-1189.
16. Levine SR, Salowich-palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. *J Stroke* 1997; 28: 1660-1665.
 17. Woodard C, Bray R, Hart R, Kagan H. Neuropathological findings in stroke associated with antiphospholipids antibodies. *J Neurology* 1991; 41:296.
 18. Kandiah DA, Sali A, Sheng Y, Victoria EJ, Marquis DM, Coutts SM. Current insight into the "Antiphospholipid" syndrome: Clinical immunological, and molecular aspect. *J Advances in Immunology* 1998; 70: 507-513.
 19. Katherine SG, Matthew H, Newcomer L, Goldhaber S, Schur PH, Henekens CH. Anticardiolipin antibodies and the risk for Ischemic stroke and venous thrombosis. *J Annal Int Med* 1992; 117: 997-1002.
 20. Muir KW, Squire I B, Alwan W, Lees KR. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *J Lancet* 1994; 344: 452-456.
 21. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth Y, Loizou S. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Lancet* 1983; 2: 1211-1214.
 22. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *J Stroke* 1992; 23: 189-193.
 23. Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA. Anticardiolipin antibodies: A study of frequency in TIA and stroke. *J Neurology* 1991; 41: 525-528.
 24. Nagaraja D, Christopher R, Manjari T. Anticardiolipin antibodies in Ischemic stroke in the young: Indian experience. *J Neurol Sci* 1997; 150: 137-142.
 25. Tanne D, Dolhaberriague L, Schultz LR, Salowich P, Sawaya KL, Levine SR. Antiphospholipid antibodies and their associations with Cerebrovascular risk factors. *J Neurology* 1999; 52: 1368-1373.
 26. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular Ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *J Stroke* 1998; 29: 2245-2253.
 27. Kushner M, Simmonian N. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and cerebral ischemia. *J Stroke* 1999; 20: 225-229.
 28. Trimble M, Bell DA, Brien W, Hachinski V, Okeefe B, McLay C, Black J. The antiphospholipid syndrome: Prevalence among patients with stroke and transient ischemic attacks. *Am J Med*, 1990; 88:593-597.
 29. APASS Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *J Neurology* 1993; 43: 2069-2073.
 30. Van Goor MP, Alblas CL, Leebeek FW, Koudstaal PJ, Dippel DW. Do antiphospholipid antibodies increase the long-term risk of thrombotic complications in young patients with a recent TIA or Ischemic Stroke? *J Acta Neurol Scand* 2004; 109: 410- 415.
 31. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, Dagostrino RB, Franzblau C ,et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke* 2004; 35: 736-741.
 32. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 4: 576-584.