



Dr. Ayşegül ÇAKIR  
Dr. Şerefur ÖZTÜRK  
Dr. Şenay ÖZBAKIR

## İLERİ YAŞ AKUT STROK HASTALARINDA PROTEİN C AKTİVİTESİ VE REZİSTANSI

### PROTEIN C RESISTANCE AND ACTIVITY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE STROKE

#### ÖZ

Özellikle genç hasta popülasyonu arasında rutin olarak araştırılan hiperkoagülabilitenin, ileri yaş akut strok hasta grubundaki yeri tartışmalıdır.

Bu çalışmada, endogen antikoagulan olan Protein C aktivitesi (PCA) ile aktive protein C rezistansının (APCR) yaş, lezyon özellikleri, klinik, prognoz ve diğer risk faktörleri ile bağlantısı, ileri yaş grubundaki akut iskemik strok hastalarında araştırıldı.

Akut iskemik strok tanısı ile izlenen 22 kadın ve 25 erkek, toplam 47 hastada PCA ile APCR strokun ilk 3 gününde çalışıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $66 \pm 16$  olarak tespit edildi. APCR değerleri hastanın 10' nunda normal laboratuvar değerlerinin dışında, PCA ise 9 hastada anormal düzeyde bulundu. Prognostik değerlendirme olarak, ilk 10 günde hayatta kalmalarına göre yapılan gruplandırma ise, PCA, hayatta kalanlarda eksitus olanlara göre belirgin olarak yüksekti ( $p=0.017$ ). Diabetes mellitusu olan ve olmayan hasta grupları hemostatik parametreler ve PCA için karşılaştırıldığında, diabeti olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak belirgin anlamlılıkta düşüklük tespit edildi ( $p=0.038$ ). PCA'nın açlık kan şekeri, CRP ve fibrinogen ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. PCA anormalliği eksitus olan hastalarda yüksek oranda bulundu ( $p=0.05$ ).

Sonuç olarak, protein C ve diğer endogen antikoagulanların genç strok hastalarında aktive protein C rezistansı ile beraber önem taşımalarının yanısıra, ileri yaştaki hasta popülasyonunda diğer inflamatuvar, metabolik kötü prognostik risk faktörleri ile etkileştiği sonucuna varıldı. Verilerimiz Protein C aktivasyonunu arttıracak yöntemlerin, strok tedavisinde önemli olabileceği ve prognozu değiştirebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Protein C, Strok, Faktör V Leiden, İleri yaş.

#### ABSTRACT

Hypercoagulability's place, which is especially inquired in routine in the young patient population, is controversial in the elderly group of the acute stroke patients.

In this study, the activity of natural endogen antikoagulan Protein C and the active Protein C resistance's relationship to the age, characteristics of the lesions, clinical course, prognosis and other risk factors were investigated in adult group of acute ischemic stroke patients.

The activity of Protein C and APC resistance was studied in 47 patients (22 female, 25 male) which were diagnosed as acute ischemic stroke in the first three days of their stroke. The age average of the patients included in the study was found  $66 \pm 16$ . In 10 patients the APC resistance was found to be abnormal according to the normal laboratory values. The Protein C activity was found abnormal in 9 patients.

When the patients having DM and those who didn't, were compared according to the haemostatic parameters and Protein C activity, the diabetic patients were found to have statistically meaningful prominent low levels than the non-diabetic group ( $p=0.038$ ). The prognostical assesment which was made to depend on the first ten days survival showed that the Protein C activity was prominently higher in the patients who survived than the patient who had died ( $p=0.017$ ). The abnormality in Protein C activity was found in high rates in the patients who died.

When the Protein C activity and the other laboratory parameters were inquired, negative corelation was found between the Protein C activity and lasting blood glucose levels, CRP and fibrinogen

As a conclusion, Protein C and the other endogen antikoagulan are important with the APC resistance in young stroke patients, but in adult group patient population they interact with inflammatory, metabolic poor prognostic factors. We found that, the decrease in Protein C activation was not correlated to the increase in APC resistance.

Our results conclude that the methods that will increase Protein C activation could be important in stroke treatments and may change the prognosis.

**Key words:** Protein C, Stroke, Factor V Leiden, Elderly.



## GİRİŞ

Strokin risk faktörlerinin beirlenmesi, strok prevalansı ve insidansının genel toplumda azalmasına yönelik çalışmaların temelini oluşturur.

Strok risk faktörü olarak koagulasyon fibrinolizis kaskadını etkileyen durumlar özel bir önem taşımaktadır. Endojen anti-koagulanların (protein C, protein S, AT III) strokta risk faktörü ve prognostik faktör olarak rolleri araştırılmaktadır. Daha çok genç yaş grubunda araştırılmış olan bu faktörlerin ileri yaşlardaki önemi açıklık kazanmamıştır.

Hiperkoagulabilite yaratan durumların herediter eksikliğinin yanısıra, kazanılmış yetmezliklerinin de yaygın olarak görülebileceği ve ilerleyen yaşla birlikte pek çok sistemik hastalıklarla birlikteliği ile ilgili çalışmalar da dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada, erişkin yaş grubundaki akut iskemik strok hastalarında, doğal endogen antikoagulan olan, Protein C' nin aktivitesi ile aktive Protein C rezistansının yaş, lezyonun özellikleri, klinik gidiş, prognoz ve diğer risk faktörleri ile bağlantısını araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde Ağustos 2002-Kasım 2002 tarihleri arasında akut iskemik strok tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 22 kadın ve 25 erkek olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi.

Hastaların strok tanıları, Dünya Sağlık Örgütü' nün, "hızla gelişen serebral işlevlerin fokal bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi" şeklindeki strok tanımına uygun olarak belirlendi (1).

### Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. ilk 24 saat içinde başvuran kranial BT ve klinik olarak iskemik strok gösterilmiş hastalar
2. Daha önce bilinen bir hematolojik hastalığının olmaması
3. Daha önce bilinen hepatolojik ve nefrolojik hastalığının olmaması
4. Son 3 ay içinde herhangi bir kan ürünü almamış olması
5. Ağır enfeksiyon veya sepsis durumunun olmaması
6. DIC tablosunun olmaması
7. Heparin, trombolitik ajan ve warfarin kullanmıyor olması

Hastaların daha önce geçirilmiş strok, sistemik hastalık (DM, Hipertansiyon, kalp hastalığı), sigara, alkol kullanımı, sürekli ilaç kullanımını içeren anamnez bilgileri elde edildi. Hastaların tümünün ilk 24 saat içinde bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT) çekildi ve BBT' de tespit edilen lezyonların lokalizasyonu, arter sulama alanı belirlendi.

Lezyonun boyutu, lezyonun en geniş olarak ortaya çıktığı BT kesitinde en x boy x görünen kesit sayısı olmak üzere hesaplandı. Hastaların klinik değerlendirmelerinde, bilinç düzeyleri açık, somnolans, stupor ve koma olarak sınıflandı. Parezi lateralizasyonu ve derecesi değerlendirildi. Hastaların bilinç düzeyleri ayrıca Glasgow koma skalası ile de belirlendi. Fonksiyonel durumları giriş ve taburculuğunda Rankin Fonksiyonel Değerlendirme skalası ile tespit edildi.

Tablo 1 -Hastaların Demografik Özellikleri

| Parametre        | N     | %  |      |
|------------------|-------|----|------|
| Strok Öyküsü     | Var   | 8  | 83   |
|                  | Yok   | 39 | 17   |
| Sigara Kullanımı | Var   | 16 | 34   |
|                  | Yok   | 31 | 66   |
| DM               | Var   | 8  | 17   |
|                  | Yok   | 39 | 83   |
| HT               | Var   | 24 | 51.1 |
|                  | Yok   | 23 | 48.9 |
| Kalp Hastalığı   | Var   | 19 | 40.4 |
|                  | Yok   | 28 | 59.6 |
| Cinsiyet         | Kadın | 22 | 46.8 |
|                  | Erkek | 25 | 53.2 |

Hemostaz parametrelerinden ilk gün ve 10. gün APTT, PTT ve INR çalışıldı. Strokin ilk günü Protein C aktivasyon ölçümleri, aktive Protein C rezistansı çalışıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde student's t testi, Ki Kare çapraz test, Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve p< 0,05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların (22 kadın, 25 erkek) yaş ortalaması 66.57±16.117 olarak tespit edildi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

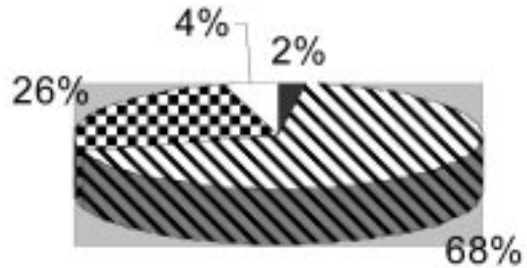
Hastaların BBT' lerinde tespit edilen lezyonların arter alanına göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

Aktive Protein C rezistans değerleri 10 hastada (%25) normal laboratuvar değerlerinin dışında bulundu.

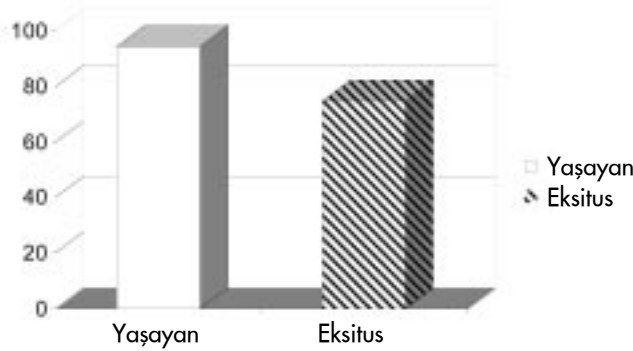
Protein C aktivitesi düzeyleri 9 hastada (%22.5) düşük bulundu.

Diabetes Mellitusu olan ve olmayan hasta grupları Protein C aktivitesi için karşılaştırıldığında, diabetes mellitusu olan grupta (74.67±22.09), diabetes mellitusu olmayan gruba göre (93.49±22.95) istatistiksel olarak belirgin anlamlılıktta düşüklük tespit edilmiştir (p=0.038).

Glasgow koma skalasına göre, GKS skoru 10' un altında olanlar ve üstünde olanlar olarak hastalar iki gruba ayrıldığında hemostaz parametreleri ve Protein C aktivitesi, APC rezistansı düzeyleri fark göstermedi. Ancak prognostik değerlendirme olarak hastaların ilk 10 günde hayatta kalmalarına göre yapılan gruplandırmada ise, Protein C aktivitesi hayatta kalan



Şekil 1. Arter alanına göre lezyon dağılımı.



Şekil 2. Yaşayan ve eks. olan hastalarda protein C aktivasyon düzeyleri

hastalarda ( $94.50 \pm 21.43$ ), eksitus olan hastalardan ( $74.70 \pm 26.16$ ) belirgin olarak yüksek bulundu ( $p=0.017$ ) (Şekil 2).

Bu hastalarda Protein C aktivitesi ile birlikte bulunan parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Açlık kan şekeri düzeyleri  $140 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde ve altında olan hasta gruplarında değerlendirme yapıldığında, Protein C aktivitesi düzeyinin kan şekeri bu sınırın altında olan hastalarda, ( $96.49 \pm 20.56$ ) üstünde olanlara ( $84.84 \pm 25.25$ ) göre daha yüksek olduğu, ancak bunun istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi. ( $p=0.092$ ) APC rezistansı düzeyi için de benzer durum sözkonusu idi ( $p=0.078$ ).

Protein C aktivitesi ile diğer laboratuvar parametrelerin korelasyonunu araştırdığımızda Protein C aktivitesi ile açlık kan şekeri ( $r = -0.287$ ;  $p=0.051$ ), CRP ( $r = -0.316$ ;  $p=0.032$ ), fibrinogen ( $r = -0.299$ ;  $p=0.042$ ) arasında negatif korelasyon tespit ettik. APC rezistansı ile sadece APTT korelasyon gösterdi ( $r = -0.351$ ;  $p=0.027$ ).

Çapraz tablo değerlendirmesinde hipertansif hastalarda tespit edilen anormal APC rezistans değerleri sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.058$ ).

Protein C aktivitesi anormalliği bu değerlendirmede eksitus olan hastalarda yüksek bulundu ( $p=0.05$ ).

## TARTIŞMA

Koagülasyon ve fibrinolizis kaskadı birbirinin devamı olan ve çoğu aşamada da birbirinin içinde işlev gören iki ayrı süreçtir. Koagülasyon süreci içinde endojen antikoagulan sistemi oluşturan Protein C, Protein S ve ATIII, gerek *in vivo*, gerekse *in vitro* çalışmalarda moleküler ve genetik düzeyde araştırılmış ve risk faktörü olmaları kadar prognostik önemleri de ortaya konmuştur.

Protein C sisteminin aktivasyonu çeşitli basamaklara ayrılır (2).

Protein C rekurrent iskemik olaylarda antijen düzeyleri ve Protein C aktivasyonu olarak önceleri başlıca iki formda çalışılmıştır. Protein C'nin herediter olarak eksikliğinin yanısıra kazanılmış durumlarda da eksikliği gösterilmiş, strok risk faktörü olarak araştırılmasında kazanılmış eksikliklerinden çok herediter eksikliği nedeni ile dikkate alınmış ve özellikle konvansiyonel metodlar ile etyolojisi belirlenemeyen genç venöz ve arterial oklüzyonlu hastalarda araştırılmıştır. Normal popülasyonda Protein C'nin yetmezliği prevalansı  $1/16.000$  (3) olarak bildirilmiştir. Venöz trombozlu hastalarda ise Protein C yetmezliği %2-3 oranında rapor edilmiştir (4). Protein C yetmezliği ve strok arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (5,6). Arterial stroklu hastalarda prevalans değişik çalışmalarda farklı bildirilmekle beraber 45 yaş altında %0-23 arasında bildirilmektedir (7-9).

Son yıllarda Protein C antijen düzeyinin ve aktivasyonunun normal olmasına karşın Protein C'ye bağlı endojen antikoagulan yolun efektif olarak çalışmadığı farklı hasta grubu ortaya konmuştur. Bu hastalarda Protein C'ye rezistansı oluşturan faktörler araştırılmış ve genetik lokalizasyonu belirlenen fenotipler tanımlanmıştır (10).

Aktive Protein C rezistansı vakalarının %95'i FV Leiden mutasyonuna bağlıdır ve FV Leiden mutasyonlu hastaların derin ven ve serebral ven trombozu için belirgin risk taşıdıklarının bilinmesine rağmen iskemik strok ile anlamlı bir birlikteliğinin gösterilemediği çalışmalar da bildirilmiştir (11).

APC rezistansı ve FV Leiden mutasyonuna ilişkin veriler çeşitli popülasyonlarda farklı prevalans ve değişik lokuslarda bildirilmiştir. APC rezistansının sağlıklı popülasyondaki prevalansı %6.7 olarak bulunmuştur (12). İskemik strok çalışmaları

Tablo 2. Eksitus Olan ve Yaşayan Hastalarda Fark Gösteren Parametreler

| Parametre            | Prognoz | n  | Ort    | SD     | p     |
|----------------------|---------|----|--------|--------|-------|
| AKŞ                  | Yaşayan | 37 | 160.45 | 76.62  | 0.046 |
|                      | Eksitus | 10 | 224.30 | 121.08 |       |
| APTT (10.gün)        | Yaşayan | 37 | 29.22  | 6.60   | 0.033 |
|                      | Eksitus | 10 | 36.66  | 12.88  |       |
| Fibrinogen           | Yaşayan | 37 | 3.22   | 0.97   | 0.004 |
|                      | Eksitus | 10 | 5.19   | 3.63   |       |
| GKS                  | Yaşayan | 37 | 13.67  | 2.41   | 0.002 |
|                      | Eksitus | 10 | 10.30  | 4.11   |       |
| Protein C aktivitesi | Yaşayan | 37 | 94.50  | 21.43  | 0.017 |
|                      | Eksitus | 10 | 74.70  | 26.16  |       |
| Rankin               | Yaşayan | 37 | 3.95   | 1.24   | 0.012 |
|                      | Eksitus | 10 | 5.00   | 0.00   |       |



rında ise APC rezistansı prevalansı %0-38 aralığında verilmektedir (13-18). Hasta grubumuzda Protein C aktivasyonunda laboratuvar normallerimize göre değerlendirildiğinde 9 hastada, yani % 22,5 oranında düşüklük tespit edildi. Aktive Protein C rezistansı ise, 10 hastada , %25 oranında normal değerlerin dışında bulundu.

Aktive Protein C rezistansı ve FV Leiden mutasyonu yaşla olduğu gibi coğrafi ve etnik gruplarda da farklı prevalanslarda tespit edilmiştir. Amerikan popülasyonunda FV Leiden mutasyonu %6 olarak bulunmuşken, Avrupa'dan elde edilen verilerde ise, sağlıklı kontrollerde heterozigot birey prevalansı %4.9 olarak bildirilmiştir (19). Finlandiya'da 60 yaşından genç strok hastaları için FV Leiden mutasyonu %3.8, sağlıklı grupta ise %2.9' dur (21).

Faktör V Leiden gen stroklarda farklı oranlarda homozigot ve heterozigot olarak bildirilmiştir (16,22).

Hasta grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olması ve beraberinde Protein C aktivasyonunu da belirgin olarak düşük birlikteliği, Protein C eksikliklerinin daha çok kazanılmış formlarını akla getirmektedir. Hastalarımızda Protein C aktivasyonu ile diğer strok risk faktörlerinin ilişkisini araştırdığımızda, diabetes mellitus varlığının, Protein C aktivasyonunu belirgin olarak düşüren bir faktör olduğunu gözledik. Bu durumun diyabetin kontrolde olup olmaması ile ilişkisini araştıran çalışmalar yoktur ancak, kan şekeri yüksekliği ile hemostatik markerların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (23). Protein C aktivasyonunun kan şekeri düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi koagülasyonun kontrolü açısından strok hastalarının kan glikoz düzeylerinin kontrolünün de önemli olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda aktive Protein C rezistansı hipertansif hastalarda da daha yüksek bulunmuştur ancak bu durumu açıklayabilecek mekanizmalar için seçilmiş hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Aktive Protein C rezistansının hormonal durum ile ilişkisine bakıldığında oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve gebelikte, APC rezistansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Meschia ve arkadaşlarının postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda da iskemik strok riskinin APC rezistansına bağlı olarak artıyor olabileceği görüşü bildirilmiştir (24). Hasta grubumuzda, hormon replasmanı veya başka bir endokrinolojik tedavi alan hasta yoktu.

Mortalite değerlendirilmesinde, ölen hastalarımızda Protein C aktivitesini, yaşayanlara göre belirgin olarak daha düşük bulduk. Strok patogenezinde önem taşıyan diğer inflamatuvar parametrelerin de exitus olan grupta, hastaların başlangıç Glasgow koma skalası ile korele olarak anormal değerlerde olduğunu gösterdik. APC nin antikoagulan etkisi yanısıra antiinflamatuvar ve nöroprotektif özelliğini vurgulayan çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir (25,26). Bu özellikler de prognoz üzerinde önemli rol oynayabilir.

Sonuç olarak, doğal endogen antikoagulanlar grubu içinde oldukça önemli bir yer tutan Protein C aktivitesi ve APC rezistansı yalnızca genç strok hastalarında önemli olmayıp, daha ileri yaşlardaki strok hastalarında da strok risk faktörü olmaları yanısıra, diğer inflamatuvar metabolik risk faktörleri ile birliktelik gösterebilmekte ve prognozu belirlemede de önem taşımaktadır.

Günümüzde endogen antikoagulanların aktivitesini artıran antikoagülasyon yöntemlerinin yanısıra, bu mekanizmayı etkileyebilecek yöntemlerin hem strok profilaksisinde, hem de poststrok dönemde prognoz üzerine etkili olabileceği düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. WHO MONICA Project Principle investigators, prepared by Tunstall-Pedoe H. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114
2. Davie EW, Kazuo F, Walter K. The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation. *Biochemistry* 1991; 30: 10363-73
3. Broekmans AV, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1983; 309: 340-43
4. Papinge I. Clinical relevance of protein C. *Blood* 1986; 53: 63-75
5. Mayer SA, Sacco RL, Hurler Jensen A, Shi T, Mohr JP. Free Protein S deficiency in acute ischemic stroke: a case control study. *Stroke* 1993; 24: 224-227
6. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998; 80: 763-66
7. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. AT3 Protein C and Protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98: 124-27
8. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DV, van Kooten F, Koutstaal PJ. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol*. 1998; 245: 21-25
9. Schmidley JV, Amiri M. Utility of testing young patients with ischemic strokes for inherited coagulation inhibitor deficiencies. *Stroke*. 2000; 31: 333 (Abstract).
10. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type 1 heterozygous Protein S and Protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thrombosis Haemost*. 1988; 59: 18-22
11. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valiere J, Kuller LH, Tracy RP. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in elderly : results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost*. 1998; 91: 912-15
12. Schröder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Herrman FH. Large-scale screening for factor Leiden mutation in a north-eastern German population. *Haemostasis*. 1996; 26: 233-36
13. De Lucia D, d' Alessio D, Pezzella S, Maisto G, Di Mauro C, Marotta R, Del Giudice V, Iacoviello L. A Hyperkoagulable state in activated Protein C resistant patients with ischemic stroke. *Int J Clin Lab Res*. 1998; 28: 74-75
14. Halbmayer WM, Haushofer A, Angerer V, Finsterer J, Fischer M. for the Vienna Thrombophilia in stroke Study Group (VITISS). APC resistance and factor V Leiden mutation in patients with ischemic cerebral events. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1997; 8: 361-64
15. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Fischer M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated Protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993; 5: 51-57



16. Landi G, Cella E, Martinelli I, Tagliabue L, Manucci PM, Zerbi D. Arg 506 Gln factor V mutation and cerebral ischemia in the young. *Stroke*. 1996; 27: 1697-98
17. Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Lüdemann P, Doherty Ch, Evers St, Droste DW, Kessler CH, Assman G, Ringelstein EB. Prevalence of factor Leiden mutation in young adults with cerebral ischemia: a case-control study on patients. *J. Neurol*. 1998; 245: 653-58
18. Ripoll L, Mazoyer E, Woimant F, Doruet LO. Different contribution of factor V Leiden - associated hypercoagulability to ischemic cerebrovascular disease in elderly. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997; 8: 253-54
19. Tosetto A, Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F. Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke: A case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997; 8: 397-402
20. Emmerich J, Poirier O, Evans A, Marques Vidal P, Arveiler D, Luc G, Aiach M, Cambien F. Myocardial infarction, Arg 506 to Gln factor V mutation and activated Protein C resistance. *Lancet* 1995; 345: 321
21. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-34
22. De Lucia D, Cerbone AM, Belli A, Di Mauro C, Renis V, Conte MM, Rocino A, Papa ML, de Biasi R. Resistance to activated Protein C in adults with a history of juvenile transient ischemic attacks. *Thromb. Haemost.* 1996; 76:627
23. Öztürk Ş, Teinberg WM, Bruck D. Akut Strokta Fibrinolitik Sistem ve Hiperglisemi Arasındaki İlişki. *Beyin Damar Hastalıkları*. 1996; 2(1): 13-18
24. Meschia JF, Biller J, Witt T, Greist A, Rhinehart SN. Is hormone replacement a risk factor for ischemic stroke in women with factor V Leiden mutation? *Arch. Neurol*. 1998; 55: 1137-39
25. Cheng T, Liu D, Griffin JH et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003; Mar 9(3): 258-60
26. Griffin JH, Fernandez JA, Liu D, et al. Activated protein C and ischemic stroke. *Crit Care Med* 2004; 2004; May 32(5 suppl) 247-253.