

Hemostazni sistem i ishemijska bolest mozga – opšti aspekt

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

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

K l j u č n e r e č i : mozak, ishemijska; hemostaza; krv, koagulacija; krv, faktori koagulacije; fibrinoliza; krv, poremećaji koagulacije.

K e y w o r d s : brain ischemia; hemostasis; blood coagulation; blood coagulation factors; fibrinolysis; blood coagulation disorders.

Uvod

Vaskularne bolesti mozga su treći vodeći uzrok smrtnosti i morbiditeta stanovništva u svim zemljama, nezavisno od stepena njihovog ukupnog razvoja. Ove bolesti zadržavaju treću poziciju, iako postoji promjenljiv, naizgled paradoksalan trend njihove učestalosti. U oko 80% slučajeva vaskularnih bolesti mozga radi se o ishemijskoj bolesti mozga (1).

Primarna bolest kod većine bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga je ateroskleroza magistralnih moždanih arterija, a rjeđe su u pitanju embolijski mehanizam nastanka kardiogenog porijekla i lakunarni infarkti uslijed fibrinoidne degeneracije penetrantnih moždanih arterija uslovljeni arterijskom hipertenzijom (1–4).

Poslednjih tridesetak godina došlo je do značajnog napretka u razumijevanju patogeneze ateroskleroze i patofizioloških procesa vezanih za ishemijsku bolest mozga. Takođe su veliki prodori u dijagnostici same ishemijske bolesti mozga, ali i njenih izvora (kompjuterizovana tomografija, magnetska rezonancija, pozitronska i spektralna emisijna tomografija, transezofagusna ehokardiografija, transkranijalni dopler) (1).

Ipak, pored svega i dalje smo svjedoci da kod više od jedne trećine bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga nije moguće sa sigurnošću potvrditi etiopatogenezu nastanka i razvoja oboljenja (1, 5–11).

Nadalje, razvoj savremenih neuroradioloških procedura je bacio novo svjetlo na entitet ishemijske bolesti mozga

u smislu postojanja ishemijskih lezija moždanog parenhima uz izostanak prateće kliničke neurološke fenomenologije. Za ove slučajeve uveden je termin *silent stroke* (1, 5–11).

Dakle, kod blizu 40% bolesnika sa verifikovanim ishemijskim lezijama moždanog parenhima nije moguće sa sigurnošću utvrditi etiopatogenezu oboljenja ili je ona nesigurna. U ovu grupu treba ubrojiti bolesnike sa ishemijskom bolešću mozga (IBM) koji imaju stenozu karotidnih arterija manju od 70% ili kardioembolijske izvore malog rizika. Posebnu grupu predstavljaju bolesnici sa ponavljanim ili izolovanim prolaznim retinalnim holesterolskim embolijama, jer je potvrđeno da kod njih ne postoji značajnija stenozna karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu grupu istih opštih karakteristika bez ispoljavanja retinalne embolije (1–4, 10–17).

Sem ovoga, poznavanje patofizioloških procesa odgovornih za nastanak i razvoj ishemijske bolesti mozga dostiglo je nivo poznavanja i registrovanja suptilnih biohemijskih izmjena mnogobrojnih parametara. U svemu ovome svoje mjesto su našle i laboratorijske analize. Aktuelno, došlo je do značajnog pomaka u razumijevanju procesa uključenih u proces hemostaze kao jednog od ključnih homeostatskih mehanizama odgovornih za odvijanje i održavanje složenih procesa vezanih za mnogobrojne funkcije krvotoknog sistema u ljudskom organizmu (1–4, 16–26).

Shodno tome, hemostazni sistem je predstavljen brojnim komponentama različitog porijekla, funkcije i značaja. Uopšteno, ovaj kompleksni sistem obuhvata činioce i fakto-

re sa prokoagulantnim svojstvima, tzv. faktore koagulacije i faktore i činioce sa antikoagulantnim svojstvima, gdje odlučujući uticaj imaju procesi fibrinolize (1, 24–28).

Poznavanje komponenata, funkcija i interakcija ovog složenog sistema u fiziološkim, a posebno patološkim stanjima i događajima ima veliki značaj ne samo zbog preduzimanja odgovarajućih terapijskih mjera kod već ispoljenih poremećaja već i za planiranje preventivnih terapijskih postupaka. Nadalje, posljednjih dvadesetak godina smo svjedoci da kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga poremećaj određenih činilaca ovog sistema može biti nezavisan faktor rizika nastanka i razvoja ishemijske bolesti mozga u odsustvu drugih faktora rizika, oboljenja i/ili poremećaja vezanih za patofiziologiju i etiopatogenezu ishemijske bolesti mozga (1–4, 29–51).

U daljem tekstu ukratko ćemo razmatrati najznačajnije činjenice vezane za funkcionisanje hemostaznog sistema u odnosu na mogućnost razvoja IBM kod poremećaja u funkcionisanju ovog sistema.

Hemostazni sistem

Hemostaza u najuopštenijem smislu predstavlja zaustavljanje krvavljenja. Međutim, ovaj proces je veoma složen i obuhvata veliki broj individualnih, ali ipak međusobno čvrsto povezanih procesa. Hemostaza ima za cilj da u svakom trenutku obezbijedi dinamičku ravnotežu sastavnih dijelova krvi unutar krvnih sudova, zatim da spriječi ili zaustavi gubitak krvi iz krvnih sudova i, na kraju, da u slučaju oštećenja ili disfunkcije vaskularnog sistema obezbijedi restituciju i reparaciju krvnog suda. Ovi procesi su u različitim intenzitetu aktivni sve vrijeme, ali se u određenim okolnostima i pod određenim uslovima aktiviraju ili suprimiraju pojedini sastavni dijelovi ovog sistema. Povremeno se čak i u stručnoj literaturi sistem hemostaze i koagulacije poistovjećuju, što nije ispravno, jer sistem hemostaze objedinjuje sisteme koagulacionih i antikoagulacionih procesa i događaja (1). Zbog toga ćemo na ovom mjestu, prevashodno iz suštinskih ali i semantičkih razloga, dati u najkraćem šta se podrazumijeva i koje komponente sadrži hemostazni sistem uz potrebu naglašavanja da je ova podjela vještačka, a da u životu i u životnim procesima postoji stalna interakcija između komponenata ovog složenog sistema. Dakle, hemostazni sistem uključuje komponente:

- vaskularnog sistema (anatomske strukture, funkcionalni status krvnih sudova i faktori zida krvnog suda);
- koagulacionog sistema (trombocite, koagulacione faktore plazme i koagulacione inhibitore plazme);
- fibrinolitičkog sistema (aktivatore i inhibitore fibrinolize).

Poslije oštećenja krvnog suda dolazi do naprezanja hemostaznog sistema radi restitucije ozljede. U tom procesu se dešavaju dinamičke interakcije između vaskularnog sistema, trombocita i koagulacionog i fibrinolitičkog sistema u plazmi. Značaj vaskularnog sistema je veliki, ali ćemo u daljem tekstu apostrofirati značaj endotela i endotelnih

ćelija u procesima prokoagulatornih i antikoagulatornih događaja (1–4, 52–68).

Endotelne ćelije u normalnim uslovima, a posebno u toku nastanka kaskade patofizioloških događaja su sposobne da oslobađaju sljedeće materije od značaja za antikoagulantni sistem (1–4, 55–70):

1. prostaciklin (inhibicija adhezije i agregacije trombocita);
2. adenozin (inhibicija agregacije trombocita);
3. sinteza trombomodulina (vezivanje trombina i aktivacija proteina C (ce));
4. sinteza tkivnog aktivatora plazminogena (aktivacija plazminogena).

Prokoagulatorni mehanizmi u kojima učestvuje endotel su vezani za:

1. sintezu von Willebrand-ovog faktora (promocija adhezije trombocita);
2. sintezu tkivnog faktora (aktiviranje koagulacije krvi);
3. sintezu inhibitora aktivatora plazminogena – PAI-1 (inhibicija fibrinolize).

Sistem hemostaze u toku nastanka oštećenja biva pomjeren prema aktivaciji koagulacionih procesa uz učešće trombocita i faktora koagulacije plazme. Tokom nekoliko minuta poslije oštećenja stvara se primarni tromb (trombocitni čep) koji predstavlja ireverzibilnu agregaciju trombocita koji trpe značajne morfološke i funkcijske promjene.

Krajnji rezultat aktiviranja koagulacione kaskade nakon 15–20 minuta je stvaranje sekundarnog tromba ili fibrinskog ugruška.

U ovim procesima trombociti trpe morfološke, ali i značajne funkcionalne izmjene uz sintezu mnogobrojnih supstanci koje pospješuju agregaciju i trombogenezu. Oslobađanjem ADP i β -tromboglobulina i sintezom tromboksana A₂ stvaraju se uslovi za ireverzibilnu agregaciju trombocita. Produkcijom supstanci koje djeluju vazokonstriktorno (serotonin) obezbjeđuje se veza između trombocita i vaskularnog sistema. Odlučujuću ulogu u objedinjavanju koagulacionih faktora i trombocita ima trombocitni faktor 3 (*platelet factor 3* – PF3), a u nešto manjoj mjeri i trombocitni faktor 4 (antiheparin). Na kraju kontraktilni proteini unutar trombocita obezbjeđuju retrakciju fibrinskog ugruška i stvaranje definitivnog hemostaznog „ožiljka“ (1, 55–72).

Uloga koagulacionih faktora je veoma kompleksna, dijelom i zbog njihovog relativno velikog broja, ali prije svega zbog brojnih isprepletonih interakcija uz učešće jona kalcijuma i vitamina i stvaranje mnogobrojnih kompleksa, čiju ulogu u najvećoj mjeri aktuelno pretpostavljamo. Ukratko, na sljedećoj tabeli su prikazani do sada poznati koagulacioni faktori.

Koagulacioni faktori plazme se sintetizuju u jetri, sem tkivnog faktora koji je sadržan u ćelijskim membranama. Terminološki gledano, joni kalcijuma i tkivni faktor nijesu koagulacioni faktori plazme, ali se zajedno opisuju zbog brojnih neodvojivih interakcija sa ostalim faktorima u procesu koagulacije.

Табела 1

Коагулациони фактори плазме	
Коагулациони фактор	Уобичајени назив
I	fibrinogen
II	protrombin
(III)	tkivni faktor (TF), tkivni tromboplastin
(IV)	jon kalcijuma
V	proakcelerin
(VI)	neoznačen
VII	prokonvertin
VIII	antihemofilni globulin (AHB)
IX	antihemofilni faktor B
X	Stuart-Pronjerov faktor
XI	Rosentalov faktor
XII	Hagemanov faktor
XIII	fibrin stabilizirajući faktor
*	prekalikrein (PK), Fletcherov faktor
**	Fitzgeraldov faktor

VIII faktor se u plazmi ne pojavljuje kao nezavisan, već se njegova prava uloga ostvaruje u kompleksu sa vonWillebrand-ovim faktorom uz stvaranje kompleksa ova dva faktora i stabilizaciju osmog faktora, što usporava brzu enzimsku razgradnju. Inače vonWillebrand-ov faktor ima ključnu ulogu u procesima adhezije i agregacije trombocita, uz stvaranje uslova za blisku anatomsku i funkcionalnu vezu između subendotelinih struktura i trombocita i obezbjeđivanje transporta osmog faktora na mjesto ozljede (1, 55–75).

Na sadašnjem stepenu poznavanja činjenica od značaja za procese koagulacije ipak su i dalje aktuelne dvije glavne teorije o koagulaciji. Jedna je klasična teorija Morawitza o stvaranju ugruška iz daleke 1904-te godine, a druga kaskadna, Macfarlanea, Daviea i Ratnoffa iz 1964-te godine (65). Ovdje ćemo se u daljem tekstu ukratko zadržati na mehanizmima koji učestvuju u inhibiciji koagulacije krvi u fiziološkim uslovima, ali i prilikom razvoja patoloških stanja i događaja.

Postoje dva glavna inhibitorna mehanizma:

- antitrombin III koji inhibira aktivirane enzime IIa (trombin) i Xa, ali ima slabije efekte na IXa, XIIa i kalikrein;
- protein C/S sistem gde protein C konvertuje aktivirane akcelatore Va i VIIIa u inaktivne forme V i VIII. Ovaj protein mora biti prvo aktiviran trombinom (IIa) koji je vezan za trombomodulin. Protein S je kofaktor aktiviranog proteina C sa kojim stupa u vezu izazivajući na endotelijalnoj površini i trombocitima proteolitično čišćenje Va i VIIIa faktora. Oko 40% proteina S je slobodno u plazmi, a 60% je vezano za protein plazme poznat kao C4b vezni protein. Samo slobodni protein S može biti kofaktor (1, 55–81).

Sem ova dva glavna inhibitorna sistema procesa koagulacije određeni, ali manji značaj imaju:

- C1 inhibitor – inhibicija XIa, XIIa i kalikreina;
- α_1 -antitripsin – inhibicija XIa i kalikreina;
- α_2 -makroglobulin – inhibicija IIa i kalikreina;

- heparin-kofaktor II – inhibicija IIa;
- inhibitor tkivnog faktora – inhibicija VIIa i Xa.

Za adekvatnu i, fiziološki gledano, optimalnu ravnotežu između prokoagulantnih i antikoagulantnih procesa potrebno je normalno funkcionisanje fibrinolitičkog sistema, koji u najkraćem obezbjeđuje rastvaranje - razlaganje fibrinskog ugruška, uz istovremeno započinjanje procesa regeneracije i reparacije vaskularnog zida i endotela. Fibrin, krajnji proizvod koagulacije, je supstrat plazminu u procesu fibrinolize. U održavanju kontrole ovom procesu najvažniju ulogu imaju inhibitori fibrinolize. Ova faza može trajati danima i nedjeljama zavisno od intenziteta oštećenja (1, 67–82).

Fibrinoliza se slično koagulaciji može podijeliti u tri faze:

1. inicijacija (spoljašnji i unutrašnji put aktivacije);
2. formiranje plazmina i
3. rastvaranje fibrina.

Aktivaciju unutrašnjeg puta obezbjeđuju aktivatori prisutni u plazmi (urokinaza, XIIa, XIa, HMWK i kalikrein), a spoljašnji put aktivacije se ostvaruje preko tkivnog aktivatora plazminogena (tPA). U oba slučaja se ostvaruje konverzija inaktivnog plazminogena u proteolitički veoma aktivni enzim plazmin. Plazmin je za fibrinolizu isto toliko značajan koliko i trombin za koagulaciju (1, 65, 82–89).

Razlaganje fibrina plazminom rezultira stvaranjem brojnih solubilnih degradacionih produkata fibrina. Međutim, plazmin nije specifičan samo za fibrin; on, takođe, razlaže i fibrinogen sa formiranjem dodatnih degradacionih produkata. Najosetljiviji pokazatelj razlaganja fibrina je koncentracija D-dimera (82–89).

Dinamičku ravnotežu nekontrolisanoj fibrinolizi obezbjeđuju inhibitori koji ovo mogu ostvariti pomoću dva mehanizma koji se međusobno ne isključuju:

1. inhibicijom aktivacije plazminogena (C1 inhibitor, inhibitor aktivatora plazminogena – PAI-1);
2. inhibicijom plazmina (α_2 -antiplazmin) (82–88).

U procesima koagulacije i fibrinolize pod određenim uslovima postoji čvrsta međusobna povezanost istih faktora u odvijanju oba procesa. Koji će od ovih procesa biti u datom trenutku dominantan, najvjerovatnije zavisi od dinamičke ravnoteže ostalih faktora i prirode, intenziteta i trajanja patološkog događaja. Najznačajniji faktori sa važnim udjelom u aktivaciji ili inhibiciji oba procesa (koagulacije i fibrinolize) su:

- XII, XI, PK i HMWK – ovi faktori su značajni za započinjanje unutrašnjeg puta koagulacije, ali su i vrlo važni za normalno odvijanje fibrinolize putem unutrašnje aktivacije. Ovo se posebno odnosi na faktor XII;
- inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) se pojavljuje i u endotelnim ćelijama, ali i u trombocitima. On je uključen u inhibiciju fibrinolize;
- protein C – ovaj protein inhibira PAI-1, i zbog toga ima profibrinolitičku aktivnost (1, 65, 81–90).

Nakon ovih opštih napomena o hemostaznom sistemu u daljem tekstu ćemo objedinjeno komentarisati, najvažnije događaje i poznate patofiziološke mehanizme u odvijanju ovih procesa prilikom nastanka i razvoja ishemijske bolesti mozga.

Procesi koagulacije-antikoagulacije i ishemijska bolest mozga

Sa fiziološkog aspekta sistem hemostaze predstavlja dinamičku ravnotežu između procesa koagulacije i antikoagulacije, što obezbjeđuje tečno stanje krvi. Sa biohemijskog stanovišta sistem hemostaze predstavlja multikomponentni, fermentativni i autokatalitički proces, koji se odvija u obliku kaskade.

Najopštije, proces koagulacije se odvija u tri faze:

1. formiranje aktivne trombokinaze ili tromboplastina djelovanjem aktivatora na neaktivnu trombokinazu;
2. djelovanje aktivirane trombokinaze uz učešće Ca^{2+} jona na protrombin i formiranje trombina;
3. djelovanje trombina na fibrinogen uz stvaranje fibrina (65).

Zavisno od izvora trombokinaze (krv ili tkivo) govori se o unutrašnjem (*intrinsic*) i o spoljašnjem (*extrinsic*) sistemu koagulacije.

Početnu kariku unutrašnjeg sistema koagulacije predstavlja aktiviranje faktora XII (Hagemann-ov faktor), kontaktom sa „stranom“ površinom (kolagen, adherisani i agregisani trombociti). Aktivirani faktor XII stimuliše faktor XI, a ovaj faktor IX, koji uz učešće faktora VIII kao kofaktora aktivira faktor X. Spoljašnji sistem koagulacije podrazumijeva oslobađanje tkivne trombokinaze iz oštećenog tkiva, koja u kontaktu sa plazmatskim faktorom VII postaje aktivna, a zatim pokreće aktivaciju faktora X. Prema tome, oba puta koagulacije konvergiraju prema aktivaciji faktora X, koji uz učešće faktora V kao kofaktora vrši konverziju protrombina u trombin. U skoro svim nivoima aktivacije koagulacionih procesa neophodno je prisustvo jona kalcijuma (65).

Značajno je istaći da se pri oštećenju endotela i aktiviranju koagulacionih procesa oslobađaju tri ključna pokretača aktiviranja trombocita: PAF, trombin i kontakt sa kolagenom.

S druge strane, iz aktiviranih trombocita se oslobađa, pored ostalog, trombocitni faktor 3, koji predstavlja trombokinazu i koji može pokrenuti proces koagulacije. Prema tome, proces tromboziranja se odvija kroz složene interakcije između aktivacije trombocita i koagulacione kaskade, pri čemu je inicijalni događaj narušavanje intaktnosti endotelne površine (65).

Dinamičku ravnotežu ovim procesima, a što obezbjeđuje tečno stanje krvi, drži antikoagulacioni sistem koji uključuje: antitrombin III, proteine C i S i fibrinolitični sistem (1, 65, 82–90).

Antitrombin III se vezuje za trombin, pri čemu se formira kompleks antitrombin III–trombin, koji inaktivira trombin. U prisustvu heparina neutralizacija aktivnosti trombina se znatno pojačava i na toj osnovi se zasniva terapijski efekat heparina. Normalno se heparinske supstance nalaze na unutrašnjoj površini endotela, što obezbjeđuje njegovu neposrednu fiziološku antikoagulantnu zaštitu (82–90).

Drugi prirodni antikoagulantni faktor predstavlja protein C, koji je zavisan od vitamina K i koji se aktivira trombinom, naročito pri vezivanju trombina sa trombomodulinom, koji se nalazi na površini vaskularnog endotela. Aktivirani protein C inaktivira aktivnost faktora V i VIII i stimuliše fibrinolizu (1, 65, 82–90).

Treći antikoagulacioni sistem je fibrinoliza. Mehaniizam fibrinolize podrazumijeva konverziju plazminogena u plazmin pomoću tkivnog aktivatora plazminogena, koji ima visok afinitet za fibrin. Plazmin vrši digestiju fibrina u male polipeptide (degradacioni produkti fibrina).

Iako se povećana atezivnost i agregacija trombocita mogu smatrati vrlo osjetljivim pokazateljem stanja hiperkoagulabilnosti krvi, novije studije ukazuju da su u akutnoj fazi ishemijske bolesti mozga prisutni znaci aktiviranja koagulacije, a u subakutnoj i hroničnoj fazi i znaci aktiviranja fibrinolitičkih procesa. Degradacioni produkti koji nastaju u toku fibrinolize i koagulacionih procesa, kao što su kompleks trombin-antitrombin III i D-dimer fibrina smatraju se boljim pokazateljem aktiviranih koagulacionih procesa nego prokoagulantni faktori.

U odnosu na stepen aktivacije procesa koagulacije, kod bolesnika sa IBM, pored hereditarne deficijencije antitrombina III, proteina C i S i stečenih u okviru sekundarnih stanja hiperkoagulabilnosti, postoje izvještaji i o relativnom deficitu proteina C. Pošto je IBM pretežno bolest starijih osoba, ovaj nalaz je vjerovatno u vezi sa postepenim pomjeranjem fiziološke dinamičke ravnoteže koagulaciono-antikoagulacionog sistema prema predominaciji koagulacionih procesa (1, 65, 82–102).

Za prevenciju IBM od posebnog značaja su stanja hiperkoagulabilnosti koja postoje prije njenog nastanka, a u odnosu na IBM su primarna. Ta stanja se bitno produbljuju

tokom razvoja i nastanka IBM, a označavaju se kao primarna hiperkoagulabilnost.

Na kraju treba istaći da poremećaji ravnoteže koagulaciono-antikoagulacionog sistema predstavljaju ključni patofiziološki činioc u nastanku ishemijske bolesti mozga rjeđeg mehanizma nastanka. Predominacija koagulacionih procesa je prisutna i prilikom nastanka ishemijske bolesti u toku trudnoće i puerperijuma, a posebno u sklopu eklampsije. To se, prije svega, odnosi na lokalni poremećaj ovog sistema pri embolizaciji trombotičnim materijalom u sklopu urođenih ili stečenih kardijalnih abnormalnosti i/ili poremećaja srčanog ritma. Zatim se u toku uzimanja nekih lijekova, posebno kontraceptiva, razvija poremećaj koagulacije. Pratilac zloupotrebe narkotika, posebno kokaina, je značajna izmjena parametara od značaja za održavanje ravnoteže ko-

agulacije i fibrinolize. Gojaznost, imobilizacija, postojanje veštačkih površina u organizmu, maligna oboljenja su, takođe, praćena razvojem poremećaja hemostaznog sistema sa predominacijom koagulacionih procesa. Ovakva stanja se označavaju kao stanja sekundarne hiperkoagulabilnosti (1, 65–71, 103–114).

Poseban klinički entitet, koji je postao predmet posebnog interesovanja tokom posljednjih godina predstavlja poremećaje hemostaznog sistema u sklopu imunokoagulopatija, odnosno u okviru „sindroma antifosfolipidnih antitijela“, odnosno „antifosfolipidnog sindroma“. U najkraćem, ovaj sindrom podrazumijeva prisustvo lupusnog antikoagulantnog faktora i antikardiolipinskih antitijela i sa njima udružene kliničke manifestacije (1, 25–28, 115–120).

L I T E R A T U R A

1. Jovičić A, editor. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: JPPTT Srbije; 1998.
2. 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.
3. Raičević R. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998.
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. Franckowiak RS Jr. The pathophysiology of human cerebral ischemia: a new perspective obtained with positron tomography. Q J Med 1985; 57: 713–27.
6. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. Adv Neurol 1996; 71: 281–97.
7. Lampl Y, Fleminger G, Gilad R, Galron R, Sarova-Pinhas I, Sokolovsky M. Endothelium in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke. Stroke 1997; 28(10): 1951–5.
8. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA. The role of platelet-activating factor in endothelial cells. Thromb Haemost 1990; 64(1): 99–103.
9. Koltai M, Hosford D, Guinot P, Esanu A, Braquet P. Platelet activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (Part I). Drugs 1991; 42(1): 9–29.
10. Wang X, Barone FC, Aiyar NV, Fensterstein GZ. Interleukin-1 receptor and receptor antagonist gene expression after focal stroke in rats. Stroke 1997; 28(1): 155–62.
11. Siesjo Bo K, Wieloch T, editors. Advances in Neurology. Vol 71. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1996.
12. Jovičić A, Dorđević D, Jovanović M. Mehanizam ekscitoneurotoksičnosti i perspektive terapije antagonizma ekscitatornih aminokiselina. Vojnosanit Pregl 1996; 53(1): 45–52.
13. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Ilmavirta M. Decreasing incidence of stroke in central Finland, 1985–1993. Acta Neurol Scand 1997; 95(1): 38–43.
14. Lanska DJ, Kuller LH. The geography of stroke mortality in the United States and the concept of a stroke belt. Stroke 1995; 26(7): 1145–9.
15. Howard G, Evans GW, Pearce K, Howard VJ, Bell RA, Mayer EJ, et al. Is the stroke belt disappearing? An analysis of racial, temporal, and age effects. Stroke 1995; 26(7): 1153–8.
16. Young SM, Fisher M, Sigsbee A, Errichetti A. Cardiac brain embolism and lupus anticoagulant. Ann Neurol 1989; 26(3): 390–2.
17. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, D'Agostino RB, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. Stroke 1996; 27(19): 1760–4.
18. Jovičić A. Bioritam i ishemični cerebrovaskularni poremećaji. Vojnosanit Pregl 1983; 40(5): 347–51.
19. Jovičić A, Ivanišević V, Ivanović I. Lipoprotein (a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. Atherosclerosis 1993; 98(1): 59–65.
20. Raičević R, Jovičić A, Veljančić D, Dorđević D, Čedić V, Dinčić E, et al. Značaj uduženosti faktora rizika od moždane ateroskleroze kod bolesnika sa akutnom ishemijskom bolešću mozga. Vojnosanit Pregl 1998; 55(3): 255–63.

21. *Hamsten A, Eriksson P, Karpe F, Silveira A.* Relationships of thrombosis and fibrinolysis to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5): 382–9.
22. *Fisher M, Meiselman HJ.* Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22(9): 1164–9.
23. *Jovičić A.* Hemoreološki poremećaji i terapijski koncept u infarktu mozga. *Vojnosanit Pregl* 1987; 44(1): 44–50.
24. *Jovičić A.* Prilog medikamentoznoj terapiji infarkta mozga u akutnoj fazi [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1981.
25. *Ivanišević V.* Uloga hemoreoloških činilaca u nastanku i evoluciji ishemičnih cerebrovaskularnih poremećaja [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1990.
26. *Jovičić A, Ivanišević V, Topalov D, Magdić B.* Korelacija nivoa adenozin trifosfata u krvi i deformabilnosti eritrocita u bolesnika sa tranzitornim ishemičnim atacima i infarktom mozga. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45(2): 83–7.
27. *Đorđević D.* Rana prognoza ishoda ishemijske bolesti mozga [magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1996.
28. *Jovičić A, Pavlović G, Ivanišević V.* Hiperkoagulabilnost krvi i ishemična bolest mozga. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49(4): 351–6.
29. *Schafer AI.* The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102(6): 814–28.
30. *Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr.* Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 1989; 20(5): 592–7.
31. *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.
32. *Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T.* Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991; 22(1): 12–6.
33. *Marić D.* Senzitivnost pojedinih komponenti lipidnog statusa u određivanju povišenog rizika za nastanak i evoluciju moždane ateroskleroze i ishemijske bolesti mozga [magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1995.
34. *O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al.* Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996; 27(2): 224–31.
35. *Wallace JD, Lavy LL.* Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246(19): 2177–80.
36. *Rokey R, Rolak L, Harati Y, Kutka N, Verani MS.* Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. *Ann Neurol* 1984; 16(1): 50–3.
37. *Jovičić A, Veljančić D, Đorđević D, Maličević Ž.* Poremećaj sadržaja i prometa lipida kao faktor rizika za nastanak i razvoj moždane ateroskleroze i ishemijske bolesti mozga. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53(2): 125–32.
38. *Elinder LS, Walldius G.* Antioxidants and atherosclerosis progression: unresolved questions. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(4): 265–8.
39. *Gianturco SH, Bradley WA.* Atherosclerosis : cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5): 313–5.
40. *Hecker M, Foegh ML, Ramwell PW.* The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leucotriens and related components. In: *Katzung BG*, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. Norkwalk: Appleton-Lange; 1995. p.290–304.
41. *Saxena U, Goldberg IJ.* Endothelial cells and atherosclerosis: lipoprotein metabolism matrix interactions, and monocytes recruitment. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5): 316–22.
42. *Nordestgaard BG, Nielsen LB.* Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(4): 252–7.
43. *Steinberg D, Witztum JL.* Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA* 1990; 264(23): 3047–52.
44. *Stocker R.* Lipoprotein oxidation: mechanistic aspects, methodological approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(6): 422–33.
45. *Parthasarathy S, Santanam N.* Mechanisms of oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5): 371–5.
46. *Chait A, Heinecke JW.* Lipoprotein modification: celular mechanisms. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5): 365–70.
47. *Freeman MW.* Macrophage scavenger receptors. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(2): 143–8.
48. *Bennett MR, Littlewood TD, Schwartz SM, Weissberg PL.* Increased sensitivity of human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques to p 53-mediated apoptosis. *Circ Res* 1996; 81: 591–9.
49. *Jovičić A, Đorđević D, Marić D, Raičević R.* Noviji podaci o reaktivnim oksidativnim materijama i njihovoj ulozi u biološkim sistemima. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(6): 579–84.
50. *Stanimirović D.* Oksido-reduktivni stres u ishemičnom oštećenju neurona [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1990.
51. *Surprenant A.* The neurotransmitter and its receptors. *Neuroscience* 1989; 1: 125–36.
52. *Cao W, Carney JM, Duchon A, Floyd RA, Chevion M.* Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain. *Neurosci Lett* 1988; 88(2): 233–8.
53. *Nishida K, Markey SP.* Platelet-activating factor in brain regions after transient ischemia in gerbils. *Stroke* 1996; 27(3): 514–19.

54. *Tatlisumak T, Fisher M.* Hematologic disorders associated with ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1996; 140(1-2): 1-11.
55. *Ardlie NG, Cameron HA, Garrett J.* Platelet activation by circulating levels of hormones: a possible link in coronary heart disease. *Thromb Res* 1984; 36(4): 315-22.
56. *Runge MS.* Prevention of thrombosis and rethrombosis. New approaches. *Circulation* 1990; 82(2): 655-7.
57. *Yue TL, Feuerstein GZ.* Platelet-activating factor: a putative neuromodulator and mediator in the pathophysiology of brain injury. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8(1-2): 11-24.
58. *Coull BM, 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.
59. *Mc Giff JC.* Prostaglandins in circulatory disorders. *Triangle* 1979; 18(4): 101-7.
60. *Vizir AD, Kećin IL.* Aktivnost kalikreinkininoj sistema krovi u bolnih gipertoničeskoj boleznin i ateroskleroza s prethodjašćimi narušenijami krovoobrašćenija. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1984; 84(8): 1152-4.
61. *Qizilbash N.* Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl A: 42-5.
62. *LaRue L, Alter M.* Acute stroke, hematocrit and blood pressure. *Stroke* 1987; 18(3): 565-9.
63. *Di Minno G, Cerbone AM, Margaglione M, Cirillo F, Vecchione G, Grandone E, et al.* Searching for thrombogenic mechanism(s) of fibrinogen. *Thrombs Res Suppl* 1990; 11: 61-7.
64. *Grotta J, Ostrow P.* Fibrinogen, blood viscosity and cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16(2): 192-8.
65. *Barnet HW.* 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.
66. *High KA, Roberts HR*, editors. *Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis*. New York: Dekker; 1995. p.4-124.
67. *Colman RW.* Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. In: *Tuddenham EGD, Cooper DN*, editors. *The Molecular Genetics of Haemostasis and its Inherited Disorders*. Oxford: Oxford University Press; 1993. p.25-37.
68. *Sherry S.* Fibrinolysis, Thrombosis and Hemostasis: Concepts, Perspective and Clinical Applications. Philadelphia: Lea and Febiger; 1992.
69. *Halkier T.* Mechanisms in Blood Coagulation, Fibrinolysis and the Complement System. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
70. *Green D.* Anticoagulants. Boca Raton: CRC Press; 1994.
71. *Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W.* The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation. *Biochemistry* 1991; 30(43): 10363-70.
72. *Furie B, Furie BC.* The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53(4): 505-18.
73. *Nemerson Y.* The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29(3): 170-6.
74. *Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W.* The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991; 66(1): 67-79.
75. *Esmon CT.* Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury. *Ann Rev Cell Biol* 1993; 9: 1-26.
76. *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(3): 539-55.
77. *Esmon CT.* The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(2): 135-45.
78. *Walker FJ.* Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(2): 131-8.
79. *Esmon CT.* The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264(9): 4743-6.
80. *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.
81. *Suzuki K, Deyashiki Y, Nishioka J, Toma K.* Protein C inhibitor: structure and function. *Thromb Haemost* 1989; 61(3): 337-42.
82. *Fair DS, Marlar RA, Levin EG.* Human endothelial cells synthesise protein S. *Blood* 1986; 67(4): 1168-71.
83. *Esmon CT, Taylor FBJ, Snow TR.* Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991; 66(1): 160-5.
84. *Dempfle CE, Pfitzner SA, Dollmann M, Huck K, Heene DL.* Comparison of immunological and functional assays for measurement of soluble fibrin. *Thromb Haemost* 1995; 74(2): 673-9.
85. *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.
86. *Bauer KA, Rosenberg RD.* Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28(1): 10-8.
87. *Collen D, Lijnen HR.* Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78(12): 3114-24.
88. *Sprengers ED, Kluft C.* Plasminogen Activator Inhibitors. *Blood* 1987; 69(2): 381-7.

89. *Takada A, Takada Y, Urano T.* The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res* 1994; 76: 1–34.
90. *del Zoppo GJ, Wagner S, Tagaya M.* Trends and future developments in the pharmacological treatment of acute ischemic stroke. *Drugs* 1997; 54(1): 9–38.
91. *Hoyaerts M, Rijken DC, Lijnen HR.* On the regulation and control of fibrinolysis. *J Biol Chem* 1982; 257: 2912–9.
92. *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.141–5.
93. *Zlokovic BV, Wang L, Sun N, Itaffke S, Verral 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.
94. *Zlokovic BV.* Antithrombotic, procoagulant and fibrinolytic mechanisms in cerebral circulation: implications for brain injury and protection. *Neurosurg Foc* 1997; 2: 6–26.
95. *Todd M, McDevit E, McDowell F.* Stroke and blood coagulation. *Stroke* 1973; 4(3): 400–5.
96. *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.
97. *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.
98. *Strickland DK, Kessler CM.* Biochemical and functional properties of protein C and protein S. *Clin Chim Acta* 1987; 170(1): 1–24.
99. *Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A*, et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginine 506→glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27(7): 1163–6.
100. *D'Angelo A, Landi G.* Protein C in acute stroke. *Stroke* 1988; 19(5): 579–83.
101. *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.
102. *International Committee for Standardization in Haematology.* Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pathol* 1988; 41(11): 1203–12.
103. *Dahlback B.* The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77(1): 1–43.
104. *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.
105. *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.
106. *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.
107. *Mas JL, Lamy C.* Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998; 245(6-7): 305–13.
108. *Sharshar T, Lamy C, Mas JL.* Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group.* *Stroke* 1995; 26(6): 930–6.
109. *Donaldson JO, Lee NS.* Arterial and venous stroke associated with pregnancy. *Neurol Clin* 1994; 12(3): 583–99.
110. *Bogousslavsky J, Regli F.* Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987; 44(5): 479–82.
111. *Đorđević D, Raičević R, Tavčioski D, Marković L.* Fokalna ishemija mozga kod bolesnika sa prolapsom mitralne valvule i anomalijom atrijsalnog septuma. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(5): 501–4.
112. *Strefler JY, Furlan AJ, Barnett HJM.* Cardiogenic brain embolism: incidence, varieties, treatment. In: *Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM*, editors. *Stroke*. New York: Churchill-Livingstone; 1992. p.967–94.
113. *Tavčioski D.* Doprinos transezofagealne ehokardiografije u dijagnozi trombotičnih masa srčanih šupljina i poremećaja odgovornih za nastanak ishemijske bolesti mozga [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1997.
114. *Caplan LR.* Brain embolism revisited. *Neurology* 1993; 43(7): 1281–97.
115. *Mas JL.* Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischemic stroke in young adults. *Eur Heart J* 1994; 15(4): 446–9.
116. *Montalban J, Codina A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GR.* Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22(6): 750–3.
117. *Brey IR, Hart GK, Sherman GD, Tgeler HC.* Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190–6.
118. *Coull BM, Goodnight SH.* Antiphospholipid antibodies, prethrombotic states, and stroke. *Stroke* 1990; 21(9): 1370–4.
119. *Levine SR, Salowich-Pahu L, Sawaya KL, Perry M, Spencer AJ, Winkler HJ*, et al. IgG anticardiolipin antibodies titer >40 GPL and the risk of subsequent thromboocclusive events and death. *Stroke* 1997; 28(9): 1660–5.
120. *Đorđević D, Jovičić A, Regović V, Raičević R.* Increased titer of anticardiolipin antibodies represents the risk for the development of ischemic brain disease in persons below 50. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(Suppl 2): 15–21.

Rad je primljen 9. VIII 1999 god.