

İSKEMİK İNME Lİ OLGULARDA ANTİKARDİOLİPİN ANTİKOR DÜZEYLERİ**Reyhan YILMAZER, Feriha ÖZER, Macit KOLDAŞ, Sibel KARŞIDAÇ****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği -
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL****ÖZET**

AMAÇ: İskemik serebrovasküler hastalığın gelişiminde birçok etyolojik faktör rol oynamaktadır. Son zamanlarda bu faktörler arasında antikardiolipin antikor (ACA) düzeylerinin yüksekliği üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada tıkaçıcı tip serebrovasküler hastalıklarda ACA IgG ve ACA IgM düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 60 hasta ve 30 kişiden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Çalışmaya alınan her hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), bazı olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transtorasik ve gereken olgularda transözefagial ekokardiografi (TTE/TEE), karotis-vertebral doppler ultrasonografi ve rutin hematolojik tetkikler yapılmış ve her hastadan ilk bir hafta içinde alınan serum örneklerinde IgG ve IgM ACA düzeyleri çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastalar (n:60) ve kontrol olguları (n:30) 40 yaş altı, 40<59 yaş arası ve 60 yaş üzeri olmak üzere gruplara ayrılmış ve yaş açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubunda IgG ACA düzey ortalaması grup 1'de 6.15, grup 2'de 4.40, grup 3'te 3.55 PLU/ml, IgM düzey ortalaması ise sırasıyla 4.85, 3.10 ve 1.70 PLU/ml olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise IgG ACA düzey ortalaması sırasıyla 3.20, 3.10, 4.60 PLU/ml ve IgM düzey ortalaması 2.60, 4.80, 1.50 şeklinde bulunmuştur.

SONUÇ: Bu veriler dikkate alındığında, yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında IgG ve IgM ACA düzeyleri arasında strokta risk faktörü oluşturacak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır (p>0.05).

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, antikardiolipin antikor IgG, antikardiolipin antikor IgM, risk faktörü.

ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY LEVELS IN ISCHEMIC STROKE

PURPOSE: Many aetiological risk factors have been known to play important roles in the development of ischemic cerebrovascular diseases. Among these risk factors, attention has been focused on high levels of anticardiolipin antibodies (ACA). This study aims to evaluate levels of ACA IgG and IgM in ischemic cerebrovascular diseases.

MATERIAL AND METHOD: This study includes 60 patient and a control group of 30. In the study, for each patient brain imaging study (CT or MRI), echocardiography (TTE or TEE), doppler USG and rutin hematological examinations were also performed. Levels of ACA IgG and IgM were studied in the serum samples taken from each patient within the first week.

FINDINGS: The patients (n:60) and the control group (n:30) were divided into age groups of under 40, 40-60 and over 60. When examined according to age, statistically, no significant differences were found. In the patient group average levels of IgG ACA (PLU/ml) were 4.15 for the first group, 4.40 for the second and 3.55 for the third group. Average levels of IgM ACA (PLU/ml) were 4.85, 3.10 and 1.70 respectively. As for the control group average levels of IgG ACA were 3.20, 3.10, 4.60 PLU/ml, and average levels of IgM ACA were 2.60, 4.80, 1.50 PLU/ml respectively.

CONCLUSION: According to our data, there has been no significant differences statistically, in levels of IgG and IgM ACA between the patient and control group (p>0.05), which suggests that these levels do not constitute risk factors in stroke.

Key Words: Ischemic stroke, anticardiolipin antibody IgG, anticardiolipin antibody IgM, risk factor.

GİRİŞ:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle genç yaş grubunda serebrovasküler hastalıklarda, iskemik inme etyolojisinde, kardioembolik nedenler, hematolojik faktörler ve vaskülopatilerin önemli yer tuttuğu vurgulanmıştır (1,2,3,4). Hematolojik faktörler arasında daha sıklıkla hemoglobinopatiler, organizmada doğal olarak bulunan koagülasyon inhibitörlerinin eksikliği, disfibrinojenemi, displazminojenemi ve antifosfolipid antikor (APL) düzeylerindeki artış yer almaktadır (5,6,7).

İleri yaş grubu iskemik inmelilerde etyolojide aterosklerotik süreçler, ilk sırada yer alırken rutin incelemelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastaların varlığı, bu grup için de söz konusu hematolojik faktörlerin araştırılmasına yönelinmesi gerekliliğini göstermiştir (8).

Antikardiolipin antikorlar (ACA) organizmada bulunan doğal antikoagülanların etkilerini arttıran kardiolipinlere karşı gelişen antikorlardır. Bu antikorların gerek bu doğal antikoagülanların etkinliğini azaltarak, gerek direkt etkileriyle tromboza eğilimi arttırarak inme açısından risk

faktörü oluşturduğu ileri sürülmektedir (9).

Bu çalışmada iskemik serebrovasküler hastalıklarda, inme etyolojisi için araştırılması gereken parametreler arasında yer alıp almayacağını belirlemek amacıyla tüm yaş gruplarında antikardiolipin ImmunglobulinG ve ImmunglobulinM (ACA IgG ve IgM) düzeylerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

İlk kez iskemik inme geçirerek hastanemizde yatırılan 60 hasta, prospektif olarak çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara rutin biyokimyasal tetkikler, bazı olgularda FANA, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), gereken olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektrokardiografi (EKG), karotis-vertebral doppler ultrasonografi, transtorasik ekokardiografi (TTE), gereken olgularda transösafageal ekokardiografi (TEE) yapıldı. EKG'sinde atrial fibrilasyon (AF), sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler olan olgular patolojik EKG'ye sahip olgular olarak değerlendirildi. TTE (veya TEE) bulguları yüksek riskli ve orta riskli kardioembolik risk faktörleri olarak gruplandırıldı. Yüksek riskli kardioembolik faktörler, mekanik protez kapak, mitral stenoz (MS) + atrial fibrilasyon, sol atrial appendiks ve sol ventrikülde trombus, dilate kardiomyopati, akinetik sol ventrikül segmenti, atrial miksoma gibi bulgulardan bir veya daha fazlasını içermektedir. Orta riskli kardioembolik faktörler, mitral valv prolapsusu, mitral annuler kalsifikasyon, atrial septal anevrizma, patent foramen ovale, MS, spontan eko kontrast, hipokinetik sol ventrikül segmenti, bioprotetik protez kapak bulgularından bir veya daha fazlasını kapsamaktaydı (10,11,12,13,14,15). Karotis vertebral doppler incelemesinde ise bulgular anlamlı stenoz (%50 üzerinde stenoz) ve hafif stenoz (%50'nin altında stenoz) şeklinde değerlendirildi.

Kontrol grubu herhangi bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı gruptan 30 kişi seçilerek belirlendi.

Hastalardan strok gelişiminden sonra ilk hafta içinde 5cc kan alınarak bir saat içinde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar -20°C'de dondurularak saklandı. Çalışma, tüm kanlar ve kontrol grubu tamamlandıktan sonra 37°C'de çözülerek yapıldı.

IgG ve IgM ACA ölçümleri için The Binding

Site firmasına ait enzim immunoassay (EIA) yöntemi kullanan antikardiolipin IgG-IgM kitleri kullanıldı. (The Binding Site Enzyme Immunoassay Kits. Quality Control Certificate Anticardiolipin IgM Kit, Product code:MK029, Lot:057201, Quality Control Certificate Anticardiolipin IgG Kit, Product code:MK027, Lot:057199)

Grupların istatistiksel karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 60 inmeli vaka alındı (yaş aralığı: 18-82, kadın/erkek: 30/30). Çalışmaya alınan hastalar, yaş aralığına göre 40 yaş altı (grup 1), 40-60 yaş arası (grup 2) ve 60 yaş üzeri (grup 3) şeklinde 20'şer kişilik alt gruplara ayrıldı.

Kontrol grubu olarak hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı dahil hiçbir süregelen hastalığı olmayan 30 (K/E: 16/14) sağlıklı insan seçildi. Kontrol olguları da benzer şekilde yaş aralığına göre 40 yaş altı (grup 1), 40-60 yaş arası (grup 2) ve 60 yaş üzeri (grup 3) şeklinde 10'ar kişilik gruplardan oluşturuldu (grafik I)

Vaka grupları ile kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Risk faktörü olabilecek klinik özellikler dikkate alındığında vaka grubunda, grup 1'in %40'unda hipertansiyon, %15'inde diyabet, %20'inde kolesterol yüksekliği, %5'inde trigliserid yüksekliği, %30'unda sigara kullanımı, %30'unda kalp hastalığı ve %20'inde ailede inme öyküsü vardı. Grup 2'de bu oranlar sırasıyla %60, %20, %25, %15, %30, %0, %15 ve grup 3'te ise %75, %25, %35, %10, %20, %10 ve %10 oranında tespit edildi. Hastalardan sadece grup 3'de 1 hastada (%5) tromboflebit öyküsüne rastlandı (Tablo I). Hastalardan 1. grubun %45'inde, 2. grubun %65'inde ve 3. grubun %75'inde birden fazla risk faktörüne rastlandı. Grup 1'de %55 küçük arter, %40 büyük arter sulama alanına ait infarkt, %5 laküner infarkt tespit edilirken, grup 2'de %50 küçük arter, %44 büyük arter sulama alanına ait infarkt ve %6 laküner infarkt saptandı. Bu oranlar grup 3'te sırasıyla %40, %54 ve %6 olarak belirlendi.

Laboratuvar özellikler açısından EKG patolojisi vaka grubunda, grup 1'de %10, grup 2'de %25, grup 3'te %50 oranındaydı. TTE ve TEE tetkikinde yüksek kardioembolik risk, grup 1'de %5, grup 2'de %30, grup 3'te %10 oranında saptandı. Orta

Tablo I. Vakaların klinik özellikleri

Özellik	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	n	%	n	%	n	%
Hipertansiyon	8	40	12	60	15	75
Diabetes mellitus	3	15	4	20	5	25
Hiperkolesterolemi	4	20	5	25	7	35
Hiperlipidemi	1	5	3	15	2	10
Sigara kullanımı	6	30	6	30	4	20
Kalp hastalığı öyküsü	6	30	0	0	2	10
Ailede SVH öyküsü	4	20	3	15	2	10
Trmboflebit öyküsü	0	0	0	0	1	5

Tablo II. Vakaların laboratuvar özellikleri

		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		n	%	N	%	n	%
EKG	P	2	10	5	25	10	50
	N	18	90	15	75	10	50
TTE ve/veya TEE	YR	1	5	6	30	2	10
	OR	2	10	2	10	3	15
Doppler	AS	1	5	3	15	1	5
	HS	1	5	4	20	4	20
FANA	P	4	27	0	0	0	0
	N	11	73	2	100	0	0

P:Patolojik (AF,Ventrikül hipertrofi bulguları)

YR: Yüksek risk

OR:Orta risk

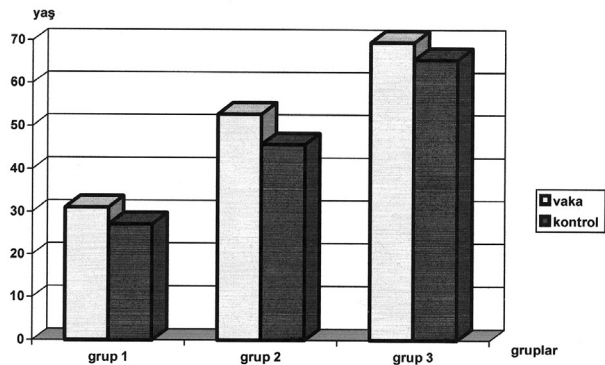
AS:Anlamli karotis stenozu(%50 üzerinde stenozun bulunması)

HS:Hafif stenoz (%50 altında stenozun bulunması)

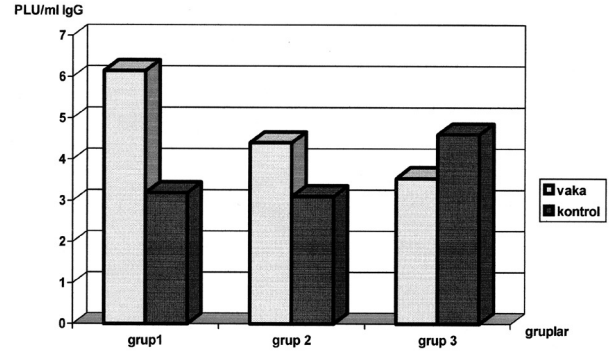
P: Pozitif

Tablo III. Vaka ve kontrol gruplarının ACA IgG ve IgM değerleri

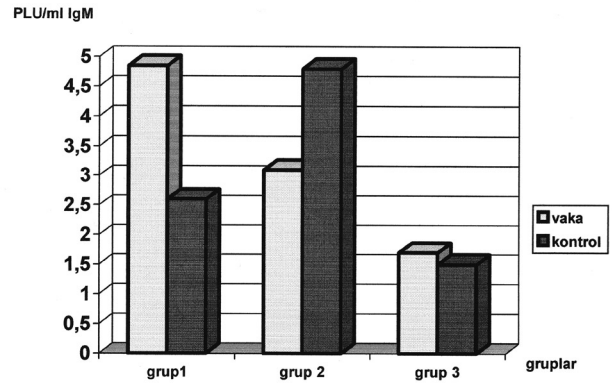
GRUPLAR			N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev
HASTA	GRUP 1	ACA IgG	20	1	18	6,15	5,08
		ACA IgM	20	1	14	4,85	4,16
	GRUP 2	ACA IgG	20	1	16	4,40	3,86
		ACA IgM	20	1	16	3,10	4,34
	GRUP 3	ACA IgG	20	1	12	3,55	2,61
		ACA IgM	20	1	6	1,70	1,30
KONTROL	GRUP 1	ACA IgG	10	1	7	3,20	2,49
		ACA IgM	10	1	6	2,60	1,84
	GRUP 2	ACA IgG	10	1	9	3,10	2,38
		ACA IgM	10	1	30	4,80	8,94
	GRUP 3	ACA IgG	10	2	10	4,60	2,32
		ACA IgM	10	1	2	1,50	2,32



Grafik 1: Olgu ve kontrol gruplarının ortalama yaş değerleri



Grafik II: Olgu ve kontrol gruplarının ortalama ACA IgG düzeyleri



Grafik III: Olgu ve kontrol gruplarının ortalama ACA IgM düzeyleri

kardioembolik risk, 1. ve 2. grupta %10, 3. grupta %15 olarak belirlendi. Karotis-Vertebral doppler USG incelemesinde anlamlı stenoz 1. grupta %5, 2. grupta %15, 3. grupta %5, hafif stenoz ise sırasıyla %5, %20 ve %20 oranında tespit edildi. Hastaların 14'ünde FANA'ya bakıldı ve sadece grup 1'de 4 hastada (%27) pozitif olarak bulundu (Tablo II). Hastalardan yalnız birinde (grup 1) herhangi bir risk faktörüne rastlanmadı ve etyolojik tetkikleri normaldi.

Antikardiolipin antikorlar açısından incelendiğinde, grup 1'in ortalama ACA IgG değeri 6.15 ± 5.08 , ACA IgM değeri 4.85 ± 4.16 , grup 2'nin ortalama ACA IgG değeri 4.40 ± 3.86 , ACA IgM değeri 3.10 ± 4.34 ve grup 3'ün ortalama ACA IgG değeri 3.55 ± 2.61 , ACA IgM değeri 1.70 ± 1.30 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ortalama ACA IgG değerleri ise grup 1'de 3.20 ± 2.49 , grup 2'de 3.10 ± 2.84 , grup 3'de 4.60 ± 2.32 ve ACA IgM değerleri de sırasıyla 2.60 ± 1.84 , 4.80 ± 8.94 , 1.50 ± 2.32 olarak bulundu (Tablo III, grafik II ve III). ACA'lardan IgG 1 hastada (grup 2), IgM 2 hastada (grup 1 ve 3), hem IgG hem de IgM 1

hastada (grup 1) ılımlı yüksek bulundu. Ancak bu hastaların tümünde inme etyolojisinde yer alan diğer risk faktörlerinden en az biri mevcuttu.

Bu veriler ışığında yaptığımız çalışmada yaş gruplarına göre vaka ve kontrol grupları arasında ACA IgG ve ACA IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo III).

TARTIŞMA

İskemik serebrovasküler hastalığın gelişiminde pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörler arasında daha sıklıkla genç popülasyonda antikardiolipin düzeylerindeki artış risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (16). Özellikle inme için başka risk faktörlerine sahip olmayan ve inme geçirmiş olan genç hastaların bu antikorların varlığı açısından araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (17). Bir çok çalışmada, sadece gençlerde değil tüm yaş gruplarında bu antikorların varlığı ve strokla ilişkisinin incelenmesi önerilmektedir (18,19,20). Bu antikorların inme dışında diğer nörolojik hastalıklarla ilişkileri de irdelenmiştir (21). Ağırlıklı olarak antikardiolipin antikor düzeylerindeki artışın inme açısından risk faktörü olmasını destekler çalışmalar olmasına karşın bazı yayınlarda ise bunun bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir (22,23,24,25).

Antifosfolipid antikorların varlığı 1906 yılında sifilis için Wasserman testinin tanıtımıyla ilk kez tanınmış, ancak trombotik epizodlarla ilişkisinin anlaşılması 1960'lı yılları bulmuştur. 1964 yılında Bowie ilk kez antifosfolipid antikor ve tromboz arasındaki ilişkiyi belirlerken, Rapaport ve Feinstein da 1972'de lupus antikoagulan fenomenini yayınlamışlardır (26). Daha sonraki dönemde, 1984'te Harris ve arkadaşları fetal kayıp ve trombozisle yüksek titredeki ACA antikorlarının bağlantısını ortaya koymuşlardır (27). Ancak geniş çalışmalarda trombozis, trombositopeni ve fetal kayıp birlikteliğinin antifosfolipid antikor varlığında bile bir çok muhtemel nedeni olabileceği vurgulanarak bunun direkt ilişkisini belirlemenin kesin olamayacağı belirtilmiştir (28). Bu görüşlerden farklı olarak 1984 yılında Haskell ve arkadaşları kardiolipinlerle kros reaksiyon veren okside LDL'ye karşı benzer antikorların üretildiğini göstermişlerdir. Böylece, aynı çalışmada yaşlı inmeli hastalarda tesbit edilen ACA düzeylerinin altta yatan ateroskleroza

bağlı okside LDL'ye karşı gelişmiş antikorlar olup gerçek antifosfolipid antikor sendromu olamayacağını vurgulamışlardır (29).

Hess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geçici iskemik atak (GİA) ve inme geçiren 110 hastada ACA düzeyleri araştırılmış ve gençlerde yüksek olarak tespit edilerek bunun risk faktörü olarak araştırılması ve dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (30). Bizim çalışmamızda da yüksek bulunan 2 IgG ve 3 IgM değerleri, genç grupta tespit edilmiştir.

APASS grubu (The Antiphospholipid Antibodies In Stroke Study Group) yaptıkları iki farklı çalışmada, ACA pozitifliği ile tekrar eden tromboz vakalar ve ölümler arasındaki bağlantıyı incelemişler ve sonuçta ACA pozitifliğinin tromboz vakalar ya da ölüm için ciddi bir risk artışı yaratmadığını gözlemlemişlerdir. Ancak aynı çalışmada ilk iskemik inmede, ACA yüksekliği inme için ciddi, bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (19,31). Bizim çalışmamızda yüksek ACA düzeyleri olan hastalarda takip edildikleri dönem içinde tekrarlayan okluziv durumlar gözlenmemiştir. Brey ve arkadaşları 50 yaş altı 46 serebral iskemili hastayı 3 yıllık süre boyunca antifosfolipid antikorların varlığı açısından incelemişler ve bunlardan GİA'lı hasta grubunda 21 hastada ACA ya da LAC (lupus antikoagulanı) pozitif olarak tespit etmişlerdir. Bu hastaların hiç birinin SLE ile bağlantısının bulunmadığını ve tekrarlayan iskemik süreçte ACA ya da LAC'a bağlı protrombotik etkinin araştırılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (32).

Bu çalışmalarda görüldüğü üzere ağırlıklı olarak ACA'ların varlığıyla iskemik inme arasındaki bağlantı vurgulanmış ve bu yükseklik diğer risk faktörlerinden ayrı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak yorumlanmıştır. Ancak bazı yayınlar ise bunların henüz yetersiz veriler olduğunu, bazıları ise ACA'ların bağımsız bir risk faktörü olmadığını destekler şekildedir (26,33,34,35). Czlonkowska ve arkadaşlarının 49 vakalık 50 yaş altı bir seride yaptığı çalışmada, ACA düzeyleri ve inme bağlantısı incelenmiş, yüksek titrelili hastalarla strok açısından ACA'ların rolünü belirleyebilmek için daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır (33).

ACA yüksekliğinin inme nedeni olarak yorumlanması için aralıklı olarak yapılan ölçümlerde aynı yüksekliğin tespit edilmesi ve hastalarda başka risk faktörünün bulunmaması

gerekliliği vurgulanmıştır. Tek ölçümle ACA yüksekliğini risk faktörü olarak yayınlayan çalışmalar bu nedenler dikkate alınarak eleştirilmiştir (34).

Bir diğer çalışma Muir ve arkadaşları tarafından 262 akut inme ve 226 kontrol grubu üzerinde yapılmış ve ACA düzeyleri ile inme arasında doğrudan bağlantı bulunamamıştır. Bu bulgularla ACA yüksekliğinin inme için bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve etyolojik araştırmalarda rutin testler arasında yer almasının gerekmediği vurgulanmıştır (35).

Yaptığımız çalışmanın sonucunda, tüm yaş grubu iskemik inmeli hastalarda ACA düzeylerinde anlamlı oranda yükseklik tespit edilmemiş ve ACA'lar inme için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanamamıştır. Bu bulgular ve literatürler ışığında ancak seçilmiş olgularda ACA düzeylerinin araştırılması uygun gözükmektedir. Bu konuda daha geniş ve uzun takipli çalışmaların yapılması daha aydınlatıcı sonuçlar verecektir.

KAYNAKLAR

- 1-Yonemura K, Kimura K, Hasegawa Y, Yokata C, Minematsu K, Yameguchi T: Analysis of ischemic stroke patients aged up to 50 years. *Rinsho Shinkeigaku* 2000, 40:881-886.
- 2-Kuran SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000, 101: 19-24.
- 3-Zetala VH, Novak EM, Camargo CH, Carraro HJR, et al: Stroke in young adults: analysis of 164 patients. *Arq Neuropsiquiatria* 2001, 59:740-745.
- 4-Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T: Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997, 28:1708-1709.
- 5-Joist JH: Hypercoagulability: Introduction and perspective. *Semin Throm Hemost* 1990 16:151-155.
- 6-Ferro D, Quintarelli C, Rasura Me et al: Lupus antikoagulant and fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993, 24:368-373.
- 7-Di Minno G, Martinez J, Cirillo A et al: A role for platelets and thrombin in the juvenile stroke of two siblings with defective thrombin-adsorbing capacity of fibrin. *Atherosclerosis Thromb* 1991, 11:785-790.
- 8-Carhuapoma JR, Mitsias P, Levine SR. Cerebral thrombosis and anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1997 28: 2363-2369.
- 9-Sammaritano LR, Grahavi AE, Lockshin MD: Antiphospholipid Antibody Syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990, 20:81-86.
- 10-The Cerebral Embolism Tasc Force: Cardiogenic brain embolism. The second report of the cerebral embolism tasc force. *Arch Neurol* 1989, 46: 727-743.
- 11-Wolf PA: An overview of epidemiology of stroke. *Stroke* 1990, 21 (suppl II) :II-4-II6.
- 12- Vanninen R, Aikia M, Kononen M, et al : Subclinical cerebral complications after coronary artery bypass grafting: prospective analysis with magnetic resonance imaging, quantitative electroencephalography, and neuropsychological assesment.

Arch Neurol 1998, 55: 618-625.

13- Orenca AJ, Petty GW, Khandheria BK, et al: Risk of stroke with mitral valve prolapse in population- basead cohort study. *Stroke* 1995, 26:7.

14-Cardiogenic Brain Embolism-Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1986, 43:71-80.

15-Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L (for the Lausanne Stroke Registry Group): Cardiac source of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991, 41:855-859.

16-Rohr J, Kittner J, Feeser B, Hebel JR, Whyte MG, Mackor R, et al: Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: The Baltimore-Washington cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996, 53:603-607.

17-Wiborg A, Widder B. Ischemic cerebral infarct in young adults. An overview of epidemiology, etioloji, diagnosis and prognosis. *Ferstcher Med* 1998, 116:20-24, 26-27.

18-feldmann E, Levine Sr: Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immun mecanism, significance, and therapeutic options. *Ann Neurol suppl* 1995, 1,37:S114.

19- The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS): Anticardiolipin antibodies an independent risc factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993, 43:2069-2073.

20-Levin Sr, Brey RL, Sawaya KL et al: recurent stroke and tombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann neurol* 1995, 38:119-121.

21-D'olhaberriague L, Levin SR, et al: Specifity, isotype, and titer distribution of anticardiolipin antibodies in CNS disease. *Nueroloji* 1998, 51: 1376-1380.

22-Montalbun J, Codina A, Ordi J J et al. Antiphospholipids antibodies in cerebral ischemia. *Stroke*-1991;22:750-753.

23-Ginsburg SK, Liang M, Newcomer L, et al: Anticardiolipin Antibodies and the Risk for Ischemic Stroke and Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 1992, 117:997-1002.

24-Coull BM, De Loughery TG, Feinberg WM. Coagulation Abnormalities in Stroke. In Barnett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds) *Stroke, Third Edition*. Churchill Livingstone, Philadelphia. USA 1998, p:967.

25-Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, van Kooten F, Koudstal PJ. Coagulation disorders in young adults with acut cerebral ishcemia. *J Neurol* 1998, 245:21-25.

26-Cambell AL, Pierangeli SS, Welhausen S, Harris EN. Comparison of the effects of anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid antibody syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thromb Haemostat* 1995, 73:529-534.

27-Harris EN, Chan SKH, Asherson RA, et al: Thrombosis, recurent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibdy test. *Arch Intern Med* 1984, 146: 2153-2156.

28-Harris EN. Syndrome of the Black Swan. *Br J Rhomato* 26: 324-326, 1997.

29-Haskell WJ, Camargo C, Williams PT at al. The effect of cessation and resupition of moderate alcohol intake on serum high-ddensity lipoprotein subractions: a controlled study. *N Engl J Med* 1984, 310:805.

30- Hess DC, Kraus J, Adams RJ, et al: Anticardiolipin antibodies: A study of frequency in TIA and stroke. *Neurolojy* 1991, 41:525-528.

31-The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS): Anticardiolipin Antibodies and the risk of recurent thromboocclusive event and death. *Neurology* 1997, 48:91-94.

32-Brey LR, Hart RG, Sherman GD, Tegeler CH: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2004, 10:1; 45-50

Yilmazer ve ark.

people. Neurology 1990, 40:1190-1196.
33- Czlanowska A, Meurer M, Palasik W, et al: Anticardiolipin antibodies, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in a younger patient population? Acta Neurol scand 1992, 86:304-307.

34- Aznar J, Villa P, Yaya R et al. Sneddon's Syndrome and antiphospholipid antibodies. Thromb Res-1993, 69:555-530.

35- Muir WK, Squire IB, Alwan W, Lees RK: Anticardiolipin antibodies in a unselected stroke population. The Lancet 1994, 344:452-456.