

STROKTA ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLARI

Nebahat TAŞDEMİR, Temel TOMBUL, Uzay ATEŞ, Mehmet GÜLERSÖNMEZ,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bazı otoimmün, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği bilinen antikardiyolipin antikorların (ACA) strok etyopatogenezi de önemli rol oynadığı kaydedilmiştir. ACA'lar serebral damarlarda nonvaskülitik trombotik bir lezyona yol açarak iskemik stroka neden olur.

Bu çalışmada yaşları 25-85 arasında (Ort. ve SD: 58,42±14,02) olan, 24'ü erkek 19'u kadın, 43 strok olgusu incelemeye alındı. Hastaların 34'ü iskemik, 9'u hemorajik stroktu. ACA'lar RIA yöntemiyle çalışıldı. Olguların 8'inde ACA yüksekliği saptandı. Bunların 4'ü IgG, 4'ü IgM grubu antikorlardı. ACA'yu yüksek olan grupta yaş ortalaması normal olanlara göre anlamlı olarak küçük bulundu (Ort. ve SD: 57,25±11,59), (t=12,41, P<0,001). Erkek olgularda yüksekliğin daha fazla olduğu saptandı. 8 olgunun 3'ünde rekürrens olması, kardiyovasküler risk faktörlere sıkça rastlanması dikkati çekti.

ACA yüksekliğinin insidans, yaş, cins, risk faktörleri, rekürrens ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi literatürle karşılaştırılarak değerlendirildi. Rutin tetkiklerle etyolojisi saptanamayan, özellikle genç yaşta iskemik strok vakalarında tanı ve takibe yönelik önemi vurgulandı. Serebral ve periferik vasküler tromboembolilerdeki rekürrens ilişkisi yol göstericiliği tartışıldı.

Anahtar Kelimeler : Antikardiyolipin antikorları, Strok

ANTYCARDIOLYPYN ANTYBODIES ON STROKE

It has been recorded that the anticardiolipin antibodies which known that rise in some autoimmune, infectious and cardiovascular diseases take role on stroke ethiopathogenesis. The ACA's cause to ischemic stroke investigating a nonvasculitic thrombotic lesion in cerebral veins and arteries.

In this study 43 stroke cases have been taken for investigation, containing 24 males and 19 females who are 25-85 years old (Ave. and SD:58,42±14,02) 34 of patients were ischemic and 9 of them were hemorrhagic stroke. ACA highness has been determined on 8 of the total cases, 4 of them were IgG and 4 of them IgM group antibodies. The average age has been found significantly small. In the group who have high ACA, in comparison with the group who have normal ACA (Ave. and SD:57,25±11,59), (t=12,41;P<0,001). It has been determined that, the rising was higher in male cases than the female. It has been noted occurrence of recurrence on 3 of 8 cases and encountering of cardiovascular risk factors in the half of patients. The incidence, age, sex, and risk factors of ACA highness, and their relationship with recurrence and laboratory symptoms have been evaluated in comparison with the literature.

It has been emphasized it importance inclined to diagnose and follow up the ischemic stroke cases whose etiology can not be determined through routine check up, especially in the prime of their life. Its guideness has been discussed with regard to recurrence in cerebral and peripheric vascular thromboembolies.

Key words: Anticardiolipin Antibodies, Stroke

GİRİŞ

Antikardiyolipin antikorlar (ACA), lupus antikoagulanları ile birlikte antifosfolipid antikorların (aPLab) bir alt grubudur. Negatif yüklü veya nötral fosfolipidlere bağlanırlar. Serumda dolaşan ve IgG, IgM, IgA alt grupları içeren poliklonal immunglobulinlerdir (1,2,3,4,5,6,).

Çeşitli organlarda tekrarlayabilen arteriyel ve venöz trombozların etyolojisinde rol oynarlar (7). Özellikle sistemik lupus eritematosus'da (SLE) ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda yükseldikleri bildirilmiştir. Strok, geçici iskemik atak (GYA) ve diğer nörolojik hastalıklarda yükseldiklerini bildiren yayınlar vardır. (1,2,3,4,5,6,). ACA yüksekliğinin bulunabildiği sistemik ve nörolojik hastalıklar Tablo I ve Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I: ACA ile İlişkili Sistemik hastalıklar

Tekrarlayan tromboemboliler (arteriyel veya venöz) (7)
Koroner kalp hastalıkları (9,10)
İdiopatik trombositopenik purpura
Degas sendromu (malign atrofik papulozis)
Sjögren sendromu
Behçet hastalığı
Waldenström makroglobülinemisi
Lyme hastalığı
Romatoid, osteoartrit, psöriatik artrit
Dermatomiyoit, polimiyoit
Sneddon sendromu (Livedo retikularis ve strok) (11)
AIDS
Timoma
Livedo retikularis.
Spontan abortus.

Tablo II: ACA İle İlişkili Nörolojik hastalıklar (2,3,4,6)

Serebral İnfarkt
Geçici iskemik atak
Monokuler görme bozukluğu (amorozis fugax)
Vasküler Demans
Epileptik nöbetler (nadiren)
Serebral venöz tromboz
Transvers miyelit, multipl skleroz

Ayrıca çeşitli enfeksiyonlarda da ACA titresinin yükseldiğini bildiren yayınlar vardır. Bunlar Epstein-Barr, viral hepatit, kızıl, kızamık, su çiçeği, viral pnömoniler ve mikoplazma enfeksiyonlarıdır (12).

ACA yüksekliği olan hastalarda SLE, sistemik vaskülit veya inflamatuvar durum olmaksızın, multipl serebral infarktlar görülebilmektedir (7,8). Multipl serebral infarkt ve demansı olan, dolaşımında yüksek titrede ACA saptanan ve başka bir otoimmün hastalığı bulunmayan olgular yayınlanmıştır (6).

Vasküler ve nonvasküler nörolojik hastalıklarla ilgili çalışmalarda vasküler olanların oranının daha fazla olduğu (%70) bildirilmiştir (6,7).

Patogeneizde immün sistemin devrede olduğu protrombotik bir durumun rol oynadığı düşünülmektedir (3,8). Antifosfolipid antikorların hedef yapıları olarak endotel hücre aktivatörü olan prostasiklin (PGI), antitrombin III, protein C ve S, plasental antikoagulan proteini (PAP), prekallikrein ve trombositler gösterilmektedir. ACA'lara bağlı potansiyel mekanizmalar bu yapıların inhibisyonu ile olmaktadır (5).

Histopatolojik olarak trombosit fibrin plakları tarafından oluşturulan mikrovasküler oklüzyon gösterilmiştir. Sınırlı sayıda patolojik çalışmalarda büyük ve küçük serebral damarlarda noninflamatuvar trombotik lezyonların varlığı bildirilmektedir (6,7).

ACA, ELYSA (enzyme linked immunosorbent assays) ve RIA (radioimmünassay) yöntemleri ile test edilir. Doğruluk oranı ELYSA'da daha yüksektir. Benzer antikorlarla yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (2,3,4,5,6,).

Biz de çalışmamızda strokta antikardiolipin antikorlarını araştırarak, tanı ve rekürrens yönünden değerini, yaş ve risk faktörleri ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 1994 - Mayıs 1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine yatırılan 19'u kadın, 24'ü erkek, 43 strok olgusu çalışmaya alındı. Yaş aralığı 25 - 85 olup, ortalama ve standart sapması $58,42 \pm 14,02$ bulundu.

Hastalar, başlangıç semptomundan sonra ilk 72 saat içinde başvurmuştu. Tanı, klinik nörolojik bulgular ve bilgisayarlı beyin tomografisi ile konuldu. Olguların çoğunu iskemik serebrovasküler olaylar oluşturuyordu. Risk faktörleri yönünden hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, sigara, rekürrens, hiperkolesterolemi ve periferik tromboemboli değerlendirildi. Rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Başlıca kan sayımı, sedimantasyon hızı, serum lipid ve kolesterol düzeyleri, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ölçüldü. Kardiyovasküler sistem yönünden, tele, ekokardiyografi, EKG ve karotis doppler incelemeleri yapıldı.

Tüm hastalarda antikardiolipin antikorlar, RIA yöntemi ile çalışıldı. IgM için 20 U/ml ve IgG için 15 U/ml 'nin üzerindeki değerler patolojik kabul edildi. Ölçümlerin bir kısmında, istatistiki değerlendirmede student-t testi uygulandı.

SONUÇLAR

ACA (+) olan olgular, yaş, cins, risk faktörleri, rekürrens ve laboratuvar bulguları yönünden analiz edildi. Bu parametreler ACA yüksekliği olmayan olgularla karşılaştırıldı. Stroklu 43 hastanın 34'ünde infarkt, 9' unda hemoraji mevcuttu.

ACA titresini yüksekliği 43 olgunun 8'inde saptandı (%18,6). Antikorların 4'ü Ig G, 4'ü IgM alt grubundandı. Bunlar infarktli hastaların %20'sini oluşturuyordu. Yaş ortalama ve standart sapması $57,25 \pm 11,59$ bulundu. ACA (-) olan olgularda $58,73 \pm 7,7$ olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. ($t=12,41; p<0,001$). Buna göre ACA titresini yüksek olan stroklu hastaların, normal olanlara göre daha genç oldukları söylenebilir. Olguların 19'u kadın 24'ü erkekti. ACA yüksekliği saptananların ise 1'i kadın, 7'si erkekti.

Nörolojik muayenede değişik düzeylerde kognitif fonksiyon ve/veya bilinç bozukluğu, motor ve duysal defisitler ve patolojik reflexler saptandı.

ACA yüksekliği gösteren 3 olguda rekürrens vardı (%37,5). Bunlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin olmaması dikkati çekti. Bu üç vakada IgM yüksekliği vardı. Risk faktörleri yönünden incelendiğinde, 3'ünde hipertansiyon, 4'ünde

kardiyak sorunlar, 1'inde hiperkolesterolemi, 1'inde polisitemi saptandı. 3 olguda rekurrens, 1'inde periferik arter embolisi (sağ femoral arter) gelişmişti. Bu risk faktörleri ACA normal olan 35 olgu ile karşılaştırıldı. (Tablo III.).

Tablo III: ACA Yüksekliği Olanlarda Rekurrens Ve Risk Faktörlerinin Dağılımı :

ACA	HT n %	Diabet n %	Kalp Hast n %	Rekurrens n %	Kolesterol n %	Periferik Emboli n %
Yüksek	3 37,5	1 12,5	4 50	3 37,5	1 12,5	1 12,5
Normal	10 28	4 11	13 17	7 20	3 8,5	2 5,7

Stroka eşlik eden kalp hastalığının tanısına yönelik incelemeler sonucu ACA (+) olan grupta %50 oranında patolojik saptandı (Tablo IV).

Tablo IV : ACA (+) Strok Olgularında Kalp Hastalığı :

Kalp Hastalığı	n	%
Aterosklerotik Hast.	2	25
Valvuler Hast	1	12,5
Disritmi	1	12,5
Normal	4	50

TARTIŞMA

Strok populasyonunda ACA yüksekliği insidansı hakkında literatürde değişik sonuçlar (%15-38) bulunmaktadır (3,12,13). Muir ve ark (1994) kontrol grubu ile karşılaştırılmalı yaptıkları geniş serili araştırmada, insidansın yüksek olduğunu, ancak ACA titre değerleri ortalamalarının hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir fark taşımadığını kaydettiler. Dolayısı ile bu parametrenin strok için "genç hastalarda bağımsız bir risk faktörü" olduğu hipotezine katılmadıklarını bildirdiler. Ancak stroklu olguların %38'inde göreceli de olsa yükselme görüldüğüne dikkati çektiler (12). APASS'da (Strokta Antifosfolipit Antikorları çalışması) 60 yaş üzerindeki olgularda insidans %27 olarak bildirilmiştir(16). ACA yüksekliği ile strok arasında bağlantı olduğuna dair yayınlar giderek artmaktadır (1,4,5,6,8,13,14.). Muir ve ark, IgG grubu ACA'larda kontrol grubuna göre artış saptarken, IgM ve IgA' da hafif bir azalma bildirdiler (12). Biz tüm olgularımızın %18'inde, infarklı olanların ise

%20'sinde yükseklik bulduk. Bunların 4'ü IgM grubu antikorlardı.

Keith ve ark'nun (1994) çalışmasında ACA(+)'liği olan nonselektif stroklu hastaların %11'inin primer intraserebral hemoraji olduğu bildirilmiştir (12) Bizim serimizdeki bu grup hastaların biri hemorajikti(%12,5).

Özellikle genç hastalarda IgG grubu ACA'nın daha sıklıkla yüksek olduğu kaydedilmiştir(3,12,15).

Miyokard infarktusu geçirenlerin genç olanlarında ACA yüksekliği daha fazla bulunmuştur(5). Bir çalışmada strokta ACA insidansı 50 yaşın altındaki hastalarda %46, 50 yaş üzerinde ise %20 olarak kaydedilmiştir (8). Bizim olgularımızda yaş ortalamasının düşük olması literatürle uyumlu idi. 50 yaşın altında, ACA yüksekliğinde kadın-erkek oranının eşit olduğu, 50 yaşın üzerinde erkeklerde daha fazla görüldüğü yayımlanmıştır (7). Bizim 8 olgumuzun 7'si erkekti (%87,5).

ACA yüksekliği ile giden 8 vakamızdan 3'ünde rekurrens saptadık, Bunlarda ayrıca geçici istemik atak öyküsü de vardı (%37,5), Saptanabilen başka bir risk faktörünün olmaması dikkat çekiciydi. ACA(+) olan olgularda rekurrens oranı olmayanlara göre göreceli olarak daha fazlaydı. Rekurrens ile ilgili yorumlarda ACA yüksekliğinin rekurrens için bir yol gösterici olduğu bildirilmektedir. Levine ve ark 1,18 yıl içerisinde strokta %18,7, GIA'da %15,8 (toplam %35) rekurrens bildirdiler. çalışmaya kabul edildikleri stroktan önceki dönemde ise bu oran %25'di (14). Diğer yazarların sonuçları da bu doğrultudadır (2,7,8). Rekurrens gösterenlerde IgM grubu ACA ların yükseldiğine ilişkin bir yayına rastlamadık.

Diğer iskemik risk faktörleri yönünden yapılan değerlendirmede sigara kullanımı %50, dislipidemi %19-33, hipertansiyon %23-26, diabetes %6-10, olarak bildirilmiştir (2,8). Bizim serimizde hipertansiyon daha fazla görüldü. Diğer risk faktörlerinin oranı ise literatürdeki değerlere yakındır. Risk faktörlerinin ACA(+) olgularda daha yüksek oranda rastlanması kayda değer bulundu. Valvuler kalp hastalığı ile ACA'ların birlikte bulunduğu olgular bildirilmiştir. Bunlarda profilaktik antikoagulan tedavi faydalıdır(13,18). İskemik kalp hastalığı ile birlikte olduğundan da söz edilmektedir(4,9,19). Bizim bir hastamızda mitral kapak hastalığı, 4'ünde iskemik

kalp hastalığı mevcuttu.

ACA'ların geçici iskemik atak ve strokta tromboz riskiyle ilişkili olduğu söylenir. Periferik arter ve ven trombozları görülebilir. Literatürde % 46' ya varan oranlarda bildirilmektedir (1,8,13,14). Ayrıca warfarin kesilmesi ile oluşan tekrarlayıcı tromboembolilerin tanısı ve önlenmesinde de yol göstericidir(7). Bizim bir olgumuzda femoral arter embolisi vardı. Bu nedenle ACA yüksekliği ile giden strok vakalarında rekürrens varsa veya periferik emboli de eşlik ediyorsa antikoagulan tedavi tavsiye edilmektedir (8,17).

Pıhtılaşma sistemi üzerinde ACA'ların değişiklik yaptığı ve APTT'yi % 50-70 sıklıkla uzattığı bildirilmiştir (1,2,6). Michael ve ark.'nın prospektif çalışmasında ancak % 7 hastada uzama tespit edilmiştir(4). Bizim iki vakamızda (% 25) bu bulguyu saptadık.

Levine ve ark.'nın çalışmasında sedimantasyon yüksekliği %46-52, trombositopeni % 20-31 olguda bildirilmiştir. Bizim olgularımızda ESR yüksekliği % 50 (n : 2) ve trombositopeni %12,5 (n:1) olguda bulundu.

ACA yüksekliğinin eşlik ettiği stroklu olgularda tedavide antikoagulan, antiagregan, kortizon, immunsupresör ve intravenöz immunglobulin verilmesi tavsiye edilmektedir (1,3,7,14,17).

Sonuç olarak stroklu hastalarda tanısı ve tedavi açısından antikardiolipin antikor titre tayininin faydalı olacağı kanaatindeyiz. Özellikle genç olgularda ve rutin tetkiklerinde etyolojik faktör saptanamayanlarda bunun önemi daha belirgindir. ACA, rekürrens açısından önemli bir kriter olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Levine R, Kim S, Deegan MJ, Welch KMA. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1101-1106
- 2-Levine RS, Deegan J, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular. and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-1189

- 3-Coul BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies and coagulations disorders in ischemic stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM ed. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management* (second edition). New York: Churchill Livingstone, 1992, pp:859-873
- 4-Kushner M. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990; 21: 295-298
- 5-Chakravarty KK, AL-Hyllavi AH, Byron AM, Durkyn CJ. Anticardiolipin antibody associated ischemic strokes in elderly patients without systemic lupus erthematozus. *Age and Ageing*. 1990;19:114-118
- 6- Coull MB, Bourdette DN, Goodnight Jr SH, Briley DP, Hart R. Multiple cerebral infarctions and dementia associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987 ; 18:1107-1112
- 7- Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Charavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Annals of the Rheumatik Disease* 1985;44:823-825
- 8-Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23 (suppl 1): 1-23-1-28
- 9-Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski JZ. Anticardiolipin antibodies in ischemic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1988;74: 254-257
- 10-Montalban J, Ordi J, Barquinero J, Vilarredell M, Sneddon's syndrome and anticardiolipin antibodies (Letter). *Stroke* 1988; 19:785-786
- 11-Vaara O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15
- 12- Muir KW, Squire IB, Alwan W, Lees KR. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *Lancet* 1994, 355; 344:452-456
- 13-Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: An epidemiological perspective. *Stroke* 1992; 23:19-22
- 14- Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23(suppl 1): I-29 - I-32
- 15- Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Ammaduci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-193
- 16-The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS): Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-1273
- 17-Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23:33-37
- 18- Barbut D, Borer JS, Charavi A, Wallerson D. Increase prevalence of the anticardiolipin antibody in valvular heart disease, and relation to stroke. *irculation* 1990;82:110.
- 19-Hamster A, Bjorkholm M, Nonberg R, De Firre U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 113-115.