RANA PROGNOZA AKUTNOG MOŽDANOG UDARA U TOKU TRUDNOĆE I PUERPERIJUMA

Nikola Blagojević¹, Marija Bogićević¹, Dejana Jovanović²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Mentor, Klinika za neurologiju KCS

Sažetak

Uvod: Prethodna istraživanja koja se bave ishodom AMU u gestacijskom periodu su malobrojna i pružaju različite rezultate. Važnost procene funkcionalnosti, odnosno stepena zavisnosti nakon AMU u gestacijskom periodu je nedvosmislena, i od velikog socijalno-medicinskog značaja.

Cilj rada: Utvrditi rani ishod bolesnica sa AMU koji se razvio u gestacijskom periodu i uporediti ga sa ishodom kod bolesnica koje su moždani udar doživele van ovog perioda.

Materijal i metode: Ispitano je 168 bolesnica lečenih od AMU, koje su podeljene u dve grupe u zavisnosti da li su AMU doživele u gestacijskom periodu ($n = 84$) ili van njega ($n = 84$). Pored utvrđivanja intrahospitalnog letaliteta, rađena je i procena funkcionalnog ishoda modifikovanom Rankin skalom (mRS). Period praćenja bolesnica bio je do kraja hospitalizacije.

Rezultati: Nije pronađena statistički značajna razlika između dve grupe bolesnica u odličnom funkcionalnom ishodu ($mRS \leq 1$) (52.4% gestacijski AMU vs. 44% negestacijski AMU, $p = 0.291$), dobrom funkcionalnom ishodu ($mRS \leq 2$) (58.5% gestacijski AMU vs. 61.3% negestacijski AMU, $p = 0.721$) niti u smrtnom ishodu (11% gestacijski AMU vs. 5.3% negestacijski AMU, $p = 0.200$).

Zaključak: Ne postoji razlika u ranom ishodu akutnog moždanog udara (AMU) na kraju hospitalizacije između bolesnica koje su AMU doživele u gestacijskom periodu i van njega.

Ključne reči: akutni moždani udar, trudnoća, puerperijum, ishod

Abstract

Introduction: Previous studies of AS during gestational period are scarce and inconclusive. The importance of an adequate estimation of functional outcome of patients with AS in this period is undoubtable and of great social and medical interest.

Aim: To investigate the early outcome of AS occurring during pregnancy and puerperium, and to compare it to the outcome of young female patients with AS occurring beyond gestational period.

Material and methods: A total of 168 patients diagnosed with AS were divided into two groups, depending whether the AS onset was during pregnancy and puerperium ($n = 84$) or beyond this period ($n = 84$). Beside intrahospital mortality, the functional outcome using modified Rankin scale (mRS) was investigated. The follow-up period was until the end of hospitalization.

Results: No difference between two groups of patients was found in excellent functional outcome ($mRS \leq 1$) (52.4% gestational AS vs. 44% non-gestational AS, $p = 0.291$), good functional outcome ($mRS \leq 2$) (58.5% gestational AS vs. 61.3% non-gestational AS, $p = 0.721$) and in death (11% gestational AS vs. 5.3% non-gestational AS, $p = 0.200$).

Conclusion: There is no difference in an early outcome between patients with acute stroke (AS) occurring during and beyond periods of pregnancy and puerperium.

Keywords: acute stroke, pregnancy, puerperium, outcome

Uvod

Akutni moždani udar (AMU) u trudnoći i puerperijumu je delikatan medicinski problem zbog osetljivosti i specifičnosti ove populacione grupe. Incidenca varira u zavisnosti od istraživanja i kreće se od 3,8 do 34,2 AMU na 100000 porođaja (1-10). Iako je AMU retka komplikacija trudnoće, ona učestvuje sa 12% u ukupnoj stopi maternalnog mortaliteta [1]. Istraživanja koja se bave ishodom AMU u gestacijskom periodu su malobrojna i pružaju različite rezultate. Studija koja je obuhvatila sve tipove AMU pokazala je smrtnost ovih bolesnica od 4,1% (9). S druge strane, studije koje daju podatke o smrtnosti od različitih tipova AMU pokazuju da je najveća stopa smrtnosti od hemoragijskog AMU, i kreće od 20,3-50% [1, 11, 12]. Ishemijski AMU ima stopu smrtnosti od 0-3,9% [7, 10], a cerebralna venska tromboza od 0-9% [4, 13]. Nasuprot istraživanjima koja ishod AMU posmatraju kroz stopu smrtnosti, ona istraživanja koja se bave procenom funkcionalnosti i stepena neurološkog deficita kod bolesnica nakon AMU su još malobrojnija [5, 7, 9, 14]. Važnost procene i prognoze funkcionalnosti, odnosno stepena zavisnosti nakon AMU u gestacijskom periodu je nedvosmislena i od velikog socijalnog i medicinskog značaja.

Cilj našeg rada je bio utvrđivanje ranog ishoda AMU kod bolesnica kod kojih je on nastao u gestacijskom periodu i upoređivanje sa ishodom kod bolesnica koje su moždani udar doživele van ovog perioda.

Materijal i metode

Studija je obuhvatila ukupno 168 bolesnica lečenih od AMU na Odeljenju urgentne neurologije, Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije, u periodu od 1989. god. zaključno sa 2014. god. Jednu grupu ispitanika su činile žene starosti od 15-45 godina lečene od AMU koji je nastao u toku trudnoće ili perioda puerperijuma, a drugu grupu mlade žene iste starosti koje su AMU doživele van gestacijskog perioda. Puerperijum je određen kao period od 6 nedelja nakon završene trudnoće. Retrospektivnim uvidom u medicinsku dokumentaciju za sve ispitivane pacijentkinje su utvrđene demografske i kliničke karakteristike – životna dob, postojanje faktora rizika za vaskularna oboljenja kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, šećerna bolest i pušenje, inicijalni sistolni, dijasistolni i srednji arterijski pritisak, inicijalni klinički simptomi i trajanje hospitalizacije. Inicijalni stepen neurološkog deficita procenjen je NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) skorom, a stanje svesti Glazgov koma skalom (GKS) [16]. Etiologija AMU je klasifikovana po TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikaciji na: 1. ateroskleroza velikih arterija (AVA), 2. bolest malih ar-

terija (BMA), 3. embolizaciju (EMB), 4. drugi utvrđeni uzrok (DUU) i 5. neutvrđeni uzrok (NU) [17]. Tip AMU je definisan kao ishemijski AMU u karotidnom slivu, ishemijski AMU u vertebrobazilarnom slivu, hemoragijski AMU i cerebralna venska tromboza. Cerebralna venska tromboza (CVT) je posmatrana kao poseban entitet, bez obzira na to da li je uzrokovala ishemijski ili hemoragijski AMU. Od dijagnostičkih procedura svim bolesnicama je urađena kompjuterizovana tomografija (CT) glave i/ili magnetna rezonanca (MR) glave, selektivno CT i MR angiovenografija, transkranijalna dopler sonografija (TCD), kolor dopler sonografija (CDS) magistralnih arterija vrata, transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija (TTE i TEE), laboratorijski koagulacioni i imunološki testovi.

Za pacijentkinje sa AMU nastalim tokom trudnoće/puerperijuma utvrđene su karakteristike koje se odnose na gestacijski period. Vreme nastanka AMU je definisano kao trimestar trudnoće za one pacijentkinje koje su AMU doživele u trudnoći, odnosno kao dan i nedelja puerperijuma za one pacijentkinje koje su AMU doživele u puerperijumu. Broj prethodnih trudnoća nije uključivao trenutnu trudnoću. Komplikacije trudnoće su podeljene u 4 kategorije: preeklampsija/eklampsija, intrauterina smrt ploda, gestacijska hipertenzija i ostalo. Za pacijentkinje koje su AMU doživele u puerperijumu utvrđeni su način porođaja i postojanje porođajnih komplikacija, a vreme porođaja je definisano kao terminsko i preterminsko, ukoliko je bilo pre 38. gestacijske nedelje.

Period praćenja pacijentkinja je period do kraja hospitalizacije. Kao mera ishoda AMU korišćena je modifikovana Rankin skala (mRS) [15]. Dobar funkcionalan ishod definisan je kao mRS 0-2 i označava funkcionalnu nezavisnost, a odličan funkcionalan ishod kao mRS 0-1 i predstavlja odsustvo deficita ili minimalnu onesposobljenost.

Statistička analiza

Za procenu značajnosti razlike kontinualnih varijabli korišćen je Studentov t-test, za nominalne varijable χ^2 test, a za ordinalne varijable Mann-Whitney test. Univarijantna analiza je korišćena u poređenju demografskih i kliničkih karakteristika bolesnica, kao i u poređenju mera ishoda ispitivanih grupa. Za nivo statistički značajne razlike smatran je $p < 0,05$, a za nivo visoko statistički značajne razlike $p < 0,01$. Pored univarijantne analize, podaci su obrađeni i multivarijantnom logističkom regresijom, a kao kriterijum za uključivanje u multivarijantnu analizu uzimana je p vrednost manja od 0,1 dobijena u prethodnoj univarijantnoj analizi.

Rezultati

Osnovne demografske i kliničke karakteristike dve grupe bolesnica su prikazane u **Tabeli 1.**

Tabela 1. Osnovne i kliničke karakteristike pacijentkinja sa AMU u gestacijskom periodu i van njega.

	GESTACIJSKI AMU	NEGESTACIJSKI AMU	
	<i>n</i> = 84	<i>n</i> = 84	<i>p</i> vrednost
Starost (SV ± SD)	28,5 ± 5,9	33,2 ± 7,2	<0,001
Faktori rizika (%)			
Hipertenzija	1,2	14,3	0,001
Hipelipidemija	21,4	27,4	0,795
Pušenje	9,5	42,9	<0,001
Etiologija (%)			
AVA	0	4,8	0,004
BMA	2,4	2,4	
EMB	10,7	17,8	
DUU	47,6	23,8	
NU	39,3	51,2	
Inicijalni simptomi (%)			
Glavobolja	40,5	36,9	0,635
Fokalni deficit	82,1	86,9	0,394
Epileptičan napad	19	1	<0,001
Mentalni poremećaj	23,8	10,7	0,025
Vrtoglavica/nestabilnost	4,8	15,5	0,021
Inicijalni NIHSS skor (mediana, IKR)	8 (4 - 13,75)	8 (3 - 11,75)	0,206
Prijemni GKS (SV)	13,4	14,3	0,006
Srednji AP (SV ± SD)	101,3 ± 20,4	96,4 ± 12,2	0,063
Sistolni AP (SV ± SD)	135,4 ± 26,6	128,1 ± 15,8	0,033
Dijastolni AP (SV ± SD)	84,3 ± 18,1	80,6 ± 11,9	0,119
Vrsta AMU (%)			
IAMU-KS	53,6	57,1	0,006
IAMU-VBS	17,9	32,1	
CVT	22,6	6	
ICH	5,9	4,8	
Trajanje hospitalizacije (SV ± SD)	13,4 ± 10,7	13,5 ± 10,4	0,982

SV-srednja vrednost, SD - standardna devijacija, AVA - ateroskleroza velikih arterija mozga, BMA bolest malih arterija mozga, EMB - embolizacija, DUU - drugi utvrđeni uzrok, NU - neutvrđeni uzrok, AP-krvni pritisak, NIHSS skor - *National Institute of Health Stroke Scale*, GKS - Glazgov koma skala, IAMU - KS - ishemijski AMU u karotidnom slivu, IAMU - VBS - ishemijski AMU u vertebrobasilarnom slivu, CVT - cerebralna venska tromboza, ICH - intracerebralna hemoragija

Bolesnice iz grupe trudnica/puerpera su bile statistički značajno mlađe u odnosu na bolesnice iz druge grupe (28,5 ± 5,9 vs. 33,2 ± 7,2, $p < 0,001$). Hipertenzija ($p = 0,001$) i pušenje ($p < 0,001$) su bili značajno češće prisutni kao faktori rizika kod bolesnica sa AMU van gestacijskog perioda. Čak 42,9% žena sa AMU van gestacijskog perioda su bili aktivni pušači, nasuprot 9,5% trudnica/puerpera. Takođe, uočena je razlika u etiologiji

AMU, odnosno AMU izvan gestacijskog perioda je češće bio posledica embolizma, dok su kod gestacijskih od značaja bili drugi utvrđeni uzroci. Visok procenat neutvrđenih uzroka AMU u negestacijskoj grupi, posledica je činjenice da se njihova etiologija definiše tokom ambulantnih praćenja, koja nama nisu bila dostupna. Kod bolesnica sa AMU u trudnoći/puerperijumu primećena je češća pojava epileptičkih napada, mentalnih poremeća-

ja i poremećaja budnosti mereno GKS na prijemu i više inicijalne vrednosti sistolnog arterijskog pritiska. U grupi bolesnica sa negestacijskim AMU češće su se javljali simptomi vrtoglavice i nestabilnosti. Značajna razlika postojala je i u vrsti AMU između grupe gestacijskih i negestacijskih AMU. U gestacijskom periodu pojava cerebralnih venskih tromboza registrovana je u 22,6% bolesnica i samo kod 6% bolesnica sa AMU van ovog perioda.

Unutar grupe sa gestacijskim AMU izvršeno je poređenje bolesnica sa AMU nastalim u trudnoći ($n = 32$) sa onima u puerperijumu ($n = 52$). Njihove karakteristike su prikazane u **Tabeli 2**. Kao jedina statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnica pokazalo se prisustvo epileptičkog napada kao inicijalnog simptoma, koji je bio češći u grupi bolesnica u puerperijumu ($p = 0,019$).

Tabela 2. Karakteristike pacijentkinja koje su AMU doživele u trudnoći ili u puerperijumu.

	TRUDNOĆA	PUERPERIJUM	
	$n = 32$	$n = 52$	p vrednost
Starost (AS $\pm$ SD)	29,1 $\pm$ 5,7	28,1 $\pm$ 6	0,425
Vreme nastanka			
Trimestar trudnoće			
Prvi %	50		
Drugi %	37,5		
Treći %	12,5		
Nedelja puerperijuma			
1,2 nedelja %		73,1	
3-6 nedelja %		26,9	
Dan puerperijuma (AS $\pm$ SD)		11,4 $\pm$ 11,1	
Inicijalni simptomi			
Epileptičan napad %	6,2	26,9	0,019
Broj prethodnih trudnoća (AS $\pm$ SD)	1,85 $\pm$ 1	1,96 $\pm$ 1	0,672
Komplikacije trudnoće			
Preeklampsija/eklampsija%	6,25	26,7	
IUSP %	3,1	5,8	
Gestacijska hipertenzija %	3,1	1,9	
Ostalo %	3,1	5,8	0,142
Vreme porođaja			
Pretermijski %		40,8	
Termijski %		59,2	
Način porođaja			
Vaginalni spontani %		51,9	
Vaginalni indukovani %		11,5	
Carski rez %		32,7	
Arteficijalni abortus %		3,8	
Komplikacije porođaja			
Produženo krvarenje %		9,6	
Rezidua placente %		5,8	
Ostalo %		7,7	
Prijemni NIHSS (mediana, IKR)	6 (4 – 12)	9,50 (5 – 16)	0,081

AS-aritmetička sredina, SD - standardna devijacija, IUSP - intrauterina smrt ploda

Funkcionalni ishod bolesnica sa gestacijskim i negestacijskim AMU prikazan je na **Grafikonu 1**.

Grafikon 1. Ishod pacijentkinja koje su AMU doživele u gestacijskom periodu i van njega.

Trajanje hospitalizacije u obe grupe bolesnica iznosilo je prosečno oko 13 dana. Na kraju hospitalizacije, nije bilo statistički značajne razlike u odličnom funkcionalnom ishodu (52,4% gestacijskih AMU vs. 44% negestacijskih AMU, $p = 0,291$), dobrom funkcionalnom ishodu (58,5% gestacijskih AMU vs. 61,3% negestacijskih AMU, $p = 0,721$) niti u smrtnom ishodu (11% gestacijskih AMU vs. 5,3% negestacijskih AMU, $p = 0,200$) (**Tabela 3**). Multivarijantna logistička regresija nije pokazala statistički značajnu razliku u ishodu AMU između

dve grupe bolesnica sa AMU u gestacijskom periodu ili van njega, kada se one ujednačile po starosti, postojanju hipertenzije i pušenja, srednjem arterijskom pritisku, prijemnom GKS, etiologiji i vrsti moždanog udara (**Tabela 3**).

Takođe, nije pokazana statistički značajna razlika ni između bolesnica koje su AMU doživele u trudnoći ili puerperijumu u dobrom funkcionalnom ishodu ($p = 0,580$), odličnom funkcionalnom ishodu ($p = 0,297$), kao ni u smrtnom ishodu ($p = 0,993$) (**Tabela 4**). Multivari-

Tabela 3. Univarijantna i multivarijantna analiza ishoda AMU pacijentkinja u gestacijskom periodu i van njega.

			UNIVARIJANTNA ANALIZA	MULTIVARIJANTNA ANALIZA	
	Gestacijski AMU, n=84	Negestacijski AMU, n=84	<i>p</i> vrednost	<i>p</i> vrednost	OR (95% CI)
mRS 0-1	52,4%	44%	0,291	0,511	0,74 (0,29-1,83)
mRS 0-2	58,5%	61,3%	0,721	0,947	0,97 (0,38-2,49)
smrt	11%	5,3%	0,200	0,379	0,35 (0,03-3,61)

mRS-modifikovana Rankin skala, OR-odds ratio, CI-confidence interval

Tabela 4. Univarijantna i multivarijantna analiza ishoda AMU pacijentkinja u trudnoći i puerperijumu.

			UNIVARIJANTNA ANALIZA	MULTIVARIJANTNA ANALIZA	
	TRUDNOĆA <i>n</i> =32	PUERPERIJUM <i>n</i> =52	<i>p</i> vrednost	<i>p</i> vrednost	OR (95% CI)
mRS 0-1	56,25 %	50%	0,580	0,448	0,54 (0,11-2,62)
mRS 0-2	65,6%	54%	0,297	0,901	0,91 (0,22-3,82)
smrt	9,4%	12%	0,993	0,503	1,94 (0,28-13,7)

mRS-modifikovana Rankin skala, OR-odds ratio, CI-confidence interval

Tabela 5. Ishod AMU kod pacijentkinja u trudnoći i puerperijumu, u zavisnosti od vrste AMU.

	mRS 0-1	mRS 0-2	Smrt
IAMU-KS	28%	30,5%	2,4%
IAMU-VBS	11%	11%	2,4%
ICH	2,4%	2,4%	0%
CVT	11%	14,6%	6,1%

IAMU-KS- ishemijski AMU u karotidnom slivu, IAMU - VBS- ishemijski AMU u vertebrobazilarnom slivu, ICH - intracerebralna hemoragija, CVT - cerebralna venska tromboza, mRS - modifikovana Rankin skala

jantna logistička regresija nije pokazala statistički značajnu razliku između dve grupe bolesnica u ishodu AMU u gestacijskom periodu do koga je došlo u toku trudnoće ili u toku puerperijuma i kada se one ujednače po starosti, inicijalnom NIHSS i postojanju komplikacija tokom trudnoće (**Tabela 4**). Funkcionalni ishod nakon AMU u grupi trudnica, u zavisnosti od vrste AMU, prikazan je na **Tabeli 5**. Nije uočena statistički značajna razlika u ishodu AMU u ovoj grupi bolesnica u zavisnosti od vrste AMU ($p = 0,429$).

Diskusija

Vrednost ove studije i pouzdanost dobijenih rezultata se ogleda u činjenici da je obuhvaćen period od 25 godina jednog tercijarnog centra. Ovako dug vremenski period nije posmatran ni u jednoj do sada objavljenj studiji koja se bavila ovim problemom. Pokazano je da ne postoji razlika u ishodu AMU na kraju hospi-

talizacije između pacijentkinja koje su AMU doživele u gestacijskom periodu i van njega. U našem uzorku smrtnost od svih tipova AMU u gestacijskom periodu iznosi 11%, što je više u poređenju sa 4,1% koliko je nađeno u jednoj američkoj studiji koja je obuhvatila iste tipove AMU kao i naša [9]. Iako ova studija ima značajno veći uzorak od našeg, nema precizno vremenski definisan period puerperijuma, pa se razlike u smrtnosti mogu objasniti obema činjenicama. Francuska studija sprovedena na populaciji Pariza i okoline pokazuje sličnu smrtnost od AMU (12,1%) [7]. Iako su u toj studiji podaci prikupljeni iz 63 različite ustanove, registrovan je relativno mali broj trudnica sa AMU ($n = 31$), u poređenju sa našim uzorkom iz jednog tercijarnog centra. U toj studiji nije bilo smrtnih ishoda od ishemijskih AMU, dok su od ICH umrle 4 pacijentkinje. Razlike između ove studije i naše bi se mogle pripisati različitostima uzoraka (u našoj grupi trudnica bilo je 5,9% ICH, a u francuskoj 51,6% ICH), kao i različitoj dužini puerperijuma (kod nas 6 nedelja, u francuskoj

studiji 2 nedelje). Poređenje funkcionalnog ishoda nakon AMU pomoću mRS moguće je izvršiti samo za ishemijski AMU (mRS 0-2 imalo 33,3% pacijentkinja u francuskoj nasuprot 41,5% u našoj studiji).

U našoj studiji je stopa smrtnosti od AMU kod pacijentkinja u gestacijskom periodu (11%) veća od stope smrtnosti od AMU kod mladih žena van gestacijskog perioda (5,3%), iako ova razlika nije statistički značajna. Ovaj rezultat je suprotan studiji koja je našla da je odnos smrtnosti između ovih grupa pacijentkinja upravo obrnut [9]. Međutim, naš rezultat smrtnosti od AMU i u gestacijskom periodu i van njega se uklapa u opseg od 4,5%-24%, koliko se nalazi da je smrtnost od AMU u populaciji mladih odraslih osoba [18, 19, 20].

Teškoće pri poređenju različitih studija koje se bave AMU u trudnoći i puerperijumu prouzrokovane su različitim definicijama AMU, odnosno podtipova koji se ubrajaju u ovu kategoriju, i neprecizno definisanim periodom puerperijuma. Dodatni problem predstavlja retkost AMU u gestacijskom periodu, što onemogućava pouzdanija istraživanja na većem uzorku. Ograničenja naše studije su moguće greške zbog selekcije bolesnica koje se leče na neurološkom odeljenju (ređa hospitalizacija onih sa hemoragijskim oblicima AMU), retrospektivna analiza koja ograničava kvalitet podataka i kratak period praćenja za pouzdaniju procenu ishoda ovih bolesnica.

Zaključak

Pojava AMU u gestacijskom periodu žene ima svoje kliničke i dijagnostičke specifičnosti, ali se rani ishod ovih bolesnica bitnije ne razlikuje kod onih mladih žena u generativnom periodu koje su AMU doživele van perioda gestacije.

Reference

1. Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991; 78:37-42.
2. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Eng J Med* 1996; 335:768-774.
3. Lanska DJ, Kryscio RJ. Peripartum stroke and intracranial venous thrombosis in the National Hospital Discharge Survey. *Obstet Gynecol* 1997; 89:413-418.
4. Lanska DJ, Kryscio RJ. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998; 51:1622-1628.
5. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000; 31:1274-1282.
6. Wiebers D. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol* 1985; 42:1106-1113.
7. Sharshar T, Lamy C, Mas J. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995; 26:930-936.
8. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000; 31:2948-2951.
9. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106:509-516.
10. Liang C-C, Chang S-D, Lai S-L, et al. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol* 2006; 13:1256-1260.
11. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006; 67:424-9.
12. Witlin AG, Mattar F, Sibai BM. Postpartum stroke: a twenty-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:83-8.
13. Cantu C, Baringarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24:1880-1884.
14. F. M. Skidmore, L. S. Williams, K. D. Fradkin, R. J. Alonso, J. Biller. Presentation, etiology, and outcome of stroke in pregnancy and puerperium. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2001; 10:1, 1-10.
15. van Swieten JL, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Gijn JV. Interobserver agreement for the assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke* 1988; 19:604-607.
16. Čovićković Šternić N, Beslać Bumbaširević Lj, Žarkov M, Raičević R, Tončev G, Živković M, Jovanović D, Šantrić Milićević M, Nalić D, Pavlović AM. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse "Ishemijski moždani udar". Klinički vodič 4/11, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Ur. Milašinović G. Izd. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.
18. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML, et al. Prognosis of young adults with ischaemic stroke: a long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke* 1994; 25:1360-5.
19. Leys D, Bandu L, Henon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischaemic stroke. *Neurology* 2002; 59:26-33.
20. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, et al. Stroke in the young in northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2002; 33:2789-93.