

## GENÇ İNME HASTALARINDA KOAGÜLASYON İNHİBİTÖR PROTEİNLERİ VE ANTİKARDİOLİPİN ANTİKOR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Abdülkadir KOÇER\*, M. Emin ÇAKIR\*, E. Cüneyt CANBULAT\*\*,  
Emine ÇAKIR\*\*\*, Eren GÖZKE\*, Mehmet ÇETİNKAYA\*

\*PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,

\*\*PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği,

\*\*\*Haydarpaşa Numune Hastanesi Biyokimya Kliniği; İstanbul

### ÖZET

Bu çalışmada 50 yaş öncesi görülen tkayıcı Serebrovasküler olay (SVO) olgularında Antikardiolipin antikor (ACA) varlığı ve Antitrombin-III (AT-III), Protein C (PrC), Protein S (PrS) eksikliği aynı hasta grubunda araştırıldı. 30 hasta ve aynı yaş grubunda 23 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak protokole alındı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı fark göstermediği saptandı (  $p>0.05$ ). ACA ile AT-III değerleri ortalamaları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (  $p>0.05$ ). Kontrol grubu PrC aktivitesi ortalaması  $180.07\pm 51.69$  iken hasta grubunda PrC ortalaması  $104.90\pm 47.96$  olarak bulundu. Hasta grubu PrC değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (  $z=-5.47, p<0.001$ ). Hasta grubu PrS aktivitesi değerleri ortalaması  $107.14\pm 65.2$ , kontrol grubu PrS değerleri ortalaması  $179.15\pm 67.51$  idi. PrS değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (  $z=-3.92, p<0.001$ ). PrC, PrS, AT-III ve ACA değerlerinin bilinmesinin etyolojik açıdan önem taşıdığı; hasta grubunda izlenen PrC ve PrS aktivitelerindeki azalmanın ACA varlığından ve AT-III eksikliğinden kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu saptandı (  $p<0.001$  ).

Anahtar Sözcükler: Erken inme, PrC, PrS

### COMPARISON OF THE INHIBITORY COAGULATION PROTEINS AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY LEVELS IN YOUNG STROKE PATIENTS

The presence of antikardiolipin antibody (ACA), antithrombin-III (AT-III) levels, protein C (PrC) and protein S (PrS) activities are studied in stroke patients younger than 50 years old. 30 patients with stroke and 23 control subjects were compared. The characteristics of both groups with respect to age and sex were not significantly different (  $p>0.05$ ). There was no significant difference between two groups for ACA and AT -III results (  $p>0.05$ ). Pr C mean activity measured in control subjects (  $180.07\pm 51.69$  ) was higher than the patient groups (  $104.90\pm 47.96$  ) and the results were significantly different (  $z= -5.47, p<0.01$  ). The mean values of Pr S measurements were  $107.14\pm 65.27$  and  $179.15\pm 67.51$  in patients and control subjects respectively. The results of Pr S activities in comparison of both groups were significantly different as well (  $z= -3.92, p<0.01$  ). PrC, PrS, AT-III and ACA measurements in plasma provides a noninvasive tool to assess etiology in stroke patients younger than 50 years old. Decrease in PrC and PrS activities were statistically significant and more meaningful than ACA and AT -III findings.

Key Words: Early stroke, PrC, PrS .

### GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler olay (SVO)'ların görüldüğü kişilerin yaklaşık %25'ini 50 yaş altındaki yaş grubu oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda görülen SVO'larda altta yatan nedeni belirlemek çoğunlukla güçtür. İleri yaşlarda serebral infarktların başlıca nedeni ateroskleroz olmasına rağmen, gençlerde bu durum seyrek görülür (1). 50 yaş altındaki SVO hastalarında en önemli etyolojik faktörler %12 ile kardioembolik olaylar ve %4 oranında altta yatan hematolojik bozukluklardır. Kardioembolik olaylar için gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalığı yüksek prevalans gösterirken gelişmiş ülkelerde mitral kapak prolapsusu ilk sırayı almaktadır. 50 yaş altında görülen SVO etyolojisinde antikardiolipin antikorlarının (ACA) varlığı

ve Protein C (PrC), Protein S (PrS), Antitrombin III (AT III) eksikliği önemli bir rol oynar. Organizmada doğal olarak bulunan ve koagülasyon inhibitör proteinler (KIP) olarak tanımlanan AT III, PrC ve PrS eksikliği genellikle venöz tromboza neden olmakla birlikte son bildirilen bilimsel çalışmalar bunların eksikliğinde serebral arterlerin de etkilenebileceğini göstermiştir (2).

Bir çok epidemiyolojik çalışmada, akut miyokard infarktüsü ve SVO'ları kapsayan iskemik olaylarda; pıhtılaşma proteinleri arasında korelasyon saptanmıştır (3,4). PrC, vitamin K'ya bağımlı bir serin proteazdır ve heterozigot eksikliği tekrarlayıcı, trombotik bir süreç ile sonuçlanır. PrC aktivasyonu, endotel hücre yüzeyindeki trombomoduline aktif trombin bağlanması ile oluşur. Kardiolipin de dahil olmak üzere fosfolipidler PrC

aktivasyonunu arttırabilirler (5). PrS de vitamin K'ya bağımlı bir proteindir ve PrC'nin aktif forma dönmesinde kofaktör olarak rol oynar. PrS'in düşük aktivitesi, PrC'nin anomalisine bağlıdır ve trombotik epizodlarla ilişkili bulunmuştur (6). AT III , endotel hücre yüzeyindeki kofaktör heparine bağlanarak trombinin inhibisyonunda majör rol oynar (6). ACA'lar AT III aktivitesini azaltabilirler. Bu etkilerini endotel yüzeyinde AT III için bir kofaktör olan heparin sülfatı inhibe ederek veya bizzat AT III'ün fonksiyon kaybına yol açarak gösterirler.

ACA'ların, ayrıca çeşitli nörolojik hastalıklar ile de birlikteliği bildirilmiştir. Amorozis fugaks, retinal ven oklüzyonu, SLE'nun iskemik retinopatisi, LA retinopati, koroidal infarkt, diplopi, oftalmopleji, migren benzeri vizuel fenomen (başağrısı olmayabilir) tanımlanmıştır. Özellikle SLE'li hastalarda rastlanan miyelopati ACA sendromuna bağlı olup klinik olarak multipl sklerozdan çok zor ayrılır (7,8). ACA sendromunun bir çok nörolojik özelliği iskemik kökenli olup kesin ilişkisi tanımlanan nörolojik hastalıklar geçici iskemik ataklar, tıkaçıcı serebrovasküler hastalıklar ve amorozis fugaks sayılabilir (9).

Bu çalışmanın amacı 50 yaş öncesi görülen tıkaçıcı SVO hasta gruplarında ACA varlığını ve AT III, PrC, PrS eksikliğini aynı hasta grubunda birlikte araştırmak ve çeşitli klinik parametreler ile bunlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Bu antikor ve faktörlerin varlığı veya eksikliği aynı zamanda tedavi programını, tekrarlama olasılığını ve prognozu belirteceğinden ayrıca önem kazanmaktadır. Herediter özelliği ve tekrarlama riski yüksek olan AT III, PrC, PrS eksikliği durumunda hasta ve ailelerini bilgilendirerek doğacak potansiyel zararlardan replasman tedavisi ile korumak mümkündür.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1999 yılları arasında inme nedeni ile PTT Hastanesi Sanatoryumu Nöroloji kliniğine başvuran 50 yaşın altındaki 30 hasta ve aynı yaş grubunda 23 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Protein C ve Protein S seviyelerini etkiledikleri için antikoagülan ve oral kontraseptif kullananlar, karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı. SVO için risk faktörü olan hipertansiyon, diyabet, sigara ve alkol kullanımı, hiperlipidemi, emboli kaynağı olabilecek atrial fibrillasyon, mitral yetmezlik ve son 6

ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüs hikayesi kaydedildi.

Hastalarda görüntüleme yöntemleri ile (CT veya MRI) hemorajik bir olayın olmadığı gösterildi. Hastalar klinik olarak hemiparezinin düzeyi ve kliniğinin ağırlığına ve kliniklerine göre TIA, sekel SVO, tekrarlayan SVO, ön ve arka dolaşım kaynaklı SVO'lar olarak gruplara ayrıldı.

Kan örnekleri hastalardan herhangi bir tedavi öncesindeki 48 saat içinde ve kontrol grubunda aç karnına alındı. Protein C ve Protein S fonksiyonel pıhtılaşma yöntemi (IL test proclot ve IL test Protein S kit) ile, antitrombin kromojenik tayin yöntemi (IL test Antitrombin kit) ile sitratlı plazmada çalışıldı. Anti-kardioliipin antikor IgG ve IgM ELISA yöntemi ile çalışıldı (Chromogenix-Coaliza anti-cardiolipin kit). Normal değerler üzerinde çıkan antikardioliipin antikor sonucu; patolojik ve ACA (+) olarak kaydedildi.

İstatistik analizleri için "SPSS for Windows 6.1" paket programı kullanıldı. İstatistik testleri olarak Spearman korelasyon testi, Pearson korelasyon testi, ki-kare testi, düzeltmeli ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Mann-Whitney U testi, ve Student-t testleri uygulandı.

## BULGULAR

Hasta grubunun %53.3 (n:16)'sı erkek, %46,7 (n:14)'si kadın iken, kontrol grubunun %43.5 (n:10)'u erkek, %56.5 (n:13)'i kadın idi. İki grubun cinsiyet dağılımları istatistiksel açıdan benzer olarak değerlendirildi ( $\chi^2 = 0.189$ ,  $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda hastaların yaşları 26 ile 50 arasında, hasta grubunda 32 ile 50 arasında değişiyordu. İki grup yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı ( $t = 1.75$ ,  $p > 0.05$ ). Kontrol grubu yaş ortalaması  $40.70 \pm 7.30$  yıl, hasta grubu yaş ortalaması  $43.73 \pm 5.37$  yıl olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunun Antikardioliipin IgM ve G değerleri, Protein S ve Protein C aktiviteleri değerleri ile Antitrombin-III değerlerinin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri tablo 1'de özetlendi. Antikardioliipin IgG ve M değerleri ile Antitrombin III değerleri ortalamaları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu protein C fonksiyonel aktiviteleri ortalaması  $180.07 \pm 51.69$  iken, hasta grubu için  $104.90 \pm 47.96$  olarak bulundu. Hasta grubu protein C fonksiyonel aktivite değerleri kontrol

grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük idi ( $z = -5.47$ ,  $p < 0.001$ ). Sekiz hastada (%26.7) düşük PrC değerleri elde edilirken, kontrol grubunda hiçbir hastada PrC değerlerinde düşme saptanmadı (Tablo 2). Hasta grubu protein S fonksiyonel aktiviteleri ortalaması  $107.14 \pm 65.27$ , kontrol grubu protein S fonksiyonel aktiviteleri ortalaması  $179.15 \pm 67.51$ , ile kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. ( $z = -3.92$ ,  $p < 0.001$ ). Hastaların %20'sinde ( $n=6$ ) düşük PrS aktivitesi izlenirken kontrol grubunda bu oran %4.3 ( $n=1$ )'tü.

Tablo 2'de görüldüğü gibi hasta ve kontrol gruplarının Antikardiolipin IgG, IgM ve Antitrombin-III'ün patolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Protein C ve Protein S değerleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha düşük olarak gözlemlendi ( $p < 0.001$ )

Tablo I. Hasta ve Kontrol Grubunun Antikardiyolipin IgG ve M, Protein C, Protein S ve Antitrombin-III Düzeyleri

| Değişken         | Grup    | Ort.± S. Sapma      | İstatistiksel Değerlendirme  |
|------------------|---------|---------------------|------------------------------|
| Antikardiyolipin | Hasta   | 11.58±6.61 GPL U/ML | $Z = -0.26$ ,<br>$P > 0.05$  |
|                  | Kontrol | 11.43±5.80 GPL U/ML |                              |
| Antikardiyolipin | Hasta   | 3.94±3.06 GPL U/ML  | $Z = -0.29$ ,<br>$P > 0.05$  |
|                  | Kontrol | 3.55±2.31 GPL U/ML  |                              |
| Protein C        | Hasta   | %104.90±47.96       | $Z = -5.47$ ,<br>$P < 0.001$ |
|                  | Kontrol | %180.07±51.69       |                              |
| Protein S        | Hasta   | %107.14±65.27       | $Z = -3.92$ ,<br>$P < 0.001$ |
|                  | Kontrol | %179.15±67.51       |                              |
| Antitrombin III  | Hasta   | 87.70±25.22 mg/dl   | $Z = -0.92$ ,<br>$P > 0.05$  |
|                  | Kontrol | 81.65±21.30 mg/dl   |                              |

Hasta grubunda, Antikardiyolipin IgM, Protein S ve Protein C, Antitrombin-III ve yaş değişkenlerinin cinsiyete göre anlamlı bir istatistik fark göstermediği belirlendi ( $p > 0.05$ ). Antikardiyolipin IgG düzeyi hasta grubunda erkeklerde  $9.01 \pm 5.40$  iken kadınlarda  $14.52 \pm 6.81$  olarak belirlendi. Kadınlardaki antikardiyolipin IgG düzeyinin erkeklere kıyasla yüksek olması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $u=51.0$ ,  $p < 0.05$ ).

Kontrol grubunda, Antikardiyolipin IgM, Protein S ve Protein C, Antitrombin-III ve yaş değerleri cinsiyete göre anlamlı bir fark

Tablo. II: Gruplara göre patolojik PrC, PrS, AT-III ve ACA değerlerine sahip olguların sınıflandırılması

| Değişken | Grup    | Patolojik değerlerin saptandığı olgu sayısı ve yüzdesi |      | İstatistiksel değerlendirme |
|----------|---------|--------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
|          |         | (n)                                                    | (%)  |                             |
| ACA IgG  | Hasta   | 3                                                      | 10   | $p > 0.05$                  |
|          | Kontrol | 2                                                      | 8.7  |                             |
| ACA IgM  | Hasta   | 1                                                      | 3.3  | $p > 0.05$                  |
|          | Kontrol | 0                                                      | 0    |                             |
| PrC      | Hasta   | 8                                                      | 26.7 | $P < 0.001$                 |
|          | Kontrol | 0                                                      | 0    |                             |
| PrS      | Hasta   | 6                                                      | 20.0 | $P < 0.001$                 |
|          | Kontrol | 1                                                      | 4.3  |                             |
| AT-III   | Hasta   | 13                                                     | 43.3 | $p > 0.05$                  |
|          | Kontrol | 14                                                     | 60.9 |                             |

göstermiyordu ( $p > 0.05$ ). Lezyonun ön veya arka yerleşimli olması da bu değişkenler üzerinde anlamlı bir fark oluşturuyordu ( $p > 0.05$ ).

Kontrol grubunda, antikardiyolipin IgM ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon belirlendi ( $r = 0.596$ ,  $p < 0.01$ ). Yaş arttıkça, antikardiyolipin IgM düzeyi de artıyordu. Antikardiyolipin IgM düzeyindeki değişimin %36'sının yaşa bağlı olabileceği belirlendi ( $rs^2 = 0.36$ ). Kontrol grubunda diğer değişkenler ile yaş arasında bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda, protein S fonksiyonel aktivite yüzde değerleriyle yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon belirlendi ( $r = 0.373$ ,  $p < 0.05$ ). Yaş arttıkça, protein S aktivitesi de artıyordu. Protein S aktivitesindeki değişimin %14'unun yaşa bağlı olabileceği belirlendi ( $rs^2 = 0.14$ ). Hasta grubunda diğer değişkenler ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan SVO'nun hematolojik bozukluklarla ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. AT III, PrC ve PrS gibi koagülasyonun doğal inhibitörlerinin ve fibrinolitik sistemin tanımlanması, trombozu başlatan ve böylece inme oluşumuna katkıda bulunan hemostatik patolojilerde bu yapıların önemini anlamamızda yardımcı olmuştur. Akut iskemik SVO'da prokoagulan sistemin aktivasyonu söz konusudur. Buna rağmen iskemik SVO'lu hastalardaki hematolojik bozukluklar hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sacco ve arkadaşları 103

SVO'lu hastanın %20'sinde anormal derecede düşük PrC, PrS ve AT III seviyeleri bulmuşlardır (10). Martinez ve arkadaşları, 45 yaş altı akut iskemik SVO hastalarında PrC, PrS, AT III eksikliği insidansının (%17) olduğunu saptamışlardır (11). Takano ve arkadaşları AT III düzeylerinin embolik iskemik olaylarda, trombotik olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise AT-III'ün embolik grupta daha düşük olduğu belirtilmekle birlikte trombotiklerden istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (12,13). Douay ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 45 yaş altındaki 127 hastada PrS, PrC ve AT III değerleri incelenmiş, 18 hastada düşük sonuçlar bildirilmiştir (14). 27 olgu üzerinde yapılan başka bir çalışmada, PrS ve PrC eksikliği 4 hastada bulunmuştur (15). Başka çalışmalarda bu bulgular gösterilememiştir (8,16).

Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında antikardiolipin IgG, IgM ve AT III değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda PrS, PrC değerleri daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Bu sonuçlar yukarıda sözü edilen bir çok çalışma ile uyumlu idi. Ancak PrS ve PrC değerlerinin düşük olması SVO'nun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır (3,16).

Hasta grubunda, Antikardiolipin IgM, PrS, PrC, AT III ve yaş değişkenlerinin cinsiyete göre anlamlı bir istatistik fark göstermediği belirlendi ( $p>0.05$ ). Kadınlardaki antikardiolipin IgG düzeyinin erkeklerle göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Martinez ve ark. da KIP eksikliği olan hastalarının hiç birinde öz ve soygeçmiş özelliklerinde önceden geçirilmiş periferik venöz tromboz hikayesi bulmadılar (11). Bizim olgularımızda KIP eksikliği bulunan hastalardan yalnızca birinde geçirilmiş periferik ven tromboz hikayesi vardı. KIP eksikliği yalnız periferik venöz tromboza neden olmaz, aynı zamanda serebral arterlerde de tromboza yatkınlığı artırır.

Son yıllarda ACA'nın SVO'lu hasta grubunda belirgin oranlarda yüksek bulunması, dikkati ACA'nın trombotik mekanizmadaki rolü konusuna yöneltmiştir. Coull ve ark. multipl serebral infarkt ve demans ile birlikte yüksek ACA titrasyonunun birlikte bulunduğu 4 olgu bildirmişlerdir (17). Reyes ve ark. ACA ve PrS düzeylerinin iskemik strok için predispozan faktörler

olduğunu ifade etmişlerdir (18). Brey ve ark. ACA ile genç yaşta görülen SVO olguları arasındaki ilişkiyi incelemişler, 50 yaş öncesinde 46 SVO'lu hastada ACA pozitiflik oranının %45 ( $n=21$ ) gibi yüksek bir değerde bulunduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ACA IgG izotipinin diğer izotiplere göre daha sıklıkla pozitif bulunduğunu bildirmişlerdir (19). Nitekim bizim çalışmamızda ACA değerleri anlamlı yüksek bulunmadı, ancak IgG izotipi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

APASS (The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group) Grubunun 1993'de ABD'de yürüttüğü bir çalışmada 128 olgunun %68 IgG, %18'inde IgM izotipinde artma olduğu ifade edilmiştir. Olguların %30'unda geçirilmiş SVO hikayesi bulunmuştur (20). Başka bir çalışmada, serebral hemoraji ve infarkt olan hastalarda, ACA IgG tipi titreleri yüksek bulunurken, kontrol grubunda diğer ACA izotipleri yüksek bulunmuştur (21). Bir başka seride 15 SVO'lu hastanın, sekizinde ACA pozitif tespit edilmiş ve diğer potansiyel risk faktörleri olsa bile, ACA pozitifliğinin SVO gelişmesinde önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada ACA pozitif hastaların yaş ortalaması  $23\pm 11$  iken, ACA negatif hastaların yaş ortalaması  $38\pm 9$  olarak saptanmıştır (22).

Özetle, 50 yaş öncesi inmelerde hastaların %20'den fazlasında PrC ve PrS fonksiyonel aktivite değerlerinde düşme saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla PrC ve PrS fonksiyonel aktivitelerinde azalmanın ACA varlığından ve AT-III eksikliğinden istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu ve sıkça gözlemlendiği görüldü.

## KAYNAKLAR

1. Özdemir G, Torun ş. Major risk factors of the ischemic stroke. Second congress of the paneuropean society of neurology. Vienna, Dec 7-12 1991 p. 19.
2. Finazzi G, Barbul T. Different incidence of venous thrombosis in patient with inherited deficiency of antithrombin III, protein C and protein S. *Thrombosis Haemostasis* 1994, 71:15-18.
3. Chamley LW, McKay EC, Pattison NS. inhibition of heparin antitrombin III cofactor activity anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis: *Thrombosis Research* 1993(71),103-111.
4. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987, 258:1183-1186.
5. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of hemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *1993*, 4: 707-712.
6. Tippin J, Corbent, JJ, Kerber RE, et al. Amorosis fugax and infarction in adolescent and young adults. *Ann Neurology* 1989,26:69-77.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001, 7;1: 19-23

7. Van der Berg JSP, Limburg M. ischemic stroke in the young: influence of diagnostic criteria. *Cerebrovascular Dis* 1993, 3227-3230.
8. Chancellor AM, Glaskow GL, Ockerford PA, et al. Etiology prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989, 20:477-482.
9. Huges GRV: Antiphospholipid Syndrome Ten Years on. *Lancet* 1993,341-344.
10. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, et al. Free protein S deficiency: A possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* 1989, 20; 1657 -1661.
11. Matinez HR, Rangel GRA, Marfi LJ. ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. *Stroke* 1993, 24:491-495.
12. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, et al. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991, 22:12-16.
13. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, et al. Early prognostic factors in ischemic stroke the role of protein C and protein S. *Stroke* 1993, 24:1496-1500.
14. Douay X, Lucas C, Caron C, et al. Antithrombin III, protein C and protein S levels in 127 Consecutive Young Adults with ischemic Stroke. *Acta Neurol Scand* 1998, 98(2): 124-127.
15. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, et al. Coagulation abnormalities in lacuner and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res* 1998, 20: 15-18.
16. Hart RG, Kanter MC. Hematologic diseases and ischemic stroke. *Stroke* 1990, 21:1111-1121.
17. Coull DM, Clark WM. Abnormalities of hemostasis in ischemic stroke. *Medical clinics of North America* 1991, 22:162.
18. Reyes IY, Ortiz AA, Goitia DM, et al. Coexistence of primary antiphospholipid syndrome and protein S deficiency in a Hispanic man with ischemic stroke. *South Med J* 1998,91(3):296-298.
19. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1993,19:833-850.
20. APASS Group: Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology* 1997, 48 (1): 91-94.
21. Tuhim S, Rand JH, Wu Xiao X, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999, 30: 1561-1565.
22. Carhuapoma JR, Mitsias P, Levine SR. Cerebral thrombosis and anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1997, 28: 2363-2369.