

Hemostazni sistem i ishemijska bolest mozga – specifičnosti vezane za moždanu cirkulaciju i kliničke implikacije

Ranko Raičević*, Aco Jovičić*, Slavka Mandić-Radić†, Dragana Đorđević*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za neurologiju, †Institut za medicinsku biohemiju, Beograd

Ključne reči: mozak, ishemijska; cerebrovaskularna cirkulacija; hemostaza; endotel krvnih sudova; krvno-moždana barijera; krv, koagulacija; krv, faktori koagulacije; fibrinoliza; plazminogen, inaktivatori; arterioskleroza, intrakranijalna.

Key words: brain ischemia; cerebrovascular circulation; hemostasis; endothelium, vascular; blood-brain barrier; blood coagulation; blood coagulation factors; fibrinolysis; plasminogen inactivators; intracranial arteriosclerosis.

Specifičnosti hemostaznog sistema u moždanoj cirkulaciji

Mozak čovjeka i u uslovima normalnog funkcionisanja je preplavljen mnoštvom informacija, a suštinu mnogih informacija predstavlja stimulus koji tjera mozak na naprezanje radi iznalaženja pravovremenog i optimalnog odgovora na aktuelnu informaciju. Mozak je tokom evolucije izgradio posebne, vrlo fino izbalansirane mehanizme koji ga u većini slučajeva u značajnoj mjeri i štite od nepovoljnih efekata poplave nepoželjnih i neadekvatnih informacija. Zbog svega ovoga pozicija mozga je po mnogim segmentima funkcionisanje ekskluzivna (1–4).

Sličan mehanizam specifične zaštite mozak čovjeka posjeduje i u pogledu posebnosti hemostaznog sistema u moždanoj cirkulaciji. Međutim, istine radi, ovaj sistem nije potpuno nezavisan od promjena u hemostaznom sistemu u sistemskoj cirkulaciji (1, 5).

U najkraćem, antitrombotične osobine endotela cerebralne cirkulacije uz posebnosti hematoencefalne barijere su:

1. prisustvo trombomodulina – (TM), integralnog membranskog antikoagulantnog proteina koji se nalazi na lumenskoj strani endotelih ćelija;

2. odsustvo prokoagulantnog tkivnog faktora (TF) u moždanom endotelu;

3. prisustvo barijere koja sprječava prolaz cirkulišućih koagulacionih faktora u moždani parenhim i započinjanje spolašnijeg puta koagulacije u interakciju TF sa astrocitima;

4. fizičko-hemijske osobine lumenske endotelne membrane koja preventivno djeluje u smislu sprječavanja vezivanja trombocita i pojačavanja kontaktne faze unutrašnjeg puta koagulacije;

5. stvaranje prostaciklina uz vezivanje antitrombina III za heparin sulfat koji se isključivo nalazi na abluminskoj strani moždanih kapilara, a ovo ima za posljedicu snažnu inhibiciju agregacije trombocita (1–4, 6–14).

Trombomodulin je endotelni transmembranski glikoprotein i odlučujući čimilac u TM – protein C – protein S mehanizmu, koji je od najveće važnosti za antitrombotske karakteristike endotelih ćelija, posebno u moždanoj cirkulaciji. Trombomodulin je visoko afinitetni receptor za trombin na luminalnim endotelnim ćelijama, a kompleks trombin – TM je snažni aktivator cirkulišućeg proteina C. Aktivirani protein C je antitrombotski enzim koji inaktivira koagulacione faktore Va i VIIIa proteolitičkom degradacijom. Ovaj proces je ubrzan i podržan od strane proteina S kao kofaktora uz prisustvo vitamina K (1–5, 15–18).

Međutim, u uslovima nastanka i razvoja ishemijske bolesti mozga aterotrombotskog mehanizma nastanka stvaraju se uslovi za narušavanje postojeće ravnoteže u sistemu hemostaze, uz predominaciju prokoagulantnih mehanizama. Na cerebralnim krvnim sudovima u započinjanju ovih događaja ključnu ulogu ima TF, poznat i kao tkivni tromboplastin, integralni membranski protein koji se nalazi na površini nevaskularnih ćelija i član je citokin/hematopoezni faktor rasta – receptorske familije (1–3, 18–27). Kao što je rečeno, u normalnim uslovima TF se ne nalazi na endotelu hematoencefalne barijere, ali kada je ova oštećena, kao što se događa u toku ishemije, dolazi do započinjanja spoljašnjeg puta koagulacione kaskade. U daljem toku dolazi do aktiviranja i unutrašnjeg puta koagulacione kaskade uz propagaciju i pojačavanje koagulacionih procesa. Ovaj proces se odvija na sljedeći način: ekstracelularni domen TF je receptor faktora VII (normalno hematoencefalna barijera sprječava prodor ovog, kao i svih drugih koagulacionih faktora iz sistemske cirkulacije), a ovaj kompleks aktivira faktore IX i X; faktor IXa formira kompleks sa faktorom VIIa i aktivira faktor X; faktor Xa formira kompleks sa faktorom Va i aktivira protrombin. Trombin razara fibrinogen stvarajući monomer fibrina, koji zatim polimerizuje u fibrinski koagulum (1–3, 19–23, 27–37).

Ravnotežu procesima koagulacije u sistemu moždane cirkulacije predstavljaju fibrinolitički mehanizmi u kojima odlučujuću ulogu ima plazmin. Dakle, u formiranom trombu u moždanom krvnom sudu se nalazi velika količina zarođenog plazminogena, zajedno sa mnogobrojnim drugim plazma proteinima. Plazminogen zahtijeva aktivaciju da bi postao plazmin. Plazmin je tripsinu sličan enzim sa proteolitičkom sposobnošću rastvaranja – liziranja fibrina, fibrinogena, faktora V, VIII i XII (1–3, 27–33, 38–48).

Fibrinoliza omogućava na lokalnom planu kompromitovane moždane cirkulacije, sporo čišćenje trombozirane mase i rekanalizaciju cerebralne cirkulacije. Ovaj proces, takođe, mora biti fino kontrolisan, a u ovoj kontroli ključnu ulogu kao i na sistemskom planu imaju t-PA i PAI-1. Smatra se da se najveći deo t-PA u normalnoj plazmi i tkivima nalazi u inaktivnom stanju, odnosno postoji kao dio kompleksa sa PAI-1, za koji se smatra da je primarni endogeni inhibitor t-PA u plazmi i tkivima. Međutim, činjenica da se značajan dio slobodnog t-PA nalazi u moždanim kapilarima upućuje na zaključak da moždani endotel ima odlučujuću ulogu u fibrinolitičkom mehanizmu cerebralne cirkulacije. Sem ove uloge, smatra se da t-PA ima i druge uloge, kao što su pozitivni uticaj na sinaptičku plastičnost i proces učenja, ali i kao medijator neuronske degeneracije. Povrijeđen ili stimulisan endotel oslobađa t-PA u moždanu cirkulaciju, a ovaj prije svega razara plazminogen vezan za fibrin (1–3, 38–44).

Klinički pokazatelji značaja poremećaja hemostaznog sistema u patogenezi ishemijske bolesti mozga

Patofiziologija ishemijske bolesti mozga se ne može posmatrati sa stanovišta pokušaja utvrđivanja pojedinih

ključnih poremećaja odgovornih za njen nastanak, već da postoje brojni međusobno čvrsto povezani lanci i kaskade patoloških stanja i događaja (1–3).

Dakle, na osnovu mnogobrojnih epidemioloških, eksperimentalnih i kliničkih istraživanja jasno je da poremećaji i patološki procesi odgovorni za razvoj i nastanak ateroskleroze predstavljaju i karike u lancu složenih zbivanja u nastanku ishemijske bolesti mozga, koja predstavlja najtežu i završnu fazu u evoluciji ateroskleroze (1–4, 49–58).

Ukratko, centralno mjesto u ovom složenom i isprepletanom krugu događaja pripada hemoreološkim poremećajima, a u okviru ovih i promjenama dinamičke ravnoteže koagulaciono-antikoagulacionog sistema. Dodatnu važnu kariku u napredovanju ovog procesa u nepovoljnom pravcu, predstavlja postojanje faktora rizika za moždanu aterosklerozu. Različit rang značaja i prisutnosti pojedinih faktora rizika za moždanu aterosklerozu može da različito utiče na dinamiku ovog procesa. Na primjer, oksidacija lipoproteina je centralni događaj u aterosklerozi, a inluks lipoproteina u intimu arterija je proporcionalan njihovoj koncentraciji u serumu i mjeri propustljivosti arterijskog zida. Na ovaj proces utiče i povišen krvni pritisak tako što povećava inluks lipoproteina. Račve krvnih sudova zbog turbulentnih udara struje krvi na tim mjestima predstavljaju predilekciona mjesta za razvoj ateroskleroze. Sve ovo govori o međusobnoj isprepletanosti različitih faktora rizika. Nadalje, nikotin, ugljen monoksid i azotni oksid koji se unose u organizam pušenjem, izazivaju hemijska oštećenja endotela, što povećava inluks i oksidaciju lipoproteina u intimi arterije. Šećerna bolest, sa svoje strane, uslijed nedostatka ili, bolje rečeno, relativnog nedostatka insulina pogađa metabolizam lipida više od bilo kojeg drugog poremećaja zbog velike osjetljivosti masnog tkiva na ovaj hormon. Kao rezultat ovog procesa masne kiseline se oslobađaju u velikim razmjerama sa porastom njihovih koncentracija u plazmi u višestrukim iznosima, sa razvojem glukoneogeneze i daljeg povećanja glukoze u krvi, uz posljedično razvijanje ketoacidoze i dalju propagaciju oksidacije lipoproteina, njihovog povećanog inluksa u zid arterije, uz značajan uticaj na razvoj i pogoršanje hemoreoloških poremećaja, a posebno na pomjeranje ravnoteže u hemostaznom sistemu prema prokoagulantnim stanjima (1–4, 49–56, 59–72).

U mnogobrojnim kliničkim ispitivanjima utvrđeno je značajno pomjeranje ravnoteže hemostaznog sistema prema prokoagulantnom statusu, i to D-dimera kao osjetljivog pokazatelja aktivirane koagulacije i PAI-1 kao osjetljivog pokazatelja aktivirane inhibicije fibrinolize. Ovo je posebno izraženo u akutnoj fazi IBM. Poremećaji ovog parametara su u pozitivnoj korelaciji u odnosu na dislipoproteinemiju, vrijednosti krvnog pritiska i životnu dob bolesnika. Takođe, registrovano je postojanje ubrzane agregacije trombocita i značajno sniženje koncentracije antitrombina III. Poremećaji ostalih faktora hemostaznog sistema (faktor VIII, protein C i S, degradacioni produkti fibrina) nesumnjivo ukazuju da se u akutnoj fazi ishemijske bolesti mozga, posebno u trenutku nastanka i prvim danima ispoljavanja kliničke

fenomenologije, dešava značajan „dinamički obrt“ u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu. Ovaj, uslovno rečeno, „obrt“ znači pomjeranje ravnoteže ka povećanoj aktivaciji faktora koagulacije plazme, što se, prije svega, ogleda u povećanoj koncentraciji fibrinogena, faktora VII i VIII koji uz stvaranje kompleksa sa vonWillebrandovim faktorom ima ključnu ulogu u procesima adhezije i agregacije trombocita. Aktivnost trombocita je najviše u akutnoj fazi IBM, ali se ovaj poremećaj održava u svim fazama oboljenja, a prisutan je i kod bolesnika sa aterosklerotskom encefalopatijom bez kliničkih manifestacija IBM, što bi govorilo da se radi o hroničnom, možda primarnom poremećaju (1–4, 54, 59–66, 73–95).

Kao što je već istaknuto PAI-1 predstavlja najmoćniji faktor inaktivacije plazminogena i stvaranja plazmina, koji fibrinolizi predstavlja kariku koja povezuje sve prethodne procese i procese koji slijede i značajan je u istoj mjeri kao i trombin za koagulaciju. Kolebanje ovog faktora, što je demonstrirano u brojnim istraživanjima, a posebno u odnosu na fazu bolesti, i uz niske koncentracije AT III i proteina C i S u akutnoj fazi IBM, po našem mišljenju u ovoj fazi oboljenja predstavlja reaktivni proces, odnosno adaptivno-kompenzatorni događaj u sklopu naprežanja fibrinolitičkog sistema da odgovori zahtjevima aktiviranih procesa koagulacije, a sve sa ciljem održavanja ravnoteže ova dva sistema (1–3, 84–95).

Naše objašnjenje ovakvih rezultata polazi od činjenica da kod bolesnika sa izraženom aterosklerozom, ali i kod bolesnika nakon nastanka i tokom razvoja IBM, pored već prisutnih faktora rizika za aterogenezu postoji i intenzivan proces lipidne peroksidacije u aterosklerotskim lezijama, smanjenje proizvodnje prostaciklina, povećanje proizvodnje reaktivnih oksidativnih materija, kao i da se u toku starenja dešava pomjeranje ravnoteže fizioloških sistema i procesa sa porastom koncentracije fibrinogena, antiplazmina, kateholamina, pada nivoa slobodnog heparina uz izmijenjenu reaktivnost na stres. Dakle, radi se o promjenama u vezi sa starenjem organizma, promjenama u vezi sa nastankom i evolucijom ateroskleroze i promjenama koje se javljaju u toku nastanka i razvoja IBM, tj. o primarnim poremećajima u odnosu na IBM, ali i o sekundarnim promjenama koje nastaju u vezi i tokom IBM (1–3, 88–95).

Sem ovoga, postoje jasni pokazatelji učešća brojnih poremećaja u patogenezu IBM. S druge strane, u toku razvoja IBM kao odgovor na snažan nespecifičan stres, kakav je akutna ishemija moždanog tkiva, dešavaju se mnogobrojni biohumoralni poremećaji sa uglavnom štetnim efektima na sistemskom nivou, što mrežu patoloških krugova i događaja čini beskrajno zamršenom i isprepletanom (1–4, 88–95).

Mnogi od ovih činilaca su istovremeno i ključne karike u lancu nastanka i razvoja ateroskleroze. Znači, može se pretpostaviti da različit rang značaja prisutnih faktora rizika vodi različitoj dinamici ateroskleroze, a da njihova udružnost i međusobna povezanost u patofiziološkom smislu, uz prisustvo drugih patofizioloških činilaca i poremećaja, pred-

stavlja veći rizik za razvoj i nastanak, kako ateroskleroze, tako i IBM, kao i da ovi faktori mogu odlučujuće uticati na stepen težine IBM, a i na njen ishod (1–4, 58–68, 88). Poremećaj sistema koagulaciono-antikoagulacionih procesa u svakom slučaju predstavlja jednu od važnih karika patoloških krugova događaja. Sve ovo ukazuje i na klinički značaj pojedinih parametara ovog složenog sistema i nesumnjivo potvrđuje značajnu ulogu ovog sistema u normalnom odvijanju fizioloških procesa na mikrocirkulatornom planu, uz posebno značajne interakcije sa endotelom i parametrima lipidnog statusa u cirkulaciji (1, 19–26, 34–51, 58–68, 88–95).

Posebno mjesto zauzimaju neki poremećaji ovog sistema koji mogu biti nezavisni faktor rizika za razvoj IBM, posebno kod mladih bolesnika, a u odsustvu drugih faktora, oboljenja ili poremećaja značajnih za etiopatogenezu IBM. Na ovom mjestu ukratko ćemo komentarisati o značaju poremećaja u funkcionisanju protein C antikoagulantnog sistema. Kao što je već istaknuto, poznavanje suptilnih biohemijskih interakcija do molekularnog i jonskog nivoa omogućilo je uvođenje specifičnih laboratorijskih pokazatelja poremećaja koji mogu biti odgovorni za procese razvoja IBM (imunski kompleksi, krioglobulini, antikardiolipinska antitijela) (1–4, 29–33, 81–93).

Razvojem genetike i genetskog inženjeringa otišlo se i korak dalje. Moguće je utvrditi poremećaje genetskog nivoa koji mogu biti odgovorni za ispoljavanje određenih abnormalnosti u funkcionisanju homeoznih mehanizama. Jedan od tih poremećaja koji su identifikovani na ovaj način je utvrđivanje mutacije na određenim hromosomima koji kontrolišu, odnosno kodiraju proizvodnju i funkciju proteina C (1–4, 29–33).

Procesi vezani za funkcionisanje hemostaznog sistema su u stalnoj dinamičkoj ravnoteži koagulacionih i antikoagulacionih procesa. Ravnotežu koagulaciji održava antikoagulantni sistem, gdje značajno mjesto zauzima protein C sistem, koji predstavlja prirodni antikoagulantni sistem, regulišući ovaj proces kroz proteolitičko čišćenje i inaktivaciju dva kofaktora koagulacione kaskade – faktor V i faktora VIII. Posljednjih desetak godina je postalo jasno da urođeni defekti u komponentama protein C sistema predstavljaju nezavisan faktor rizika familijarne trombofilije kod najvećeg broja ovih bolesnika (1–3, 81–93).

U najkraćem, protein C sistem učestvuje u razgradnji i inaktivaciji dva značajna faktora koagulacione kaskade. Ovo se odvija preko aktivacije proteina C – aktivirani protein C. Aktivirani protein C slabo djeluje na neaktivirane faktore V i VIII. Antikoagulantnu aktivnost aktiviranog proteina C posreduju i snažno potenciraju dva plazma proteina – protein S i faktor V. Protein S je plazma protein zavisan od vitamina K i pripada serin proteazama. U humanoј plazmi oko 60% proteina S je vezano za C4b, koji je poznat kao inhibitor klasičnog puta aktivacije komplementa. Samo slobodan protein S predstavlja kofaktor, odnosno izaziva ekspresiju aktiviranog proteina C. Krajnji efekat antikoagulacione aktivnosti aktiviranog proteina C je degradacija

faktora Va i VIIa, rezultirajući inhibicijom aktivnosti faktora X i protrombinske aktivnosti (1–3, 29–33, 81–93).

Značaj proteina S u ovom antikoagulansnom sistemu ogleda se i u rezultatima kliničkih studija koje su pokazale sklonost venskoj trombozi kod bolesnika sa deficijencijom ovog proteina. Rezultati ranijih studija nijesu nalazili značajnu povezanost deficijencije ovog proteina i razvoja ishemijske bolesti mozga tipa infarkta kod irigacija arterijskih krvnih sudova. Međutim, rezultati skorašnjih istraživanja su potvrdili značaj ove definicije kao mogućeg patogenetski značajnog činioca ishemijske bolesti mozga usled tromboziranja arterijskih krvnih sudova mozga, a u sklopu predomnacije koagulacionih procesa (1, 3, 81–93).

Rezultati ovih istraživanja, zatim poznavanje procesa koagulaciono-antikoagulacionog sistema, uz značaj protein C sistema u antikoagulacionim procesima, daju za pravo pretpostavkama da izmjene koncentracija komponenata ovog sistema, genetski uslovljene ili stečene, mogu biti značajan patofiziološki faktor razvoja i nastanka ishemijske bolesti mozga (29–33, 81–93).

S druge strane, mehanizmi nastanka IBM u ovim slučajevima nijesu dovoljno poznati, ali se može pretpostaviti da je kliničko ispoljavanje poremećaja ovog sistema vjerovatno posljedica kako urođenog defekta u funkcionisanju komponenata ovog sistema, ali i rezultat pokrenutih patofizioloških procesa vezanih za samu IBM (1–3).

Napredak medicinske nauke, sa jedne strane, doprinosi boljem razumijevanju procesa vezanih za etiopatogenezu i patofiziologiju određenih oboljenja. S tim u vezi svjedoci smo značajnih prodora u sagledavanju kompleksne patofiziologije ishemijske bolesti mozga. S druge strane, ovi prodori osvjetljavaju mnogobrojne tunele, otvaraju nova pitanja, tjeraju na drugačija razmišljanja. U vezi sa tim aktuelno se najviše očekuje od prodora u genetici.

Složenost etiopatogeneze i patofizioloških procesa vezanih za ishemijsku bolest mozga je takvog nivoa da se mora priznati da mnogi od puteva uključenih u nastanak IBM ostaju nepoznati, a putokazi nedovoljno pouzdani.

Međutim, poznavanje određenih poremećaja koji imaju značajan i utemeljen uticaj na nepovoljan razvoj IBM može, sa jedne strane, biti od pomoći za razumijevanje mogućih ostalih interakcija, ali i za promptno liječenje ovih poremećaja uz mogućnost zaustavljanja kaskade patoloških procesa.

Hemostazni sistem, odnosno poremećena ravnoteža koagulacionih i antikoagulacionih procesa tokom nastanka, ali i razvoja IBM predstavljaju jednu od značajnih raskrsnica puteva, jednog koji vodi u restauraciju ispoljenih poremećaja i održavanje dinamičkog ekvilibrijuma ili puta ka propagaciji nepovoljnih patofizioloških procesa sa neizvjesnim ishodom za čitav organizam.

L I T E R A T U R A

1. *Jovičić A*, editor. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: JPPTT Srbije; 1998.
2. *Raičević R*. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998.
3. *Jovičić A*. Značaj moždanog krvotoka u cerebrovaskularnim bolestima. In: *Mršulja B, Kostić V*, editors. Biološki osnovi terapije cerebrovaskularne bolesti. Beograd: Medicinski fakultet; 1992. p. 5–30.
4. *Lassmann H*. Adhesion molecules and the blood-brain barrier. In: *Abramsky O, Ovadia H*, editors. Frontiers in multiple sclerosis. London: Martin Dunitz; 1997. p. 161–9.
5. *Frackowiak RS*. Pathophysiology of human cerebral ischemia: studies with positron tomography and 15 oxygen. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1985; 63: 139–61.
6. *Hallenbeck JM*. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. In: *Siesjo BK, Wieloch T*, editors. Advances in Neurology. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1996. p. 281–300.
7. *Lampl Y, Fleminger G, Gilad R, Galron R, Sarova-Pinhas I, Sokolovsky M*. Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke. Stroke 1997; 28(10): 1951–5.
8. *Prescott SM, McInture TM, Zimmerman GA*. The role of platelet-activating factor in endothelial cells. Thromb Haemost 1990; 67(1): 99–103.
9. *Koltai M, Hosford D, Guinot P, Esanan A, Braquet P*. Platelet-activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications. Drugs 1991; 42(1): 9–29.
10. *Siesjo Bo K, Wieloch T*, editors. Advances in Neurology. Vol. 71. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven 1996.
11. *Hamsten A, Eriksson P, Karpe F, Silveira A*. Relationships of thrombosis and fibrinolysis to atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1994; 5(1): 382–9.
12. *Dorđević D*. Rana prognoza ishoda ishemijske bolesti mozga [magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija, 1996.
13. *Jovičić A, Pavlović G, Ivanišević V*. Hiperkoagulabilnost krvi i ishemična bolest mozga. Vojnosanit Pregl 1992; 49(4): 351–6.
14. *Schafer AI*. The hypercoagulable states. Ann Int Med 1985; 102(6): 814–28.
15. *Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johanson BB*. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. Stroke 1996; 27: 1066–71.

16. Yue TL, Feurestein GZ. Platelet-activating factor: a putative neuromodulator and mediator in the pathophysiology of brain injury. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8(1-2): 11-24.
17. Minno G, Cerbone AM, Margaglione M, Cirillo F, Vecchione G, Grandone E, et al. Searching for thrombogenic mechanism(s) of fibrinogen. *Thrombs Res* 1990; Suppl XI: 61-7.
18. Barnet HJM. Thrombotic processes in cerebrovascular disease. In: Colman RW, Hirsh T, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987. p. 1301-15.
19. High KA, Roberts HR, editors. *Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis*. New York: Dekker; 1995. p. 4-124.
20. Colman RW. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott; 1994.
21. Sherry S. *Fibrinolysis, Thrombosis and Hemostasis: Concepts, Perspective and Clinical Applications*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1992.
22. Halkier T. *Mechanisms in Blood Coagulation, Fibrinolysis and the Complement System*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
23. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation. *Biochemistry* 1991; 30(43): 10363-70.
24. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53(4): 505-18.
25. Nemerson Y. The tissue factor pathway of coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29(2): 170-6.
26. Edginton TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991(1); 66: 67-79.
27. Esmon CT. Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury. *Ann Rev Cell Biol* 1993; 9: 1-26.
28. Kane WH, Davie EW. Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood* 1988; 71: 539-55.
29. Walker EJ. Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(2): 131-8.
30. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264(3): 4743-6.
31. Heeb MJ, Rosing J, Bakker HM, Fernandez JA, Tans G, Griffin JH. Protein S binds to and inhibits factor Xa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(7): 2728-32.
32. Suzuki K, Deyashiki Y, Nishioka J, Toma K. Protein C inhibitor: structure and function. *Thromb Haemost* 1989; 61(3): 337-42.
33. Fair DS, Marlar RA, Levin EG. Human endothelial cells synthesize protein S. *Blood* 1986; 67(4): 1168-71.
34. Esmon CT, Taylor FB Jr, Snow TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991; 66(1): 160-65.
35. Collen D, Lijnen HR. Fibrinolysis and the control of hemostasis. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majewrus PW, Varmus H, editors. *The Molecular Basis of Blood Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 725-52.
36. Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28: 10-8.
37. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114-24.
38. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen Activator Inhibitors. *Blood* 1987; 69: 381-7.
39. Takada A, Takada Y, Urano T. The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res* 1994; 76: 1-34.
40. Zlokovic BV, Wang L, Schreiber SS. Haemostatic functions of the blood-brain barrier: possible implications in the pathogenesis of stroke. In: Greenwood J, Begley DJ, Segal MB, editors. *New Concepts of a Blood Brain Barrier*. New York: Plenum; 1995. p. 14-5.
41. Zlokovic BV, Wang L, Sun N, Haffke S, Verrall S, Seeds NW, et al. Expression of tissue plasminogen activator in cerebral capillaries: possible fibrinolytic function of the blood-brain barrier. *Neurosurgery* 1995; 37(5): 955-61.
42. Zlokovic BV. Antithrombotic, procoagulant and fibrinolytic mechanisms in cerebral circulation: implications for brain injury and protection. *Neurosurg Focus* 1997; 2: 6-26.
43. Todd M, McDevit E, McDowell F. Stroke and blood coagulation. *Stroke* 1973; 4: 400-5.
44. Marra R, De Stefano V, Pagano L, Giovannini G, Bizzi B. Evaluation of some coagulation parameters in cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1983; 67(4): 210-7.
45. Pizzo SV, Taylor LM Jr, Schwartz ML, Hill RL, McKee PA. Subunit structure of fragment D from fibrinogen and cross-linked fibrin. *J Biol Chem* 1973; 248(3): 4584-90.
46. Strickland DK, Kessler CM. Biochemical and functional properties of protein C and protein S. *Clin Chim Acta* 1987; 170(1): 1-23.
47. Fisher M, Fernandez JA, Ameriso AF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A, et al. Activating protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginine 506→glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27: 1163-6.
48. D'Angelo A, Landi G, Vigano S, Nobile Orazio E, Baccardi E, Candelise L, et al. Protein C in acute stroke. *Stroke* 1988; 19(5): 579-83.

49. Kang C, Durlach V, Soulat T, Fournier C, Angles-Cano E. Lipoprotein (a) isoforms display differences in affinity for plasminogen-like binding to human mononuclear cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(10): 2036–43.
50. International Committee for Standardization in Haematology. Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1203–12.
51. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77(1): 1–43.
52. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernandez JA, Barndt R, et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke* 1996; 27(11): 2005–11.
53. de la Rocha ML, Rodriguez-Arias CA, Perez-Crespo JL, Martin-Araguz A, Revilla B, Fernandez-Armayor V, et al. Ischemic infarct, mitral valve prolaps and protein S deficiency. *Rev Neurol* 1996; 24(125): 84–6.
54. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993; 24(1): 19–25.
55. Jovičić A. Aktivnost trombocita u bolesnika sa ishemičnim cerebrovaskularnim poremećajima. *Vojnosanit Pregl* 1983; 40(1): 13–6.
56. Jovičić A, Mandić S. Circadian variation of platelet aggregability and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Thromb Research* 1991; 62(1–3): 65–74.
57. Jovičić A, Ivanišević V, Nikolajević R. Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with ischemic cerebrovascular disorders. *Thromb Research* 1992; 64: 487–91.
58. van Kooten F, Ciabattini G, Patrono C, Dippel DW, Koudstaal PJ. Platelet activation and lipid peroxidation in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1557–63.
59. Tohgi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke* 1990; 21(12): 1663–7.
60. Gronholt ML, Nordestgaard BE, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke* 1996; 27(1): 2166–72.
61. Napoli C, Paterno R, Faraci FM, Taguchi H, Postiglione A, Heistad DD. Mildly oxidized low-density lipoprotein impairs responses of carotid but not basilar artery in rabbits. *Stroke* 1997; 28(11): 2266–72.
62. Woo J, Lau E, Lam CW, Kay R, Teoh R, Wong HY, et al. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-I as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22(2): 203–8.
63. Asplund K, Dahlen G, Olsson T, Viitanen M. Lipoprotein (a) and its relation to hypertension in patients with acute stroke. *Stroke* 1990; 21 (suppl): 191–5.
64. Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Collins D, Elam M, et al. Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke* 1997; 28(10): 1919–25.
65. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. *Stroke* 1997; 28(1): 83–7.
66. Nishida K, Marcey SP. Platelet-activating factor in brain regions after transient ischemia in gerbils. *Stroke* 1996; 27(3): 514–9.
67. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, Hiramoto M, Takamatsu S. Increased levels of blood platelet-activating factor (PAF) and PAF-like lipids in patients with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1992; 82: 122–7.
68. Coull MB, Beamer N, De Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22(2): 162–8.
69. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr. Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 1989; 20(5): 592–7.
70. Sharma SC, Vijayan GP, Seth HN, Suri ML. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen, and fibrinolytic activity in young patients with ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 41: 118–21.
71. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(5): 707–12.
72. Yasaka M, Yamaguchi T. Cardioembolic stroke revealed by increased hemostatic markers associated with intracardiac thrombus. *Stroke* 1991; 22(10): 1317–9.
73. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H. D-Dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69(1): 125–30.
74. Harrison KA, Haire WD, Pappas AA, Purnell GL, Palmer S, Holdeman KP, et al. Plasma D-dimer: a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolus. *J Nucl Med* 1993; 34(6): 896–8.
75. De Buyzere M, Philippe J, Duprez D, Baele G, Glement DL. Coagulation system activation and increase of D-dimer levels in peripheral arterial occlusive disease. *Am J Hematol* 1993; 43(2) 91–4.
76. Hashemi S, Palmer DS, Aye MT, Ganz PR. Platelet-activating factor secreted endothelial cells. *J Cell Physiol* 1993; 154(3): 496–505.
77. Mettinger KL, Nyman D, Kjellin KG, Siden A, Soderstrom CE. Factor VIII related antigen, antithrombin III,

- spontaneous platelet aggregation and plasminogen activator in ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* 1979; 41(1): 31–8.
78. Numminen H, Hillbom M, Juvela S. Platelets, alcohol consumption and onset of brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(4): 376–80.
79. Feinberg WM, Erickson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity and outcome. *Stroke* 1996; 27(8): 1296–300.
80. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 27(6): 1066–71.
81. Press RD, Liu XY, Beameer N, Coull BM. Ischemic stroke in the elderly. Role of the common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke* 1996; 27(1): 44–8.
82. Catto A, Grant PJ. Risk factors for cerebrovascular disease and the role of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(6): 497–510.
83. Altes A, Abellan MT, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. *Acta Haematol* 1995; 94(1): 10–5.
84. Grau AJ, Graf T, Hacke W. Altered influence of polymorphonuclear leukocytes on coagulation in acute ischemic stroke. *Thromb Res* 1994; 76(6): 541–9.
85. Mayer SA, Sacco RL, Hurllet-Jensen A, Shi T, Mohr JP. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1993; 24(2): 224–7.
86. Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M. Alterations of platelet, coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(6): 535–41.
87. Rohr J, Kittner S, Feeser B, Hebel JR, Whyte MS, Weinstein A, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996; 53(7): 603–7.
88. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M. „Silent“ cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage and high Lp (a) levels in elderly Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 734–1.
89. Chakravarty KK, Al-Hillawi AH, Durkin CJ. Anticardiolipin antibody associated ischemic strokes in elderly patients without systemic lupus erythematosus. *Age Ageing* 1990; 19(2): 114–8.
90. Kohler J, Kasper J, Witt I, von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990; 21(7): : 1077–80.
91. Davous P, Horellou MH, Conard J, Samama M. Cerebral infarction and familiar protein S deficiency. *Stroke* 1990; 21(2): 1760–64.
92. Green D, Otoy J, Oriba H, Rovner R. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. *Neurology* 1992; 42(5): 1029–33.
93. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CT. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40(8): 1190–6.
94. Raičević R, Jovičić A, Veljančić D, Đorđević D, Čedić V, Dinčić E, et al. Značaj udruženosti faktora rizika od moždane ateroskleroze kod bolesnika sa akutnom ishemijskom bolešću mozga. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55: 255–63.
95. Runge MS. Prevention of thrombosis and rethrombosis. New approaches. *Circulation* 1990; 82: 655–63.

Rad je primljen 9. VIII 1999. god.