

Genç Hastalardaki İskemik İnmede Hematolojik Risk Faktörleri

Özlem COŞKUN, Levent E. İNAN

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Hiperkoagülabil durumlarla venöz tromboz birlikteliği sık olmakla beraber özellikle genç hastalarda iskemik inme ile birliktelikleri de söz konusu olabilmektedir. Biz bu gözden geçirme yazısında; protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (ATIII) eksikliği, faktör V leiden (FVL) gen mutasyonu , protrombin G20210A gen mutasyonu ve antifosfolipid antikorları ile genç iskemik inmeli hastalardaki birlikteliğe değineceğiz.

ABSTRACT

Hematological Risk Factors in Young Patients with Ischemic Stroke

Although hyperkoagulable states are most often associated with venous thrombosis, it can be possible related with ischemic stroke especially in young patients. In this review, we will discuss the relationship between protein C (PC), protein S (PS) and anti-thrombin III (ATIII) deficiency, factor V leiden (FVL) gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation, anti-phospholipid antibodies and ischemic stroke.

GİRİŞ

Akut iskemik inme genel olarak ileri yaşta görülmekle birlikte genç hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Batı ülkelerinde akut inmenin ortalama başlangıç yaşı 75 olarak bildirilmiştir (1-3). Genç erişkinlerde inme göreceli olarak nadir izlenir. Çalışmalarda genç inme yaş aralığı genellikle 15-45 yaş olarak çalışılmıştır (4-8). Bununla beraber bazı çalışmalarda 55 yaş grubu da bu sınıfa dahil edilmiştir (9). The National Survey of Stroke'a göre tüm inmelerin %3.7'si 45 yaş altında olmaktadır (10). Bazı çalışmalarda ise genç erişkindeki yıllık insidans oranı 6-20/100.000 olarak verilmiştir (1-3). Bir başka çalışmada bu oran 5/100.000 kişidir (11). Genç erişkindeki inmelerin çoğu iskemik orjinlidir (12-15).

Genç erişkinlerdeki iskemik inme nedenleri ileri yaşa oranla daha farklı gruplandırılır ve altta yatan sebebi bulmak için daha geniş bir araştırma yapmak gerekebilir. Bu araştırmalar serebral anjiyografi, transözefajial ekokardiyografi, koagülasyon bozukluklarını tespit için testler ve kollajen vasküler hastalıkların araştırılması gibi tetkikleri içermekte-

dir (16). Tablo I'de genç erişkinlerde izlenen iskemik inme sebepleri gösterilmiştir.

Hiperkoagülabil durumlar genç erişkindeki inmelerin %6-15'inden sorumludur (4,7,17-19). Çoğu tip iskemik inmeye kazanılmış antifosfolipid sendromu eşlik eder. Kalıtsal nedenler; protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (ATIII) eksikliği ve daha az olarakta faktör V leiden (FVL) gen mutasyonudur (16). Biz bu gözden geçirme yazısında bu hiperkoagülabil durumlara değineceğiz.

Protein C, Protein S, Antitrombin III Eksikliği

Protein C (PC), endojen bir antikoagülandır. PC ve kofaktörü protein S (PS) karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenirler. PC trombin tarafından aktive edilir. Aktivasyon sonrası endotel yüzeyindeki trombomodülüne bağlanarak faktör Va ve VII-Ia'yı inhibe eder (20-22). Antitrombin III (ATIII) ise serin proteaz inhibitörüdür. Trombin ile inaktifte olmaktadır (20). PC, PS ve AT III eksiklikleri otozomal dominant geçiş paterni gösterirler. Eğer hastada aile hikayesinden şüpheleniliyorsa diğer aile

Tablo 1. Genç erişkinde iskemik inme sebepleri (16).

Kardiyoembolik

Atrial fibrilasyon

Patent foramen ovale

Prostetik kalp kapağı

Romatizmal kalp hastalığı

Kardiyomyopati

Sol ventriküler trombusla olan myokard infarktüsü

İnfektif endokardit

Aterosklerotik tıkaçıcı hastalıklar

Arterial disseksiyon

Hematolojik nedenler

Antifosfolipid antikorları

Protein C, protein S veya antitrombin III eksikliği

Lupus antikoagülanı

Faktör V leiden gen mutasyonu

Vaskülitler/konnektif doku hastalıkları

Bağımlılık yapan maddelerin kötü kullanımı

Tablo 2. Koagülopati testleri ve kalıtım paternleri. (aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: protrombin zamanı, FV: Faktör V, FVL: Faktör V Leiden, OD: otozomal dominant). (36)

	Assay Tipi	Doğrulama gerekliliği	Kalıtım Paterni
Kalıtsal koagülopatiler			
AT III	Fonksiyonel	Evet, 2-3 ay sonra tekrar	OD
PC	Fonksiyonel	Evet, 2-3 ay sonra tekrar	OD
PS	Fonksiyonel ve/veya serbest antijen	Evet, 2-3 ay sonra tekrar	OD
APCR	APCR screen (aPTTT, plazmada FV eksikliği)	Evet, PT bazında APCR tarama veya FVL genotipleme	OD
Protrombin gen mutasyonu	G20210A genotipi	Hayır	OD

bireyleri de testler açısından düşünülebilir (23-25). Tablo II’de hastalıkların geçiş paternleri gösterilmiştir.

PC, PS ve AT III eksikliği ile arteriyel tromboz birlikteliği sık değildir (26). Bu genellikle böyle bilinmesine rağmen arterial iskemik inmede bildirilen prevalans çalışmalarda %23’e kadar çıkabilmektedir (25).

Elli hastadan oluşan bir çalışmada 45 yaş altında diğer risk faktörleri bulunmadan PC eksikliğine %6 oranında rastlanılmıştır (27). Başka bir çalışmada ise bu oran %5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 45 yaş altı akut serebral infarkt nedeni ile takip edilen hastalar dahil edilmiş (28). Bir Japon çalışmasında PC eksikliğine rastlanma oranı daha yüksek bulunmuştur (%21). Bu çalışmada 34 heterozigot PC eksikliği olan hasta değerlendirilmiştir. Aterotrombotik serebral infarktı olan ve PC eksikliği bulunan hastaların yaş ortalamaları PC seviyeleri normal olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha genç bulunmuş (29).

PS eksikliği iskemik inmelere PC eksikliğine oranla daha sık eşlik etmektedir (26). Otuzaltı hastalık genç hasta grubundan oluşan bir çalışmada PS eksikliğine %13 olarak rastlanılmıştır. Bu hastalarda serebral infarktı takiben en azından 3 ay sonra koagülasyon testleri çalışılmıştır (20). Başka bir çalışmada ise bu oran %23 olarak daha yüksek tespit edilmiştir (30).

AT III eksikliği de PC eksikliğine benzer şekilde iskemik inmelere daha az oranda eşlik etmektedir. Martinez ve arkadaşları (28), 55 yaş altında iskemik inme ile ATIII eksikliği birlikteliğini %8 olarak bildirilmiştir. Bir İsveç çalışmasında ise oran %5 olarak verilmiştir (31).

Kalıtsal koagülasyon defektleri fonksiyonel assay tarama testleri ile değerlendirilirler (23,25). Fakat doğru tanı zor olabilir, çünkü testler çeşitli tıbbi durumlardan, farmakolojik ve hematalojik durumlardan etkilenebilmektedir (23-25,32-34) (Tablo III). Anormal testler tekrar edilmelidir. Önerilen şudur ki; trombotik olayı takiben testler 2-3 ay sonra tekrarlanmalıdır. Çünkü akut tromboz döneminde testlerin yanlış anormal bulunma ihtimalleri yüksektir (23,35). Bu durum tedavinin belirlenmesi aşamasında önemli olmaktadır (36). Ayrıca testler akut trombotik olay sırasında da yapılmamalıdır. Genellikle trombotik olaydan 6-8 hafta sonra yapılabilir (25,26,37). Eğer hasta heparin tedavisi alıyorsa testten en az bir gün önce ve warfarin tedavisi alıyorsa testten en azından 2 hafta önce tedaviye ara verilmelidir (26).

İnme korunmasında koagülopatilerde warfarin, aspirin veya placebo ile tanımlanmış en iyi stratejiyi belirleyecek prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bununla birlikte venöz veya arteriyel trombotik olayı olan hastalarda koagülopatinin bulunması durumunda uzun dönem antikoagülasyon, warfarin kullanılmaktadır (36).

Tablo 3. Koagülasyon test sonuçlarını değiştiren tıbbi, farmakolojik ve hematolojik faktörler (25)

	Protein C	Protein S	ATIII	APCR oranı	LA	ACL
Fizyolojik						
Akut tromboz	↓	↓	↓	↓
İskemik inme	...	↓	↓
DVT/PE	↓	↓	↓	↓
Karaciğer hastalığı	↓	↓	↓
Nefrotik sendrom	↓	↓	↓
DIC	↓	↓	↓
Ciddi travma	↓
Sepsis	↓
Postoperatif dönem	↓
Akut respiratuvar distress	↓
Malnütrisyon	↓
Malignansi	↓
Enfeksiyonlar	+	+
Diabetes mellitus	↑	↓	↓
İskemik kalp hastalığı	↑
Yaşlanma	↓	...	↓	↓	...	+↑
Kadın cinsiyet	↓
Gebelik	↓	↓	↓	↓
Multiparite	+↑
Menapoz	↑
Romatoid faktör	Y+
Hipergamma globulinemi	Y+
Sigara içimi	↓
Kolesterol yüksekliği	↓	...	↑
Trigliserid yüksekliği	↑
Fibrinojen	↑	...	↑
Farmakolojik						
Dogum kontrol ilaçları	↓	↓	↓	↓
Warfarin	↓	...	↓	...	Y+	...
Heparin	↓	↓	Y+	...
L-asparajinaz	↓
Hematolojik						
Faktor VIII yüksekliği	↓	Y+	...
Yüksek PC, ATIII veya plazminojen	↓
Düşük PS	↓
APCR	...	↓

(DVT: Derin ven trombozu; PE: pulmoner emboli; DIC: Dissemine intravasküler koagülopati; Y+: Yalancı pozitif); ...: İlgisiz; +: Pozitif; ↓: Düşük; ↑: Yüksek; +↑: Artmış pozitiflik

Tablo 4. Antifosfolipid Antikor Sendromu tanı kriterleri (56)

Klinik Kriterler

Vasküler tromboz

1. Herhangibir doku veya organda bir veya daha fazla klinik arteriyel, venöz veya küçük damar tromboz epizodunun olması. Tromboz görüntüleme yöntemleri ile gösterilmelidir. Yüzeysel venöz tromboz haricindeki olgularda doppler ultrasonografi veya histopatolojik doğrulama gerekir.

Gebelik Morbiditesi

1. Bir veya daha çok defa ultrasonografi veya muayene ile normal olduğu dökümente edilmiş olan fetusun 10. hafta veya sonrasındaki kaybı veya

1. Bir veya daha fazla prematüre doğum veya morfolojik olarak normal fetusun preeklempsi veya ciddi plazental yetmezlik nedeniyle 34. hafta veya daha sonrasında kaybı veya

2. Maternal anatomik veya hormonal anormalliklerle gebeliğin 10. haftasından önce bir veya daha fazla ardışık açıklanamayan spontan düşüklük olması ve maternal ve paternal kromozomal anormalliklerin dışlanması

Laboratuvar Kriterleri

1. Kanda IgG ve/veya IgM izotipinde orta-yüksek titrelerde antikardiolipin antikorlarının ELISA ile 6 hafta veya daha fazla ara ile iki veya daha fazla tespit edilmesi.

2. 6 hafta veya daha fazla ara ile iki veya daha fazla defa plazmada lupus antikoagülanının (LA) International Society of Thrombosis and Hemostasis'in klavuzuna göre tespit edilmesi.

Özellikle venöz trombozlardaki tedavi yaklaşımı international normalizasyon oranını (INR) 2-3 arasında tutmaya yönelik uzun süreli antikoagülasyondur. Bu tedavi ile ilgili bir çalışmada %90'dan fazla idiopatik venöz tromboz riski azalmıştır (38).

Aktive Protein C Rezistansı (APCR)

Fizyolojik durumlarda trombin, endothelial yüzeye bağlandığı zaman protein C'yi aktive protein C'ye (APC) çevirir. Daha sonra APC kofaktör Va ve VIIIa'yi inaktive eder (39). APCR'de factor V de meydana gelen nokta mutasyonu nedeni ile arginin 506'nin yerine glisin geçmekte ve PC ile factor V arasındaki etkileşim bozulmaktadır (40,41). Sonuçta mutant faktör V, faktör V Leiden (FVL) olarak adlandırılır. APC'nin antikoagülasyon özelliği bozulmakta ve tromboza eğilim artmaktadır (39). Genel popülasyondaki FVL allelik sıklığı %1-8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 3380 kromozom

24 popülasyonda çalışılmıştır. Avrupalı hastalarda allelik sıklık daha fazla bulunmuştur (42).

APCR arteriyel inmeli hastalarda %38 oranına kadar bulunabileceği bildirilmiştir (25). Nabavi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (43) 45 yaş altı 225 genç inmeli hastanın "kriptojenik" alt grubunda toplanan 94 inmeli hastada FVL mutasyonuna %15.9 oranında rastlanılmıştır. Yine başka bir genç inme ile ilgili çalışmada ki bu çalışmanın yaş ortalaması 39 dur, FVL mutasyonuna rastlanılma oranı %14.9 olarak bildirilmiştir (44).

Bununla birlikte FVL mutasyonu ile inme arasında ilişkinin olmadığına dair negatif çalışmalarda vardır (45,46).

İnme nedeni bilinmeyen hastalarda FVL mutasyonu ile karşılaşma oranı %12 iken altta yatan herhangi başka bir inme nedeni olan hastalarda bu oran %1.5 olarak belirtilmiştir. FVL mutasyonu iskemik inmeye hafif derecede eşlik etmektedir (47).

FVL serebral venöz trombozu olan hastalarda kontrol grubuna oranla daha sık bulunmaktadır (48).

Erişkin arteriyel inmesi olan hastalarda FVL testi rutin olarak önerilmemektedir. Fakat bu test şüphelenilen nadir olgularda kullanılabilir. Yine venöz trombozu olan hastalarda akla gelmelidir (48). FVL için PCR testi akut trombozdan etkilenmez (25).

Venöz tromboz sonrası antikoagülan tedaviye ne kadar süre devam edileceği açısından yeterli veri yoktur. Aynı şekilde arteriyel inmelerdeki yaklaşımla ilgili de önerilen kesin bir tedavi yaklaşım şeması mevcut değildir (38).

Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombini kodlayan genin çevrilmeyen bölgesinde nukleotid 20210 da guaninin adenine transisyonunu içerir (39). Mutasyona bağlı hiperkoagülabilité mekanizması bilinmemektedir fakat, trombin miktarında artışla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (25).

İskemik inmede prevalansı %1-12.5'dur (44, 46, 49). Aslında G20210A mutasyonu protrombin genindeki (faktor II) venöz trombozların herediter sebepleri arasında ikinci sırada yer alır. Arteriyel inme ile birlikteliği ise halen tartışmalıdır (26).

Bir çalışmada iskemik inmeyi de içeren arteriyel inmeli hastalarda (71 olgu) protrombin mutasyonuna hasta grupta %5.7 oranında rastlanılırken bu oran kontrol grubunda %0.7 olarak tespit edilmiştir (50). Yine başka bir çalışmada 50 yaş altında heterozigot gen mutasyonuna %9.7 ve homozigot gen mutasyonuna ise %2.7 oranında hasta grubunda rastlanılırken kontrol grubunda %2.5 heterozigot mutasyon izlenmiştir. İskemik inme için protrombin mutasyonuna eşlik eden odds ratio 5.1 olarak belirtilmiştir (49). Son dönemlerde yayımlanan bir çalışmada da yine "kriptojenik" inmesi olan genç inme populasyonunda protrombin G20210A mutasyonunun risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (51).

Bu çalışmaların aksine "The Physicians Health Study'de" prospektif olarak değerlendirilen hastalarda (4916 olgu) myokard infarktüsü, inme veya venöz tromboz için bu mutasyonun tahmini oranı 1.05 bulunmuş (52). Fransız inme çalışmasında 45 yaş altı inme hastalarında protrombin gen mutasy-

onuna rastlanma oranı %6.4 olarak bulunurken bu oran kontrol grubunda ise %3.7 olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel bir fark bulunamamıştır (53). Sonuç olarak protrombin G20210A pediatrik inme grubunda kontrol grubuna göre daha sık olabilir aynı şekilde venöz trombozla da daha sık olabilir. Ancak bu konulardaki prospektif çalışmalar yeterli değildir (48).

Protrombin gen mutasyonunu tespit etmek için kullanılan test pozisyon 20210 daki guanine arginin mutasyonu için PCR testidir. Plazma protrombin seviyeleri homozigot ve heterozigot bireylerde mutasyonla koreledir fakat protrombin seviyesi genetik testle karşılaştırıldığında spesifite veya sensitivitesi değerlendirilmemiştir (25)

Arteriyel inmelerdeki yaklaşımla ilgili de önerilen kesin bir tedavi yaklaşım şeması mevcut değildir (38).

Antifosfolipid Antikorları (aPL)

Antifosfolipid sendromu (APS), ilk defa Harris ve arkadaşları tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır (54). Tanı dokularında iskemiye neden olan arteriyel veya venöz trombozların varlığı ile birlikte aPL'lerin orta-yüksek derecede artışı ile olur (55). Tablo IV'de antifosfolipid sendromu tanı kriterleri özetlenmiştir. Fosfolipidlerin koagülasyon testlerinde uzama bulunduğu zaman bu "Lupus Antikoagülanı (LA)" olarak isimlendirilir. Kardiyopinin gibi negatif yüklü fosfolipidlere karşı antikor gelişimi (aCL) de söz konusudur. LA ve aCL'ler aynı hastada birlikte olabilirler (56). aPLantikorları normal hemostazı etkilerler. aPL antikorları rekürren arteriyel ve/veya venöz tromboz, trombositopeni ve sıklıkla gebelik komplikasyonları ile giden primer aPL sendromuna da eşlik edebilir. aPL'nin eşlik ettiği diğer bir hastalık ise Sneddon sendromu'dur. Bu sendromda da aPL antikorlarının yanısıra tekrarlayan serebral infarktlara cilt lezyonları eşlik eder (26,56). aPL antikorları ayrıca enfeksiyonlara da eşlik edebilir (57).

aPL ilk iskemik inme için özellikle genç hastalarda risk faktörü olabilir. Tekrarlayan inmelerdeki rolü açık değildir (56).

Brey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (58) aPL 45 yaş altında iskemik inme riskini arttırmış

olarak tespit edilmiştir. Nencini ve arkadaşlarının yaptıkları 45 yaş altı hastalardaki çalışmada (59) tekrarlayan inme riski aPL ile artmış tespit edilmiştir. Bu çalışmaların aksine Blohorn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (60) 45 yaş altı inmeli hastalarda artmış bir inme riski tespit edilmemiştir.

The Euro-Phospholipid Project Group'un yaptıkları APS sendromu olan hastalardaki çalışmada (61), primer APS hastaların %53.1 inde, APS ile birlikte Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) birlikteliği %36.2 tespit edilmiş derin ven trombozu en sık izlenen trombotik olay (%31.7) olarak belirtilmiştir ve inme ise en sık izlenen (%13.1) arteriyel trombotik olay olarak saptanmıştır.

Serebral iskemik olaylar herhangi bir vasküler alanda olabilir (56). Beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında APS'de subkortikal beyaz cevherde küçük odaklarda yüksek sinyal intensitesine rastlanılabilir (62). Fakat bu görünüm APS için spesifik değildir.

aPL antikorlarına eşlik eden inmede primer korunma ile ilgili yeterli veri yoktur (56). Önerilerden birisi APL sendromlu semptomatik hastaları en azından antikorlar kaybolduktan 6 ay sonrasına kadar tedavi etmektir. Fakat Bauer (63), tekrarlayan trombozu olan olgularda INR takibi ile (INR:2-3) tedavi önermiştir. Ayrıca INR'nin 3-4 aralığında kullanımı ile ilgili önerilerde vardır. Bazı otörlerde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı fikrini ileri sürmüştür (64,65). Tromboembolik olayların yüksek riski düşünüldüğünde asemptomatik beyin lezyonlarının gelişmesi ve kognitif fonksiyon bozukluğundaki ilerleme antikoagülan tedavinin yeterli endikasyonu olarak bildirilmesine rağmen genel olarak asemptomatik hastaları aspirinle tedavi etmek mantıklı olabilir (56).

Risk faktörü bulunamayan hastalarda bu testlerin taranması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Kesin olmamakla beraber bu risk faktörleri ile birliktelik gösteren iskemik inmelerde genel yaklaşım antikoagülyasyondur. Sonuç olarak iskemik inme ile ilgili koagülopati taraması; (1) ateroskleroz için çok az risk faktörü olan hastalarda, (2) tekrarlayan trombozlarda, (3) trombozla ilgili güçlü aile hikayesi olması durumunda, (4) trombozun genç yaşta olması durumunda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Giroud M, Milan C, Beuriat P, et al. Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischemic attacks. The Stroke Registry of Dijon. *Int J Epidemiol* 20:892-899, 1991.
2. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998): first year results. *Stroke* 28:2500-2506, 1997.
3. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 339:342-344, 1992
4. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 28:1702-1709, 1997.
5. Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 59:26-33, 2002.
6. Munts AG, van Genderen PJJ, Dippel DWJ, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischemia. *J Neurol* 245:21-25, 1998.
7. Adams HP, Kappelle JL, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in Iowa registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 52:491-495, 1995.
8. Nedeltchev K, Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76:191-195, 2005.
9. Mettinger KL, Soderstrom CE, Neiman J. Stroke before 55 years of age at Karolinska Hospital 1973-77. A study of 399 well-defined cases. Risk indicators and etiological considerations. *Acta Neurol Scand* 70:415-422, 1984.
10. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke: clinical findings. *Stroke* 12:113-44, 1981.
11. Adams H, Butler M, Biller J, Gilbert J. Non-hemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 43:793-796, 1986.
12. Rozenhul-Sorokin N, Ronen R, Tamir A, et al. Stroke in the young Israel. Incidence and outcomes. *Stroke* 27:838-841, 1996.
13. Leno C, Berciano J, Combarros O, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 24:792-795, 1993.
14. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke* 19:977-981, 1998.

15. Qureshi AI, Safdar K, Patel M, et al. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes and prognosis. *Stroke* 26:1995-1998, 1995.
16. O'Neill BJ, Geis CC, Bogey RA, et al. Stroke and neurodegenerative disorders.1. Acute stroke evaluation, management, risks, prevention and prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 85:3-10, 2004.
17. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 21:382-386, 1990.
18. Williams LS, Garg BP, Cohen M, et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 49:1541-1545, 1997.
19. Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PR. Causes of ischemic stroke in young. *Postgrad Med* 73:8-16, 1997.
20. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 25:287-290, 1994.
21. Cros D, Comp PC, Beltran G, Gum G. Superior sagittal sinus thrombosis in patient with protein S deficiency. *Stroke* 21:633-636, 1990.
22. Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 21:1077-1080, 1990.
23. Brigden ML. The hypercoagulable state: who, how and when to test and treat. *Postgrad Med* 101:249-267, 1997.
24. Macik BG, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 16:375-387, 1995.
25. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 31:3067-3078, 2000.
26. Moster ML. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuro-Ophthalmol* 23:63-71, 2003.
27. Camerlingo M, Finazzi G, Casto L, et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 41:1371-1373, 1991.
28. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors, reports of 10 young adults. *Stroke* 24:19-25, 1993.
29. Sakata T, Kario K, Katayama Y, et al. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res* 94:69-78, 1999.
30. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* 20:1657-1661, 1989.
31. Vrethem M, Dahle C, Lindahl T. Association between deficiency of free protein S and anticardiolipin antibodies in patients ≤ 65 years of age with acute ischemic stroke and TIA. *Eur J Neurol* 5:491-497, 1998.
32. Tatlısumak T, Fisher M. Hemathologic disorders associated with ischemic stroke. *J Neurol Sci* 140:1-11, 1996.
33. Hart RG, Kanter MC. Hemathologic disorders and ischemic stroke: a selective review. *Stroke* 21:1111-1121, 1990.
34. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke: the role of protein C and protein S. *Stroke* 24:1496-1500, 1993.
35. Comp PC. Laboratory evaluation of protein S status. *Semin Thromb Hemost* 16:177-181,1990.
36. Bushnell CD, Goldstein LB. Physician knowledge and practices in the evaluation of coagulopathies in stroke patients. *Stroke* 33:948-953, 2002.
37. Reiner A, Frank MB, Schwartz SM, et al. Coagulation factor XIII polymorphisms and the risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women. *Br J Haematol* 116:376-382, 2002.
38. Payne JR, Coull B. Antithrombotic therapy for stroke in young adults. *J Thromb Thrombolysis* 20:127-132, 2005.
39. Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. *Curr Opin Hematol* 6:291-297, 1999.
40. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64-67, 1994.
41. Hajjar K A. Factor V leiden: An unselfish gene? *NEJM* 331:1585-1587, 1994.
42. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346:1133-1134, 1995.
43. Nabavi DG, Junker R, Wolff E, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischemia: a case control study on 225 patients. *J Neurol* 245:653-658, 1998.
44. Margaglione M, D'Andrea G, Giulianin, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in association with factor V Leiden. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 19:1751-1756, 1999.
45. Tosetto A, Ruggeri M, Castaman G, et al. Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke: a case-control study. *Blood Coag Fibrin* 8:397-402, 1997.

46. Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovik DS, et al. Risk of stroke in young women and two thrombotic mutations: Factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 29:577-580, 1998.
47. Landi G, Cella E, Martinelli I, et al. Arg 506GIn factor V mutation and cerebral ischemia in the young. *Stroke* 27:1697-1698, 1996.
48. Van Cott EM, Laposata M, Prins MH. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous and arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 126:1281-1295, 2002.
49. De Stefano V, Chiusulo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 91:3562-3565, 1998.
50. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS, et al. Prevalence of prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 78:1430-1433, 1997.
51. Aznar J, Mira Y, Vayá A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 91:1031-1034, 2004.
52. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP, et al. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 99:999-1004, 1999.
53. Bentolila S, Ripoll L, Drouet L, et al. Thrombophilia due to 20210 G-A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke*. 28:1846-1847, 1997.
54. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 187:1088-1089, 1983.
55. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International Consensus Statement On Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum.* 2:1309-1311, 1999.
56. Brey R. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 20:105-112, 2005.
57. Gharavi AE, Peirangeli SS. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. *Lupus* 7:52-54, 1998.
58. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 33:2396-2400, 2002.
59. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 23:189-193, 1992.
60. Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute phase of cerebral ischemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovascular Dis* 13:156-162, 2002.
61. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid Syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019-1027, 2002.
62. Uggetti C. Stroke in young people: imaging. *Neurol Sci* 24:15-16, 2003.
63. Zielinska J, Ryglewicz D, Lechowicz W, et al. Anticardiolipin antibodies are independent risk factor for ischemic stroke. *Neurol Res* 21:653-657, 1999.
64. Metz LM, Edworthy S, Mydlarski R, et al. The frequency of phospholipid antibodies in an unselected stroke population. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 25:64-69, 1998.
65. Tanne D, D'Olhaberriague L, Schultz LR, et al. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* 52:1368-1373, 1999.

Yazışma Adresi:

Özlem Coşkun
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
Cebeci
ANKARA

Tel: (0.312) 363 33 30
Faks: (0.312) 466 36 26
E-mail: oecoskun@yahoo.com