

بررسی ارتباط بین وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در سرم خون زنان باردار و ابتلا به مسمومیت حاملگی

دکتر صدیقه آیتی^۱، دکتر فاطمه وحیدرودسری^۲

۱- استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- دانشیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت ۸۴/۱/۲۸، تاریخ پذیرش ۸۴/۵/۹

چکیده

مقدمه: آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید ممکن است در سرم خون زنان حامله طبیعی وجود داشته باشد و منجر به افزایش انعقادپذیری، سقط تکراری، انفارکتوس جفت و مسمومیت حاملگی شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در سرم خون زنان حامله و مسمومیت حاملگی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی تحلیلی سرم خون ۵۰ بیمار خانم حامله طبیعی با ۵۰ بیمار مبتلا به مسمومیت حاملگی که سابقه بیماری خود ایمنی و ترومبوز نداشتند، مقایسه گردید. آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید با بررسی IgM و IgG آنتی کاردیولیپین با استفاده از روش ELISA و لوپوس آنتی کواگولانت آنتی بادی با استفاده از کیت تکلوت در هر دو گروه انجام و نتایج توسط آزمون آماری کای اسکور مقایسه شد. میزان $p < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج: تفاوت معنی داری بین وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در سرم خون زنان مبتلا به مسمومیت حاملگی و زنان سالم مشاهده نشد. زنان مبتلا به پره اکلامپسی و زنان سالم به ترتیب ۸ درصد و ۶ درصد دارای آنتی بادی‌های لوپوس آنتی کواگولانت، ۴ درصد و ۱۲ درصد دارای IgG آنتی کاردیولیپین، ۳۰ درصد و ۲۶ درصد دارای IgM آنتی کاردیولیپین بودند که هیچ یک از این موارد دارای ارتباط معنی دار نبود. نتیجه گیری: حاملگی وضعیت انعقادی را تغییر می‌دهد و در مسمومیت حاملگی این تغییر شدیدتر می‌شود. با این حال در این بررسی، ارتباطی بین وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در خانم‌های مبتلا به مسمومیت حاملگی، در مقایسه با خانم‌های حامله طبیعی یافت نشد. **واژگان کلیدی:** مسمومیت حاملگی، آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید، آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین، آنتی بادی‌های لوپوس آنتی کواگولانت.

می‌دهد و باعث افزایش عوارض و مرگ و میرجینی و نوزادی می‌شود(۱). فرضیه‌های بسیاری در مورد علل ایجنس‌ها و عوامل بیماری مطرح شده، ولی علت آن هنوز ناشناخته

مقدمه

مسمومیت حاملگی بیماری شایعی است که یکی از علل عمده مرگ و میرمادران را تشکیل

درصد همه افراد سالم غیرحامله یافت می‌شود. در یک بررسی در سال ۱۹۸۸ بر روی ۷۳۷ خانم حامله طبیعی که سابقه بد مامایی نداشتند، ۲۷ درصد LAC و ۲/۲ درصد افزایش غلظت IgG یا IgM (ACA) مشاهده شد (۵). در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۰ بر روی ۱۴۴۹ خانم حامله انجام شد ۱/۸ درصد از آنان IgG آنتی‌کاردیولپین مثبت و ۴/۳ درصد آنها IgM آنتی‌کاردیولپین مثبت داشتند ولی هیچگونه عارضه بدی در حاملگی مشاهده نشد (۶).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ بر روی ۳۶۰ خانم حامله طبیعی و مبتلا به مسمومیت حاملگی نشان داد که وجود آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین و آنتی‌کوآگولانت در زنان حامله‌ای که سابقه‌ای از مسمومیت حاملگی قبلی و بیماری‌های خود ایمنی منتشر ویاترومبوز شریانی نداشتند، سبب افزایش خطر مسمومیت حاملگی نمی‌شود (۷).

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۷، وجود این آنتی‌بادی‌ها را در ایجاد مسمومیت حاملگی موثر دانسته و پیشنهاد درمان پیشگیری کننده در برابر ترومبوز در چنین افرادی مطرح شده است (۸).

درمان‌های مختلفی از جمله آسپرین با مقدار کم، هپارین، گلوکوکورتیکوئیدها، ایمنوگلوبولین‌ها و مهارکننده‌های ایمنی برای بهبود عاقبت حاملگی توصیه شده است. اگرچه بهبودی با روش‌های فوق در برخی مطالعات گزارش شده ولی با این حال هنوز تاخیر رشد جنین و مسمومیت حاملگی شایع است. هم‌چنین آسپرین با دوز کم و مصرف کورتون مقبولیت جهانی ندارند. بسیاری از زنان دارای آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید علیرغم عدم درمان، حاملگی موفق داشته‌اند و بالعکس بعضی از زنان حامله علیرغم

باقی مانده است. یکی از فرضیه‌هایی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته و مطالعات زیادی نیز بر روی آن انجام می‌شود فرضیه وجود آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید می‌باشد (۲).

از ۲۵ سال قبل تعدادی از آنتی‌بادی‌ها بر علیه فسفولیپیدهای با بار منفی کشف و مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها شامل لوپوس آنتی‌کوآگولانت^۱ و آنتی‌کاردیولپین^۲ می‌باشند که می‌توانند از دسته IgG, IgM, IgA به تنهایی یا ترکیبی از اینها باشند. گرچه این آنتی‌بادی‌ها ممکن است در افراد طبیعی نیز یافت شوند ولی اغلب در سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید وجود دارند که این سندرم باعث ایجاد ترومبوزهای شریانی و رییدی مکرر، کاهش تعداد پلاکت‌ها و مرگ جنین به خصوص در نیمه دوم حاملگی می‌شود. این سندرم می‌تواند به تنهایی یا همراه با لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا سایر بیماری‌های اتوایمون باشد (۳).

ارتباط قوی بین وجود ACA و LAC با اختلالات عروقی دسیدوا، انفارکتوس جفتی، کاهش رشد داخل رحمی جنین، مسمومیت حاملگی، شروع زودرس و مرگ‌های مکرر جنینی به دست آمده است. برخی از این زنان مشابه سایر بیماران لوپوسی شیوع بالایی از ترومبوزهای شریانی و رییدی، ترومبوزهای مغزی، کم‌خونی همولیتیک، کاهش پلاکت و فشارخون بالا دارند (۴).

در مطالعات مختلفی که بر روی آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید در زنان حامله انجام گرفته نتایج ضد و نقیضی گزارش شده است. آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید غیراختصاصی به میزان کم در ۳-۶

1 - LAC.

2 - ACA.

شده است که زنان حامله در هر دو گروه براساس متغیرهای اصلی از جمله سن (± 2 سال) و سن حاملگی (± 2 هفته) باهم همگن باشند. گروه شاهد از زنان حامله که دارای مسمومیت حاملگی نبودند، به دلایل دیگر در زایشگاه بستری بودند و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. سن حاملگی براساس تاریخ آخرین قاعدگی و یاسونوگرافی که در اوایل حاملگی انجام شده بود محاسبه می‌گردید. سابقه ابتلاء به بیماری زمینه‌ای مانند بیماری قند، پرفشاری خون مزمن، بیماری‌های کلیوی، سابقه اختلالات انعقادی درمان شده با آسپرین و یاداروهای ضدانعقادی، تشنج، بیماری خودایمنی منتشر و چند قلوبی از عوامل حذف از مطالعه بودند.

پس از مشخص شدن گروه‌ها از هر بیمار دو نمونه خون توسط رزیذنت بخش تهیه و در آزمایشگاه کلینیک ویژه بیمارستان امام رضا (ع) توسط تکنسین واحدی مورد بررسی قرار می‌گرفت. نمونه اول شامل ۵ سی سی خون در لوله ساده و نمونه دوم شامل ۲ سی سی خون در لوله سیتراشه بود. خون لوله ساده از نظر آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین IgG و IgM و خون لوله سیتراشه جهت سنجش آنتی بادی آنتی گواگولانت توسط کیت تکلوت^۱ بررسی شد. خون سیتراشه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شده، پلاسمای آن جمع‌آوری و بلافاصله از نظر زمان ترومبوپلاستین قسمتی فعال شده^۲ مورد بررسی قرار می‌گرفت.

کیت تکلوت، طولانی شدن زمان Russell's viper venom (یکی از راه‌های سنجش وجود لوپوس آنتی گواگولانت) را مشخص می‌سازد که مستقیماً

درمان، دچار عوارضی مانند مرگ‌های تکراری جنین بوده‌اند (۱۰۹).

هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در سرم خانم‌های حامله طبیعی و مقایسه آن با مبتلایان به مسمومیت حاملگی که سابقه‌ای از ترومبوزیا بیماری خود ایمنی منتشر یا سابقه مسمومیت حاملگی را در حاملگی‌های قبلی نداشته‌اند، می‌باشد.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی تحلیلی است که بر روی ۵۰ زن حامله مبتلا به مسمومیت حاملگی و ۵۰ زن حامله طبیعی مراجعه کننده به بیمارستان‌های آموزشی در سال ۱۳۸۱ انجام شده است. روش نمونه‌گیری به صورت مبتنی بر هدف بوده است، بدین ترتیب که در دوره زمانی مورد مطالعه، زنان با مسمومیت حاملگی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند انتخاب و برای هر یک سعی دریافتن شاهد مناسب براساس معیارهای مورد نظر گردید. برای تعیین حجم نمونه از فرمول مقایسه نسبت‌ها و $\alpha = 1\%$ و $\beta = 3\%$ استفاده شد. حجم نمونه در هر گروه ۵۰ نفر برآورد گردید.

معیار تشخیص مسمومیت حاملگی در این پژوهش فشارخون بالاتراز ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه و دفع پروتئین ادراری بیشتر از ۰/۳ گرم در ادرار ۲۴ ساعته بوده است. خانم‌های حامله پس از مراجعه به درمانگاه‌های آموزشی و تشخیص مسمومیت حاملگی در زایشگاه بستری شده و اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی لازم، در هنگام بستری در بیمارستان از آنها اخذ و پرسش‌نامه مربوطه تکمیل می‌شد. کلیه بیماران با حاملگی بالای ۲۸ هفته و در فاصله سنی ۲۰-۳۰ سال وارد مطالعه شدند. در این پژوهش سعی

1 - Teclot kit.

2 - aPTT: Activated partial thromboplastin time.

میزان p و OR برای هر آنتی بادی تعیین و بیان گردید.

نتایج

دو گروه تحت مطالعه از نظر سن ($25/7 \pm 2$ سال) و سن حاملگی ($32/4 \pm 2$ هفته) با هم یکسان بودند و آزمون‌های آماری تی تفاوت معنی‌داری را از این نظر در دو گروه نشان نداد. جدول ۱ نشان دهنده مقایسه گروه‌های مورد (مسمومیت حاملگی) و شاهد (طبیعی) از نظر وجود آنتی بادی‌ها می‌باشد.

فاکتور X را مورد استفاده قرار می‌دهد. پلاسمای فرد بیمار یک بار با معرف تکلوت و سپس با پلاسمای فرد طبیعی بررسی می‌شد. اگر نسبت زمان لخته شدن پلاسمای بیمار به زمان لخته شدن پلاسمای فرد سالم بیشتر از ۱ به ۳ بود از نظر تست لوپوس آنتی کوآگلانت مثبت تلقی می‌شد. آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین به روش الایزا مورد مطالعه قرار گرفتند. برای بیان وجود میزان آنتی بادی‌ها از آمار توصیفی شامل توزیع فراوانی نسبی و مطلق استفاده شد. برای مقایسه دو گروه از آزمون آماری کای اسکوئر با ضریب اطمینان ۹۵ درصد استفاده گردید و

جدول ۱. مقایسه فراوانی زنان باردار سالم و زنان باردار مبتلا به مسمومیت حاملگی از نظر وجود آنتی بادی‌ها در

خون

گروه آنتی بادی								گروه مورد مطالعه
آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت		آنتی بادی آنتی کوآگلانت مثبت		آنتی بادی آنتی کاردیولیپین مثبت		آنتی بادی آنتی کاردیولیپین مثبت		
IgG		IgG		IgM		IgM		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۳۲٪	۱۶	۸٪	۴	۴٪	۲	۳۰٪	۱۵	پره اکلامپسی (گروه مورد)
۳۸٪	۱۹	۶٪	۳	۱۲٪	۶	۲۶٪	۱۳	باردار سالم (گروه شاهد)

مقایسه نتایج فوق نشان دهنده هیچ گونه ارتباط معنی‌داری نبود

بحث

محققین زیادی ارتباط بین این آنتی بادی‌ها و مسمومیت حاملگی را یافته‌اند. وان پامپوس^۱ و همکاران ۳۴۵ بیمار را با سابقه مسمومیت شدید حاملگی با ۶۷ زن که در طی حاملگی فشارخون طبیعی داشتند مقایسه کردند. در این مطالعه سطوح بالای آنتی بادی آنتی کاردیولیپین در زنان با سابقه مسمومیت شدید حاملگی در مقایسه با کنترل شایع‌تر بود (۲۰/۹)

زنان مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به مسمومیت حاملگی هستند (تا حدود ۵۰ درصد) ولی مشخص نشده که زنان مبتلا به مسمومیت حاملگی شیوع بالاتری از این آنتی بادی را داشته باشند (۱۱). در این پژوهش ارتباطی بین آنتی بادی‌های مورد بحث و مسمومیت حاملگی یافت نشد، اما

1 - Van Pampus.

مطالعات دیگر هم نتایج مبهم و گیج کننده‌ای در مورد ارتباط بین آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین و مسمومیت حاملگی به دست آورده‌اند. سه گروه از محققین افزایش قابل ملاحظه‌ای از مسمومیت حاملگی را در میان زنان با تست مثبت آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین (در مقایسه با تست منفی‌ها) در تعداد زیادی از بیماران مامایی غیرانتخابی یافتند (۱۸، ۱۹). برخلاف این، چندین مطالعه آینده نگر دیگر ارتباطی بین مسمومیت حاملگی و تست مثبت برای آنتی بادی آنتی فسفولیپید پیدا نکردند (۱۲، ۲۳-۲۰).

مجدداً بایستی اشاره کرد که اختلاف در نتایج مطالعات ممکن است در ارتباط با استفاده از معیارهای مختلف در اندازه‌گیری آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید، تنوع در اندازه‌گیری آنتی کاردیولیپین بین آزمایشگاه‌های مختلف و استفاده از آستانه‌های متفاوت در تعیین نتایج مثبت باشد.

این مطالعه و مطالعات دیگر ارتباطی بین مسمومیت حاملگی و آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید در جمعیت عمومی زنان با مسمومیت حاملگی و زنان حامله طبیعی پیدا نکردند. از سوی دیگر افزایش خطر قابل ملاحظه‌ای برای ایجاد مسمومیت حاملگی در زنانی که مشخصات بالینی و آزمایشگاهی سندرم آنتی فسفولیپید دارند وجود دارد. به هر حال در اغلب موارد علت ایجاد این پدیده در حاملگی نا شناخته است. با توجه به شیوع نسبتاً کم سندرم آنتی فسفولیپید (و در نتیجه آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید) در مقایسه با شیوع نسبتاً بالای مسمومیت حاملگی، چه توضیحی می‌توان برای این مطالعه و مطالعات ضد و نقیض دیگر در مورد ارتباط بین آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید و مسمومیت حاملگی پیدا کرد؟ به نظر می‌رسد آن دسته از آنتی بادی‌هایی که

درصد در مقایسه با ۷/۵ درصد ($p < 0.05$) (۱۲). چندین گروه دیگر نیز به افزایش سطوح این آنتی بادی‌ها در زنان مبتلا به مسمومیت حاملگی نسبت به گروه کنترل توجه کردند (۱۳، ۱۴).

یک توجیه احتمالی برای این عدم تطبیق نتایج در پژوهش ما و سایرین تعریف «تست مثبت» برای آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین است.

در مطالعات انجام شده توسط وان پامپوس و همکاران و دکر^۱ و همکاران تعداد زیادی از زنان باتیترهای نسبتاً پائین (۹-۱۰ واحد) از آنتی بادی آنتی کاردیولیپین بررسی و این گروه‌ها نیز «تست مثبت» گزارش شدند. به هر حال آنتی بادی آنتی کاردیولیپین مثبت ضعیف از نظر اهمیت کلینیکی مورد سوال است (۱۲، ۱۳). البته مطالعات دیگری نیز با نتیجه به دست آمده در پژوهش حاضر موافق هستند که آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین با مسمومیت حاملگی ارتباطی ندارد.

در مطالعه نسبتاً جدید دریفوس^۲ و همکاران که در آن ۱۸۰ زن با مسمومیت حاملگی و ۳۶۰ کنترل را بررسی کردند نتیجه گرفتند که در هر دو گروه نسبت مشابهی از افزایش آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین وجود دارد. نتایج حتی هنگامی که مسمومیت شدید حاملگی زود هنگام (کمتر از ۳۴ هفته) وجود داشت مشابه بود (۱۴). در چندین مطالعه کوچک دیگر هم که بر روی ۱۵ تا ۶۵ بیمار مبتلا به مسمومیت حاملگی انجام شد، ارتباط بین مسمومیت حاملگی و افزایش سطح آنتی کاردیولیپین آنتی بادی ثابت نشد (۱۷-۱۵).

1 - Dekker.
2 - Dreyfus.

بیماری خود ایمنی منتشر وجود ندارد و درمان ضدانعقادی در این موارد نباید انجام گیرد.

ذکر این نکته ضروری است باتوجه به نوع مطالعه (مقطعی) خانم‌های گروه شاهد در زمان انجام مطالعه فاقد مسمومیت حاملگی بودند و پیگیری کافی تا زمان ختم حاملگی مبنی بر عدم ابتلا به مسمومیت حاملگی انجام نشده است.

بررسی وجود آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید درپیش بینی اولین مورد یا عود مسمومیت حاملگی در بیماران پرخطر نیاز به مطالعات بیشتری در آینده خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با استفاده از اعتبارات طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده و نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی اعلام می‌دارند.

در پایان از زحمات سرکار خانم دکتر وحیده فرودی که در جمع‌آوری نمونه‌ها همکاری داشته‌اند، جناب آقای دکتر شاکری مشاور محترم آمار و سرکار خانم مشتاقی که در تایپ این مجموعه زحمت کشیده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

قادر به فعال کردن آبشار انعقاد می‌باشند در طی پره‌اکلامپسی، قبلاً از طریق سایر مکانیسم‌ها فعال می‌شوند.

یافته‌های ما از انجام تست برای آنتی بادی آنتی فسفولیپید به خصوص آنتی کاردیولیپین و لوپوس آنتی کوآگلانت به طور روتین در زنان با مسمومیت حاملگی حمایت نمی‌کند. شاید در مواردی از مسمومیت حاملگی که بیمار یک یا چند فرم از تصاویر مامایی و طبی از سندرم آنتی فسفولیپید را داشته باشد این بررسی قابل قبول باشد.

در حال حاضر نمی‌توان به طور دقیق برآورد نمود چه تعداد از زنان طبیعی یا مبتلا به مسمومیت حاملگی که دارای آنتی بادی آنتی فسفولیپید هستند به سمت ترومبوزیا سندرم آنتی فسفولیپید پیش می‌روند. عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی می‌توانند زمینه ساز تکامل آنتی ژن به آنتی بادی و بیماری‌زا شدن آن باشند. در بین گروه‌های نامتجانس آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپید، لوپوس آنتی کوآگلانت و آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین به اندازه سایر انواع اتوآنتی بادی‌ها شناخته شده نیستند.

گرچه در مورد نوع دقیق آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی که در شرایط بالینی مختلف باید کنترل شود توافق نظر وجود ندارد، گزارش شده که همراهی این آنتی بادی‌ها با کوفاکتورهای پروتئین پلاسما (۲) بتا گلیکوپروتئین I، پروترومبین، آنکسین^۱ و پروتئین C و پروتئین S) با افزایش خطر ترومبوز و حتی مسمومیت حاملگی رابطه دارد(۸). بنابراین به نظر می‌رسد لزومی برای بررسی وجود لوپوس آنتی بادی‌های آنتی کوآگلانت و آنتی کاردیولیپین در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی بدون هیچ سابقه‌ای از ترومبوزیا

1 - Annexin V.

منابع

9. Rai R, Regan L . Obstetric & complications of antiphospholipid antibodies .Cur Opin Obstet Gynecol 1997; 9: 387-90.
10. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 15.
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346:752-63.
12. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MMW, Von Blomberg ME, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. AM J Obstet Gynecol 1999 ; 180:1146-50.
13. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, et al. Measurement of antiphospholipid antibody by ELISA using purified β 2-glycoprotein I in preeclampsia . Clin Exp Immunol 1993; 94:196-200.
14. Yasuda M, Takakuwa K , Tokunaga A , Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995; 86:555-9.
15. Scott RAH . Anti-cardiolipin antibodies and preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1987; 64: 604-5.
16. Richard M, Melissa A , Brown D. Anticardiolipin and Anti - β 2 - Glycoprotein - 1 antibodies in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2003; 102 (2): 294-300.
17. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Cortes-Llamas V, Salazar-Paramo M. Anticardiolipin antibodies and the severity of severe preeclampsia - eclampsia . Gynecol Obstet Invest 1999; 48:168-71.
18. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995; 86:555-9.
19. Katano K, Aoki A, Yagami Y, et al. β 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women . Hum Reprod 1996; 11:509-12.
20. Out HJ , Bruinse HW, Christiaens GCML , VanVliet M, DeGroot PG, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 26-32.
21. Lynch A, Marlar R, Murphy J , Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in
1. Cunningham FG, Gant N f, Leveno K J, et al. Williams obstetrics. 21th ed. Newyork: MCGrow Hill; 2001 .p .1390-93.
2. Harris EN, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies. In :McGarty DJ, Koopman WJ, editors. Arthritis and allied conditions. 11th ed. Philadelphia (PA): Lea and Febiger; 1989. p. 1068-79.
3. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. Br J Haematol 1990;74:1-9.
4. Harris EN. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, editor. Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta (GA): Arthritis Foundation; 1997. p . 313-5.
5. Kaburaki J. Antiphospholipid antibody syndrome (in Japanese). Ryumachi 1988; 28: 379-88.
6. Kaburaki J, Homma M , Funatsu Y . Antiphospholipid syndrome (in Japanese). J J pn Soc Intern Med 1990;79:1404-7.
7. Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrom. Rheum Disclin North Am 1994; 20: 45-59.
8. Kaburaki G. Antibody specificity and related clinical features in antiphospholipid syndrom. Med Rheumatol 2001; 11(2):113-120.
9. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? Am J Obstet Gynecol 1991 ;165:1272-7.
10. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia . Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 825-34.

