

22568

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA  
ANTİKARDİOLİPİN ANTİKORLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aytaç YİĞİT

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ankara, 1992

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Adnan Güvener'e, uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum Nöroloji Anabilim Dalındaki bütün hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, laboratuvar tetkiklerinin yapılmasında ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Uğur Çiftçi'ye, istatistiksel analizleri sağlayan Sayın Kenan Köse'ye ve eşim Uzman Psikolog Feride Önen-Yiğit'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
BÖLÜM I. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Fosfolipidlerin biyokimyası.....	3
2. Antifosfolipid antikoları ve tespiti.....	5
3. Antifosfolipid antikolarının muhtemel etki mekanizmaları.....	9
4. Antifosfolipid antikoları ve antifosfolipid sendromu.....	11
5. Antifosfolipid antikoları ve serebral iskemi.....	15
BÖLÜM III. MATERYAL VE METOD.....	17
BÖLÜM IV. BULGULAR.....	20
BÖLÜM V. TARTIŞMA.....	26
ÖZET.....	29
KAYNAKÇA.....	30

## BÖLÜM I

### GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalık, gelişmiş ülkelerde, kalp hastalığı ve kanserin ardından üçüncü sıradaki ölüm sebebidir. Daha da önemlisi, erişkinde nörolojik hastalıkların en öldürücü ve sakat bırakıcı olanıdır. Serebrovasküler hastalık risk faktörleri arasında ön sıraları hipertansiyon, diabetes mellitus ve bunların yol açtığı ateroskleroz ve kalp hastalığı almaktadır.

Son on yıl, genç yaşta ortaya çıkan ve tekrarlayıcı iskemik serebrovasküler hastalıkla ilişkili bulunan antifosfolipid antikorları (AFA'lar) hakkında bir bilgi patlamasına tanık olmuştur. AFA'lar, lupus antikoagülanı (LA) ve antikardiolipin antikorları (AKA'lar) diye bilinen iki alt-takımı içeren immünoglobülinlerdir. Bu antikorlar, sistemik lupus erythematosus'lu (SLE'li) olan ya da olmayan hastalarda, venöz ya da arteryel tromboz, trombositopeni, ya da mükerrer düşüklerle birarada bulunmaktadır. Arteryel trombozun en sık olarak serebral dolaşımda ortaya çıkması dolayısıyla, konu çok sayıda nöroloğun da dikkatini çekmiş, başlangıçta birkaç hastadan oluşan vaka bildirimlerini geniş sayılabilecek retrospektif ve prospektif çalışmalar izlemiştir.

Bu alışmada, SLE'li olmayan ve iskemik serebrovasküler hastalık geçiren 19 hastada AKA'lar ölçülmüş, AKA bulunan ve bulunmayan hastalar, yaş, cinsiyet, klinik bulgular ve serebrovasküler hastalık risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın amacı, AKA bulunan hastaları bulunmayanlardan ayırt etmekte kullanılabilir ipuçlarını tespit etmektir.



## BÖLÜM II

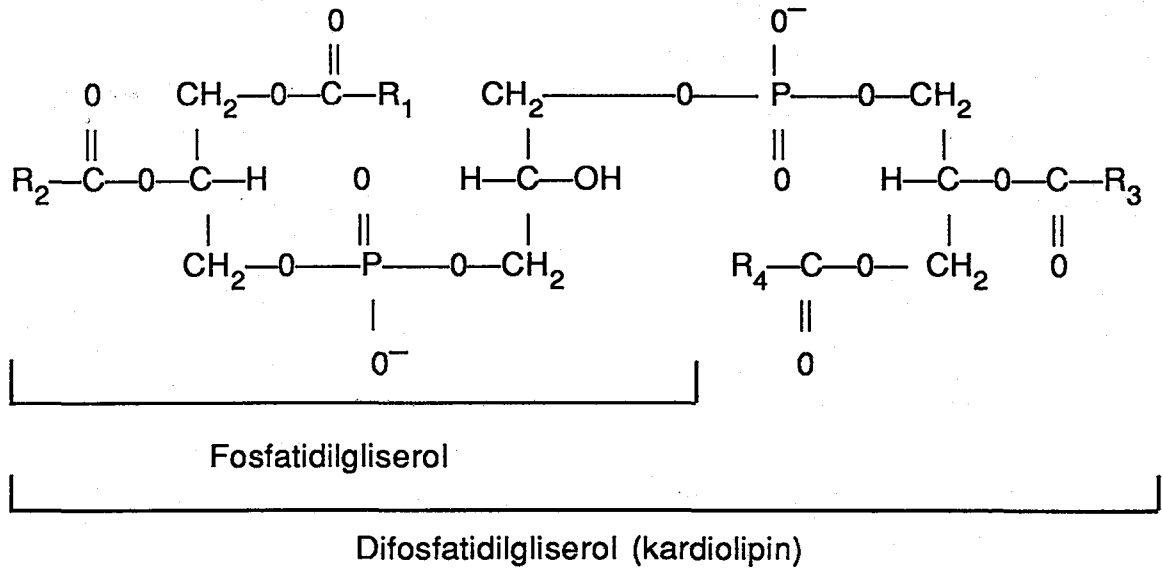
### GENEL BİLGİLER

#### 1. FOSFOLİPİDLERİN BİYOKİMYASI

Fosfolipidler, yağ asitleri ve bir alkole ek olarak, bir de fosforik asid kalıntısı içeren karmaşık lipidlerdir. Sık olarak, azotlu bazlar ve başka ekler de taşırlar (16).

Fosfolipidlerin belkemiğini gliserol oluşturur; C1' ve C2' iki esterlenmiş yağ asidi zincirine, C3' ise bir fosfodiester grubu aracılığıyla bir alkole bağlanmıştır (36).

Kimyasal olarak en basit fosfolipid fosfatidik asiddir ve alkol içermez. Bu molekül daha karmaşık yapıların "fosfatidil" grubunu oluşturur. Fosfatidil grubuna eklenen azotlu baz ya da alkol gruplarına göre, fosfolipidler: fosfatidilkolin (ya da lesitin), fosfatidiletanolamin (ya da kefalin), fosfatidilserin, fosfatidilinozitol, fosfatidilgliserol ve difosfatidilgliserol (ya da kardiolipin) adını alır. Yalnız kardiolipinde, gliserole bağlanmış iki diester fosfat bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiolipinin kimyasal yapısı.

Fosfatidile eklenen polar grubun kimyasal yapısı, fosfolipidin net elektrik yükünü ya da iyonik durumunu belirler. Negatif yüklü bir fosfat grubu ve pozitif yüklü bir amin grubu içeren fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin elektriksel olarak nötral (ya da zwitterionik) iken, fosfatidilserin, fosfatidilgliserol, fosfatidik asid, fosfatidilinozitol ve kardiolipin negatif yüklü (ya da aniyonik) fosfolipidlerdir.

Kardiolipin bütün hayvansal dokuların mitokondri iç membranında bulunmaktadır. İlk olarak sığır kalbi ekstresinden elde edildiği için bu adı almıştır (Yunanca'dan, kardia: kalp) (39).

## 2. ANTİFOSFOLİPID ANTİKORLARI VE TESPİTİ

Antifosfolipid antikorları (AFA'lar), negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan immünoglobülinlerdir (36, 37).

AFA'lar ilk olarak 1906'da Wassermann ve arkadaşları tarafından serolojik sifilis testi VDRL'de tespit edilmiştir (43). Pangborn, 35 yıl sonra, VDRL testindeki aktif antijenin bir fosfolipid olduğunu göstermiş ve sığır kalbinden izole ettiği bu fosfolipide kardiolipin adını vermiştir (39). Conley ve Hartmann, 1952'de, sistemik lupus erythematosus (SLE) teşhis edilmiş olan 2 hastada, o zamana kadar bilinmeyen bir in vitro pıhtılaşma inhibitörü keşfettiler (9). Bu inhibitör daha sonra SLE'li olmayan hastalarda da bulunmasına rağmen, "lupus antikoagülanı" (LA) adını aldı (12). LA, fosfolipide bağımlı bütün in vitro pıhtılaşma testlerinde uzamaya yol açtığı için, AFA olarak ele alınmıştır (40).

1983'te, Harris ve arkadaşları, kardiolipine bağlanan antikorları (AKA'lar) tespit eden bir solid-faz immunoassay geliştirdiler (20). Daha sonra ise bir enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) geliştirilerek standardize edildi (17, 32).

LA testi AFA'ların fonksiyonel bir ölçümüdür, buna karşılık solid-faz immunoassay antikor konsantrasyonunu ve bağlanmasını ölçer (18). Bu iki testle tespit edilen antikorlar arasında izotip uyumsuzlukları ve fosfolipide bağlanma karakteristiklerinde farklar bulunmuştur (7, 15, 35). Bu farkların ortaya çıkmasında, fosfolipid antijenin kimyasal yapısı, elektrik yükü ve makromoleküler konfigürasyonu etkili olmaktadır (18).



Hala önemli görüş ayrılıkları bulunan LA'nın teşhis kriterleri Tablo 1'de verilmiştir (26).

**Tablo 1**  
**LA'NIN LABORATUAR TEŞHİSİ**

1. Fosfolipide bağımlı pıhtılaşma tarama testinde uzama.
2. Karıştırma çalışmalarıyla düzelme olmaması.
3. Fosfolipid spesifitesinin gösterilmesi.

Protrombin zamanı

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ)

Doku tromboplastin inhibisyonu

Trombosit nötralizasyon muamelesi

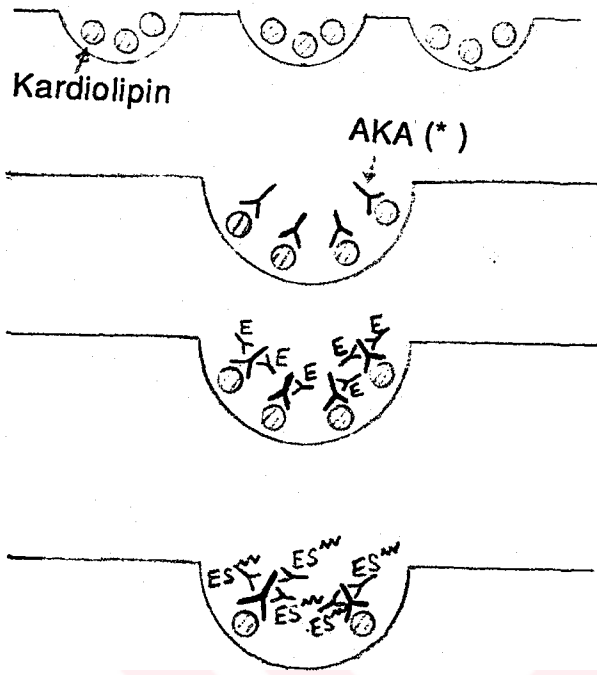
Seyreltilmiş fosfolipid APTZ

Kaolin pıhtılaşma zamanı

Russell engerek zehiri zamanı

Seyreltilmiş Russell engerek zehiri zamanı.

AFA'ların tespitinde en çok kullanılan ve en iyi standardize edilmiş olan ELİSA şu basamaklardan oluşmaktadır (Şekil 2):



1. Basamak: Kardioliipinle kaplanmış (plastik) ELISA pulları.

2. Basamak: Serumdaki AKA'lar pulların üzerindeki kardioliipine bağlanır.

3. Basamak: Enzim işaretli antihuman ( $\lambda^E$ ) antikorlar çukurdaki AKA'lara bağlanır.

4. Basamak: Madde eklenir ( $S^M$ ). Enzim maddeye etki ederek renk reaksiyonu oluşturur. Renk şiddeti bağlanan antikorla orantılıdır.

Şekil 2. ELISA antikardioliipin testinin basamakları.

(\*) AKA, antikardioliipin.

Plastik ELISA pulları, etanol ya da metanolde eritilmiş fosfolipid antijenle kaplanır. Eritici buharlaştıktan ve pullar kuruduktan sonra, fosfatla tamponlanmış tuzlu su içindeki erişkin ya da fetal sığır serumunun %10'luk eriyiği, plastik pula nonspesifik antijen bağlanmasını önlemek amacıyla eklenir. Yaklaşık bir saat sonra, proteinli tamponda seyreltilmiş hasta serumu çukurlara eklenir. Hasta serumunda AFA'lar varsa, yaklaşık 1-3 saatlik kuluçka döneminden sonra puldaki fosfolipidlere bağlanır. Sonra hasta serumu uzaklaştırılır, pullar yıkanır ve enzim-işaretli izotip-spesifik (anti-IgG, anti IgM

ya da anti-IgA) anti-human antikor eriyiği eklenir. Bu, puldaki spesifik izotipdeki AFA'lara bağlanacaktır. Kuluçka dđneminden sonra, anti-human antikor eriyiği uzaklaştırılır, pullar yıkanır ve bir renklendirici madde eklenir. Puldaki anti-human antikorlara bağlanmış olan enzim bu maddeyle etkileşerek bir renk reaksiyonuna yol ağar. Renk şiddeti (absorbans) spektrofotometrik olarak okunur ve enzim-işaretli anti-human antikor miktarıyla orantılıdır. Bu da puldaki AFA miktarıyla orantılıdır (18).

AFA'ların izotipi, tromboz ve dđřúkler için önemli bir habercidir (19). Komplikasyonlara eğilimli hastaları eniyi IgG izotipi tespit eder, fakat bazı hastalarda IgM ve IgA da ortaya çıkmaktadır (37).

### 3. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARININ MUHTEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

Her ne kadar SLE'li hasta popülasyonunda AFA'lar ile tromboz arasında sıkı bir ilişki varsa da, AFA'ların patogenetik anlamı hala kesin değildir (26, 37). Dolaşan AFA'lar son derece heterojendir ve aniyonik fosfolipidlerin çoğunluğuyla ve nadiren de DNA ile çapraz-reaksiyon verirler (15, 35, 37). Bu çapraz-reaktiviteden sorumlu spesifik epitoplara henüz belirlenmemiş olmakla birlikte, fosfolipidlerde ve DNA'da ortak olan fosfodiester bağı üzerinde durulmaktadır (24). Fosfolipid yağ asidi zincirinin boyu da önemli görülmüştür (31). Bu iki hipotez için de en önemli sorun, fosfolipidlerin bütün hücre membranlarında bulunmalarına karşılık, nonimmünojenik, çift-tabakalı bir konfigurasyonda olmalarıdır. Membran fosfolipidleri, "remodeling" sırasında immünojenik bir form alabilir ve patojenik AFA'ların yöneldiği oto-antijen olabilirler (41).

AFA'ların fosfolipidlere bağlanması için bir kofaktör protein gerekmektedir. Bu proteinin, negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan ve pıhtılaşma sürecinin doğal bir inhibitörü olan bir apolipoprotein, beta - 2 - glikoprotein I olduğu gösterilmiştir (14, 37). Bu kofaktörün AFA'lar tarafından inhibisyonu, hiperkoagülabiliteye ve AFA sendromunun klinik belirtilerine yol açabilir.

Trombozun oluşmasında endotel hücreleri ve trombositler üzerine AFA'ların başka etkileri de olabileceği öne sürülmüştür (26). AFA içeren serumda prostasiklin yapımında azalma olduğu bazı çalışmalarda

gösterilebilmiştir. AFA'lar, protein C ve S ve antitrombin III gibi başka doğal antikoagülanların işlevini bozabilir. Yakın zamanda keşfedilmiş olan, negatif yüklü fosfolipidlere karşı yüksek affiniteli plasental antikoagülan proteinlerin lokal antikoagülan etkisinin AFA'lar tarafından kompetitif inhibisyonu, tromboza yol açabilir. AFA'ların sağlam trombositleri aktive etmesi mümkün görünmüyorsa da, trombosit aktivasyonuna yol açabilecek bir başka durum (örneğin ateroskleroz, diabet, hipertansiyon) varsa, AFA'lar trombositlerle ilişkili tromboza katkıda bulunabilir. Kompleman aktivasyonu ile oluşan endotel hücre hasarı da, AFA'larla birarada olan trombozda rol alabilir.



#### 4. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARI VE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Kan pıhtılaşması, trombosit fonksiyonu ve fibrinoliz arasındaki hemostatik dengenin, tromboz oluşumuna yol açacak şekilde bozulduğu durumlara, pretrombotik durumlar denmektedir (11). Pekçok araştırmacı, birçok trombotik olaydan önce böyle bir pretrombotik durumun olduğunu öne sürmüştür (4). AFA'lar, pretrombotik durumların ortaya çıkmasına immün mekanizmalar aracılığıyla katılan etkenler arasında sayılmaktadır (11).

AFA'lar, in vitro pıhtılaşma testlerinde uzamaya yol açarken, paradoksal bir şekilde, in vivo olarak, tromboza yatkınlıkla birarada bulunmaktadır (11, 26, 37, 40). Antifosfolipid (AFA) sendromu olarak tanımlanan bu trombotik bozukluğun teşhis kriterleri, AFA'larla bir arada bulunan venöz ya da arteriyel trombotik olayları, mükerrer düşükleri, ya da trombositopeniyi içermektedir (2, 19).

AFA'lar ve AFA sendromu sık olarak SLE ile birlikte bulunmaktadır, fakat SLE için spesifik değildir. Tek ya da başlıca immünolojik anormalliğin AFA'ların varlığıyla sınırlı olduğu ve American Rheumatism Association'ın SLE teşhis kriterlerini (Tablo 2) tam karşılamayan hastalar, "primer AFA sendromu" olarak tanımlanmıştır (2). Primer AFA sendromunun SLE'nin bir alt-grubu mu, yoksa ayrı bir klinik sendrom mu olduğu kesin değildir.

**Tablo 2**

**American Rheumatism Association'ın SLE Teşhis Kriterleri(\*) (42).**

---

Yüzde eritem
Diskoid lupus
Raynaud fenomeni
Alopesi
Fotosensitivite
Ağız ya da burun ülserleri
Deformite yapmayan artrit
Bol proteinüri (>500 mg/24 saat), hücre kalıpları, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği (+)
Plörit, perikardit, miyokardit (+)
Psikoz, nöbetler (+)
Anemi (kronik hastalığa bağlı), hemolitik anemi, lökopeni (<4000/mm <sup>3</sup> ), lenfopeni (<1500/mm <sup>3</sup> ), trombositopeni (<100000/mm <sup>3</sup> ) (+)

---

(\*) İki pozitif laboratuvar testine (pozitif ANA'ya ek olarak aşağıdakilerden en az biri: 1. pozitif LE hücreleri, 2. anti-dsDNA, 3. anti-Sm, ya da 4. yalancı-pozitif VDRL), yukarıdaki klinik ve laboratuvar bulgularının katılarak dörde tamamlanmasıyla, hastaları SLE olarak sınıflamak için ARA kriterleri karşılanmış olur. (+) işaretli özellikler, birden çoğu bile bulunsa, bir sayılır; örneğin: lökopeni artı trombositopeni = bir kriter.

Konuya ilişkin literatürü gözden geçiren bir makalede (37), 2000 SLE'li hastanın %31'inde LA, %40'ında ise AKA'lar bulunduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, bu antikörlara sahip bütün hastaların yalnız %50-60'ında SLE ya da SLE-benzeri bir bozukluk vardır (33). Öte yandan, SLE'li hastalarda LA ya da AKA'ların bulunması %42'lik bir tromboz ya da trombositopeni riskine yol açarken, AFA'ların bulunmadığı SLE'li hastalarda bu risk yalnız %10-15'tir (36, 37). Buna karşılık, SLE'li olsun ya da olmasın, AFA'lar bulunan bütün hastalarda tromboz sıklığı %31'dir, ki bu oran AFA'lar bulunan SLE'li hastalardaki %42'lik tromboz riskinden düşüktür. Demek oluyor ki, AFA'ların bulunması, SLE'li hastalarda SLE'li olmayanlara göre daha yüksek bir tromboz riskine yol açmaktadır (26, 36, 37).

AFA'larla birarada bulunan en sık trombotik komplikasyon derin ven trombozuyken, en sık arteriyel tıkanma yeri de serebral ve preserebral damarlardır (2). AFA antikörlarıyla birarada bulunan klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.



**Tablo 3**

**AFA'lar ve AFA Sendromu ile Birarada Bulunan Özellikler (26).**

Klinik	Laboratuvar
Arteriyel tromboz	Uzamış APTZ (*)
. serebral	Yalancı-pozitif VDRL
. oküler	Trombositopeni
. periferik	Hemolitik anemi
. miyokardial	Pozitif ANA (+)
. dermal/digital	Düşük C4
. pulmoner	Yüksek kompleman SC5b-9
. mezenterik	fragmanı
Venöz tromboz	
. derin bacak	*APTZ: aktive parsiyel
. hepatik (Budd-Chiari)	tromboplastin zamanı
. retinal	(+) ANA: antinükleer antikor.
. serebral	
. adrenal	
Düşükler	
Livedo reticularis	
Pulmoner hipertansiyon	
Soldaki kalp kapak lezyonları	
. verrüköz endokardit	
(Libman-Sacks endokarditi)	
. Miksomatöz mitral kapak dejenerasyonu	
. intrakardiak trombuslar	
Kore	

## 5. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARI VE SEREBRAL İSKEMİ

AFA'lar ile iskemik serebrovasküler hastalık arasında bir bağ olduğu konusunda artık geniş bir görüş birliği oluşmuştur (1, 2, 6, 26, 27). Öte yandan, amaurosis fugax, retinal arter tıkanması, "akut iskemik ensefalopati", epilepsi nöbetleri, multi-infarkt demans, kore, migren ve transvers miyelit gibi, kesin ya da muhtemel bir vasküler patogenezi olan başka nörolojik bozukluklar da AFA'larla birarada bulunabilmektedir (22). Yayınlanmış bildirilerin retrospektif incelenmesi sonucunda, AFA'larla birlikte olan iskemik serebrovasküler hastalığın klinik özellikleri hakkında geniş bilgiler edinilmiştir.

İlk bildirimlerde SLE'de AFA'lar ile serebrovasküler hastalık arasındaki ilişkiye ağırlık verilmiş olsa da (3, 21, 34), AFA'larla ilişkili serebrovasküler olayların çoğunluğunun SLE'li olmayan hastalarda ortaya çıktığı artık bilinmektedir (1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 38). SLE'li olmayan bu hastalar için "lupus-benzeri" hastalık ya da "primer AFA sendromu"ndan bahsedilmektedir (2).

Bu konudaki en geniş araştırma, Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Grubu tarafından 11 tıp merkezinde gerçekleştirilmiştir ve serebrovasküler hastalıkla birlikte AFA'ları olan 128 hastanın klinik ve laboratuvar verilerini retrospektif olarak gözden geçirmektedir (1). Kadın ve erkek hasta sayısının eşit bulunduğu bu grupta, yaş ortalaması 46 yıldır. Hastaların 97'sinde serebral infarkt, 19'unda geçici iskemik atak (GİA), 12'sinde ise oküler iskemi ortaya çıkmıştır. Hastaların yalnız %16'sında SLE teşhis edilmiştir. Özgeçmişinde sistemik tromboembolik olay, hastaların %14'ünde, mükerrer düşükler ise kadınların %19'unda tespit edilmiştir. İndeks

olaydan önce serebral infarkt öyküsü hastaların %30'unda alınmış, ayrıca, ortalama 16 aylık takip sonunda hastaların %9'unda yeni serebral infarktlar oluşmuştur. Bu hastalar ile genel serebrovasküler hastalık popülasyonu arasındaki dikkat çekici bir farklılık, serebrovasküler hastalık ve ateroskleroz risk faktörlerinin nispi azlığıdır. Buna karşılık, migren tipindeki başağrıların AFA'lar bulunan serebral iskemi hastalarında sık görülmesi, migrenle ilişkili serebral infarkt vakalarında AFA'ların bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. (2) Ekokardiografi yapılan hastaların %22'sinde kalp kapak anormallikleri, anjiyografi yapılanların %49'unda intrakranyal lezyonlar gösterilmiştir.

Başka araştırmacılar AFA'ları kadınlarda hafif derecede daha sık bulurken (6, 27, 30), kadınlarda çarpıcı derecede sıklık bulunan bir çalışmada SLE'li hastaların çokluğu dikkat çekicidir (2).

AFA sendromu olan hastaların klinik özelliklerinin gözden geçirilmesine dayanarak, şu durumlarda AFA taraması yapılması önerilmektedir (26): 1) Hastada iskemik beyin ya da göz hastalığı vardır fakat sebebi belli değildir. 2) Bilinen vasküler hastalık risk faktörleri olsa bile, klinik ya da laboratuvar özelliklerinden biri ya da birkaçı AFA sendromunu telkin etmektedir. 3) Hastada tekrarlayıcı tromboz vardır.

AFA'larla birarada olan iskemik serebrovasküler hastalığın tedavisinde, asetilsalisilik asid, warfarin ya da kortikosteroidler kullanılmış, fakat birinin ötekinden üstün olduğunu gösteren bir kanıt elde edilememiştir (26). Bir kardiyak emboli kaynağı ya da büyük damar tıkaçıcı hastalığı gösterilmedikçe, tedaviye asetilsalisilik asitle başlanması ve varolan başka risk faktörlerini (örneğin sigara içme) değiştirmeye yönelik çaba sarf edilmesi önerilmektedir (26).

## BÖLÜM III

### MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalına 1991 yılının ikinci yarısında iskemik serebrovasküler hastalık teşhisiyle yatırılan ve antikardiolipin antikoru (AKA'lar) ölçülen 19 hasta bu çalışmaya katıldı. İskemik serebrovasküler hastalık teşhisi için, National Institute of Neurologic Disorders and Stroke'un Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflaması III kriterlerine göre, geçici iskemik ataklar (GİA) ve iskemik inme alındı (44). Ani başlayıp 24 saatten kısa bir süre içinde tamamen düzelen ve beyin bilgisayarlı tomografisinde (BBT) taze infarkt ile uyumlu bulgu olmayan fokal nörolojik defisit, GİA olarak tanımlandı. Belirtiler 24 saatten uzun sürmüş ve BBT'de kanama bulgusu tespit edilmemişse, iskemik inme teşhisi kondu.

Bütün hastalar standard bir klinik ve laboratuvar incelemesinden geçirildi: serebrovasküler hastalık risk faktörleri, düşükler ve derin ven trombozu hakkında anamnestik bilgiler; nörolojik ve kardiyak muayene; eritrosit, lökosit ve trombosit sayımları; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); kan kimyası (bu arada açlık kan şekeri ve kolesterol); ASO, CRP, RF, VDRL; antinükleer antikoru, anti-DNA antikoru; IgG, IgM ve IgA; C<sub>3c</sub> ve C<sub>4</sub>

düzeyleri; elektrokardiogram (EKG); BBT ve boyun arterlerinin renkli Doppler ultrasonografisi elde edildi.

Yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılabilir 25 sağlıklı bireyde AKA'lar ölçülerek, kontrol grubu olarak kullanıldı.

Venöz kan örnekleri, iskemik serebral olaydan sonraki ilk bir ay içinde, standard şartlarda alındı. Serumda dolaşan IgG ve IgM AKA'lar ELİSA ile tespit edildi (Sayfa 7). Bir  $\mu\text{g/ml}$ 'lik saflaştırılmış IgG ya da IgM AKA'nın bağlanma aktivitesi, sırasıyla, GPL ya da MPL ünitesi olarak tanımlandı (36). Kontrol grubunu oluşturan bireylerin AKA değerlerinin 3 standard sapma üzeri, normalin üst sınırı olarak kabul edildi. Bu sınır, IgG AKA'lar için 8.6 GPL ünitesine, IgM AKA'lar içinse 7.5 MPL ünitesine tekabül etmekteydi. Normalden yüksek AKA değerleri olan hastalara AKA (+) hastalar, normal AKA değerleri olan hastalara da AKA (-) hastalar dendi.

Verilerin analizi için, AKA (+) grup ile AKA (-) grup, demografik özellikler (yaş ve cinsiyet) ve serebrovasküler hastalık risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içme, oral kontraseptif kullanımı, kalp hastalığı, hiperkolesterolemi) açısından karşılaştırıldı. Sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan ya da diastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksek bulunması, ya da daha önce konmuş hipertansiyon teşhisiyle antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü, hipertansiyon olarak tanımlandı. Açlık kan şekerinin 120 mg/dl'nin üzerinde ölçülmesi diabetes mellitus, açlık kolesterol düzeyinin 250 mg/dl'nin üzerinde bulunması hiperkolesterolemi olarak kabul edildi. EKG'de atrial fibrilasyon, flutter ya da miyokard infarktusu ile uyumlu bulgular, kalp

hastalığı bulguları olarak kaydedildi. Halen ya da hayatının bir döneminde günde 20 sigaradan fazla içme de risk faktörü sayıldı.

İstatistiksel anlamlılık, Student's t test ve Fisher's exact test ile değerlendirildi.



## BÖLÜM IV

### BULGULAR

Tablo 4'te, çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri ve AKA değerleri verilmiştir.

Tablo 4

Hasta Grubunun demografik özellikleri ve AKA değerleri

<u>No.</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cinsiyet</u>	<u>IgG</u>	<u>IgM</u>
1.	66	Erkek	9.2	3.0
2.	63	Kadın	5.8	7.7
3.	51	Kadın	21.0	1.7
4.	29	Erkek	5.8	11.0
5.	56	Kadın	22.5	7.5
6.	57	Erkek	1.0	3.2
7.	51	Kadın	1.0	2.4
8.	82	Kadın	1.5	4.0
9.	78	Kadın	4.0	2.0
10.	70	Erkek	1.0	1.9
11.	72	Kadın	4.6	1.9
12.	57	Erkek	1.8	1.9
13.	82	Kadın	1.0	1.0
14.	40	Kadın	2.4	1.2
15.	61	Erkek	3.1	1.5
16.	70	Erkek	1.0	1.0
17.	59	Erkek	1.0	4.5
18.	57	Kadın	1.0	1.0
19.	77	Kadın	1.0	1.7

Bu 19 hastanın 8'i (%42) erkek, 11'i (%58) kadındı. Yaş ortalaması  $62 \pm 13.9$ , yaş aralığı 29-82 idi. AKA değerlerinin ortalaması, IgG için  $4.72 \pm 6.42$  GPL ünitesi, IgM için  $3.16 \pm 2.74$  MPL ünitesi bulundu.

Tablo 5'te kontrol grubunun demografik özellikleri ve AKA değerleri verilmiştir.

**Tablo 5**

**Kontrol grubunun demografik özellikleri ve AKA değerleri**

<u>No.</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cinsiyet</u>	<u>IgG</u>	<u>IgM</u>
1.	59	Kadın	4.0	3.2
2.	61	Kadın	4.7	1.3
3.	55	Erkek	1.8	1.0
4.	51	Kadın	1.0	1.0
5.	77	Erkek	4.8	1.0
6.	57	Kadın	4.6	4.5
7.	51	Kadın	1.0	1.1
8.	58	Kadın	1.0	1.0
9.	54	Kadın	1.0	3.4
10.	50	Kadın	1.0	1.6
11.	53	Erkek	3.2	1.0
12.	61	Erkek	8.1	1.0
13.	62	Erkek	1.0	1.0
14.	71	Kadın	1.0	1.0
15.	53	Erkek	1.0	3.9
16.	62	Erkek	1.0	1.0
17.	72	Erkek	4.3	2.8
18.	59	Erkek	5.6	6.7
19.	50	Erkek	2.4	6.0
20.	53	Kadın	4.3	4.9
21.	58	Erkek	1.0	2.2
22.	53	Erkek	1.0	1.0
23.	56	Kadın	1.0	1.0
24.	59	Erkek	2.8	2.4
25.	55	Kadın	4.0	3.4



Bu 25 sağlıklı bireyin 13'ü (%52) erkek, 12'si (%48) kadındı. Yaş ortalaması  $58\pm 6.9$ , yaş aralığı 50-77 idi. AKA değerlerinin ortalaması, IgG için  $2.66\pm 1.98$  GPL ünitesi, IgM için  $2.33\pm 1.73$  MPL ünitesi idi.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında, yaş, cinsiyet ve AKA değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Hastalardan 5'i (%26), AKA (+), yani AKA değerleri normalden yüksek bulunarak, AKA (-) 14 hastadan (%74) ayrıldı. Kontrol grubunda ise hiçbir birey AKA (+) bulunmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fisher's exact test,  $p<0.05$ ).

Tablo 6'da AKA (+) hastaların klinik ve radyolojik özellikleri, Tablo 7'de de AKA (+) ve AKA (-) hastaların demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo 6**

**AKA (+) hastaların klinik ve radyolojik özellikleri**

Hasta No.	1.	2.	3.	4.	5.
Yaş (yıl)	66	63	51	29	56
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın
Nörolojik bulgular	Sağ HP (x) (GIA)	Disfazi	Afazi, sağ HP (x)	Bihemisferik	Sol HP(x)
Sistemik damar bulguları	Derin ven trombozu	-	-	Livedo reticularis	-
BBT	Normal	İnfarkt	Atrofi	Atrofi, infarkt	İnfarkt
Renkli Doppler USG	Normal	Sağ ve solda aterom	Sağ ve solda aterom	Normal	Sağ ve solda aterom

(x) Hemiparezi

**Tablo 7**

**AKA (+) ve AKA (-) hastalarda demografik özellikler ve risk faktörleri**

	AKA (+) (n=5)	AKA (-) (n=14)
<b>Demografik özellikler</b>		
Yaş (yıl; ortalama±SD)	53±14.6	64.8±13
Cinsiyet (erkek/kadın)	2/3	6/8
<b>Risk faktörleri</b>		
Hipertansiyon	4	9
Diabetes mellitus	1	7
Sigara içme	1	3
Hiperkolesterolemi	2	3
Kalp hastalığı	1	2

Demografik özellikler: İki (%40) erkek ve 3'ü (%60) kadın olan 5 AKA (+) hastanın yaş ortalaması 53±14.6, yaş aralığı 29-66 idi. AKA (-) hastalarla karşılaştırıldığında, cinsiyet açısından bir fark bulunmazken, AKA (+) hastaların yaş ortalaması AKA (-) hastaların yaş ortalamasından küçük bulundu, fakat bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmiyordu.

Klinik nörolojik bulgular: AKA (+) hastaların 1'inde (%20) GİA ve 4'ünde (%80) iskemik inme varken, AKA (-) hastaların 2'sinde (%14) GİA ve 12'sinde (%86) iskemik inme vardı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Serebrovasküler hastalık risk faktörleri: AKA (+) olan 5 hastanın yalnız birinde (%20) AKA'lar dışında bir risk faktörü yok iken, öteki 4'ünde (%80) en az bir risk faktörü vardı: hipertansiyon 4'ünde (%80), diabetes mellitus 1'inde (%20), sigara içme 1'inde (%20), hiperkolesterolemi 2'sinde (%40), kalp hastalığı 1'inde (%20). AKA (-) hastaların ise 2'sinde (%14) risk faktörü yok iken, hipertansiyon 9'unda (%64), diabetes mellitus 7'sinde (%50), sigara içme 3'ünde (%21), hiperkolesterolemi 3'ünde (%21), kalp hastalığı 2'sinde (%14) vardı. İki grup arasında risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Başka trombotik olaylar. AKA (+) hastaların birinde livedo reticularis, birinde de derin ven trombozu vardı. Livedo reticularis'i olan hasta, başka herhangi bir serebrovasküler hastalık risk faktörü olmayan ve en genç hastaydı. AKA (-) hastaların hiçbirinde serebral iskemi dışında başka trombotik olay yoktu.

Laboratuvar bulguları: AKA (+) hastaların 2'sinde (%40) IgG, 2'sinde (%40) IgM, 1'inde de (%20) IgG ve IgM izotipleri vardı. Bütün hastalarda VDRL, antinükleer antikorlar, anti-DNA antikorları negatif, trombosit sayısı normaldi. ESH, serum immünoglobülinleri ve kompleman düzeyleri de, AKA (+) ve AKA (-) gruplar arasında farklı değildi.

Radyolojik bulgular: BBT, GlA geçiren tek hastada (%20) normal iken, iskemik inme teşhis edilen öteki 4 hastanın 1'inde (%20) serebral atrofi, 2'sinde (%40) serebral infarkt, 1'inde ise (%20) serebral atrofi ve infarkt gösterdi. Buna karşılık, AKA (-) hastaların 3'ünde (%21) normal BBT, 1'inde (%7) serebral atrofi, 8'inde (%57) serebral infarkt, 2'sinde ise (%14) serebral atrofi ve infarkt bulundu. Boyun arterlerinin renkli Doppler ultrasonografisinde

ise, AKA (+) gruptaki 2 hastada (%40) normal bulgular, 3 hastada da (%60) sağ ve sol karotis arterlerde aterom plakları görüldü. AKA (-) grupta ise 4 hastada (%28) normal bulgular, 10 hastada da sağ ve/ya da sol karotis arterlerde aterom plakları gösterildi. AKA (+) ve AKA (-) gruplar arasında radyolojik bulgular açısından anlamlı fark bulunmadı.



## **BÖLÜM V**

### **TARTIŞMA**

AFA'lar, iskemik serebrovasküler hastalık da içinde olmak üzere trombotik olay geçirme riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (11, 19, 26, 36). Bu çalışmada, iskemik serebrovasküler hastalıkla birlikte AKA'ları olan 5 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmektedir. Elde ettiğimiz veriler, bu hastaları, serebrovasküler hastalığı olan başka hastalardan ayırt edebilecek bazı özellikleri olduğu yönündedir.

Hastalarımızın yaş ortalamasının karşılaştırma grubunun yaş ortalamasından küçük olması, AFA'ların sıklıkla "daha genç" hastalarda tespit edildiği şeklindeki izlenimi doğrular görünmektedir (1, 5, 13, 25, 38); fakat bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olması, AFA'ların "daha yaşlı" hastalarda da bulunabileceğini göstermektedir.

Daha önceki birçok çalışma, SLE'li olan ve olmayan hastalarda, AFA'ların tromboz riskini artırdığını telkin etmiştir (2, 19, 36). Hastalarımızda, biri dışında, bilinen serebrovasküler hastalık risk faktörlerinin eksik olmaması, AFA'ların trombotik komplikasyonlardaki muhtemel rolünü gölgelemektedir. Bununla birlikte, başka hiçbir risk faktörü bulunmayan ve en genç hastamızda,

serebral iskemiye ek olarak livedo reticularis de bulunması, Sneddon sendromu olarak adlandırılan bu klinik tablonun bir "primer AFA sendromu" olabileceğine dikkat çeken bildirimleri destekler niteliktedir (29). Bir başka hastamızdaki derin ven trombozu da göz önüne alınırsa, AFA'ların bir sistemik pretrombotik durumun göstergesi olabileceği düşünülmelidir (11).

Birçok çalışmada, AFA'lar ve AFA sendromu kadınlarda ve erkeklerde eşit ya da kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak bildirilmiştir (1, 6, 27, 30). Hastalarımızda cinsiyet farkı belirgin olmadığı gibi, serebral damarların dışında da tromboz bulguları (livedo reticularis ve derin ven trombozu) olan 2 hastanın da erkek olması, hasta sayısının azlığına ya da hasta seçiminde ortaya çıkabilen hatalara bağlı olabilir.

AKA (+) hastalarda IgG izotipi, IgM izotipine göre daha sık olarak bildirilmektedir (37). Hastalarımızda IgG ve IgM izotipleri eşit oranda bulunmuştur. Hasta sayısı ve seçiminden kaynaklanabilecek hatalar, bu sonucu da etkilemiş olabilir.

Hastalarımızda literatür verilerinden farklı bulunan bir başka yön de, antinükleer antikorlar, anti-DNA antikorları ve VDRL gibi immünolojik laboratuvar bulgularının negatif olmasıdır. Bu sonucun, otoimmün ya da başka immünolojik bozuklukları olan hastaların, nörolojiden ziyade immünoloji, romatoloji gibi bölümlerde yatırılarak incelenmesiyle açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, AFA'ların patogenetik anlamı hala yoğun tartışmaların konusu olmakla birlikte, bu antikorlar trombotik olaylarla sık olarak bir arada

bulunmaktadır. AFA'lar, öteki serebrovasküler hastalık risk faktörleri olan hastalarda da bulunabilir, fakat bu risk faktörleri olmayan, buna karşılık başka sistemik trombotik olaylar da geçiren hastalarda, bir sistemik pretrombotik durumun göstergesi olabilirler. Dolayısıyla bu tür hastalarda hematolojik açıdan ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. AFA'ların vasküler trombozun patogenezindeki rolünün aydınlatılması, bir yandan bazı serebrovasküler hastalıkların oluşma mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştırabilecek, öte yandan da trombotik durumların tedavisinde yeni olanaklar sağlayabilecektir.



## ÖZET

Antikardiolipin antikorları (AKA'lar), artmış tromboz riskiyle birarada bulunduğu bilinen bir antifosfolipid antikorları (AFA'lar) grubudur. Sistemik lupus erythematosus (SLE) olan ya da olmayan hastalarda, arteryel ya da venöz trombozlar, trombositopeni ya da mükerrer düşüklerle karakterize olan bir sendrom, "antifosfolipid sendromu" adıyla ayırt edilmiştir. AFA'larla birarada bulunan arteryel tromboz en sık serebral ve preserebral arterleri tutmaktadır. Bu çalışmada, AKA'ların ölçüldüğü 19 SLE'li olmayan serebral iskemi hastasının 5'inde AKA'lar bulunmuştur. İki erkek, üç kadın olan bu 5 hastanın yaş ortalaması 53'tür. Serebrovasküler hastalık risk faktörleri 4 hastada bulunmuş, AKA'lardan başka hiçbir risk faktörü olmayan, buna karşılık iskemik serebrovasküler hastalığa eşlik eden livedo reticularis'i (Sneddon sendromu) olan hasta "primer antifosfolipid sendromu" olarak tanımlanmıştır. Bir başka hastada da derin ven trombozu olması, AKA'ların bir sistemik pretrombotik durumun göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.



## **KAYNAKÇA**

1. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN STROKE STUDY GROUP. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1268-1273.
2. ASHERSON RA, KHAMASHTA MA, GIL AG, et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 391-399.
3. BAGULEY E, ASHERSON RA, HUGHES GRV. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and cerebrovascular accidents in SLE. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 702.
4. BAUER KA, ROSENBERG RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: Insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood* 1987; 70: 343-350.
5. BREY RL, HART RG, SHERMAN DG, TEGELER CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-1196.

6. BRILEY DP, COULL BM, GOODNIGHT SH. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25: 221-227.
7. CHAMLEY LW, PATTISON NS, MCKAY EJ. Separation of lupus anticoagulant from anticardiolipin antibodies by ion-exchange and gel filtration chromatography. *Haemostasis* 1991; 21:25-29.
8. CHANCELLOR AM, CULL RE, KILPATRICK DC, WARLOW CP. Neurological disease associated with anticardiolipin antibodies in patients without systemic lupus erythematosus: clinical and immunological features. *J Neurol* 1991; 238: 401-407.
9. CONLEY CL, HARTMANN RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-622.
10. COULL BM, BOURDETTE DN, GOODNIGHT SH, et al. Multiple cerebral infarctions and dementia associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1107-1112.
11. COULL BM, GOODNIGHT SH. Antiphospholipid antibodies, prethrombotic states, and stroke. *Stroke* 1990; 21: 1370-1374.
12. FEINSTEIN DI, RAPAPORT SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemostasis Thromb* 1972; 1: 75-95.
13. FISHER M, MCGEHEE W. Cerebral infarct, TIA, and lupus inhibitor. *Neurology* 1986; 36: 1234-1237.

14. GHARAVI AE. Antiphospholipid cofactor. *Stroke* 1992; 23 (suppl I): 1.7-1.10.
15. GHARAVI AE, HARRIS EN, ASHERSON RA, HUGHES GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1-6.
16. Harper's Biochemistry (1988). Edited by RK MURRAY, DK GRANNER, PA MAYES, VW RODWELL. pp.134,220; Appleton and Lange, California .
17. HARRIS EN. The second international anticardiolipin standardization workshop/the Kingston antiphospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 476-484.
18. HARRIS EN. Serological detection of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (suppl I): 1.3-1.6.
19. HARRIS EN, CHAN JKH, ASHERSON RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: Predictive value of anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153-2156.
20. HARRIS EN, GHARAVI AE, BOEY ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1214.
21. HART RG, MILLER VT, COULL BM, BRIL V. Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants- Preliminary report. *Stroke* 1984; 15: 114-118.

22. HESS DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (suppl 1): I.23-I.28.
23. KUSHNER MJ. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990; 21: 295-298.
24. LAFER EM, RAUCH J, ANDRZEJEWSKI C Jr, et al. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153: 897-909.
25. LANDI G, CALLONI MV, SABBADINI MG, et al. Recurrent ischemic attacks in two young adults with lupus anticoagulant. *Stroke* 1983; 14: 377-379.
26. LEVINE SR, BREY RL. Antiphospholipid antibodies and ischemic cerebrovascular disease. *Seminars in Neurology* 1991; 21: 25-29.
27. LEVINE SR, DEEGAN MJ, FUTRELL N, WELCH KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181-1189.
28. LEVINE SR, KIM S, DEEGAN MJ, WELCH KMA. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1101-1106.
29. LEVINE SR, LANGER SL, ALBERS JW, WELCH KMA. Sneddon's syndrome? An antiphospholipid antibody syndrome. *Neurology* 1988; 38: 798-800.
30. LEVINE SR, WELCH KMA. Cerebrovascular ischemia associated with lupus anticoagulant. *Stroke* 1987; 18: 257-263.

31. LEVY RA, GHARAVI AE, SAMMARITANO LR, et al. Fatty acid chain is a critical epitope for antiphospholipid antibody. *J Clin Immunol* 1990; 10: 141-145.
32. LOIZOU S, MCCREA JD, RUDGE AC, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardisation and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-745.
33. LOVE PE, SANTORO SA. Antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
34. MCHUGH NJ, MAYMO J, SKINNER RP, et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebral and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 110-115.
35. MCNEIL HP, CHESTERMAN CN, KRILIS SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics. *Br J Haematol* 1989; 73: 506-513.
36. MCNEIL HP, CHESTERMAN CN, KRILIS SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. In: *Advances in Immunology* 1991; 49: 193-280.
37. MCNEIL HP, KRILIS SA, CHESTERMAN CN. New insights into the immunology of antiphospholipid antibodies. In: *Hematology Reviews* 1991; 5.1: 49-57.

38. NENCINI P, BARUFFI MC, ABBATE R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-193.
39. PANGBORN MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484-486.
40. PENGO V, THIAGARAJAN P, SHAPIRO SS, HEINE MJ. Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987; 70: 69-76.
41. RAUCH J, JANOFF AS. Phospholipid in the hexagonal II phase is immunogenic: Evidence for immunorecognition of nonbilayer lipid phases in-vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4112-4114.
42. SHANNON KM, GOETZ CG. Connective tissue diseases and the nervous system. In: *Neurology and General Medicine*. Edited by MJ Aminoff. pp. 389-411. Churchill Livingstone Inc 1989, New York.
43. WASSERMANN A, NEISSER A, BRUCK C. Eine serodiagnostische Relation bei Syphilis. *Deutsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745-746.
44. WISHNANT JP, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.