

Prediktivna vrijednost promjena u hemostaznom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga

Ranko Raičević*, Aco Jovičić*, Slavka Mandić-Radić†, Dragana Đorđević*, Bratislav Magdić*, Ljubo Marković‡, Dragana Veljančić*, Evica Dinčić*, Slobodan Obradović§

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za neurologiju, †Institut za medicinsku biohemiju, ‡Institut za radiologiju, §Klinika za urgentnu internu medicinu, **Beograd**

Cilj ovog ispitivanja je bio da utvrdi značaj praćenja dinamike promjena u pogledu težine i ishoda IBM. Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika sa IBM, i 30 bolesnika sa nevaskularnim neurološkim oboljenjima. Praćena je dinamika promjena faktora hemostaznog sistema (agregacija trombocita, D-dimer, PAI-1, antitrombin III, protein C i S, faktor VII i VIII, degradacioni produkti fibrina, euglobulinski test i vrijeme parcijalne aktivacije tromboplastina – aPTPV) u odnosu na stepen težine IBM i stepen neurološkog i funkcijskog deficita na početku ispoljavanja IBM, između 7–10, 19–21 dana i nakon 3–6 mjeseci. Rezultati ispitivanja su potvrdili značajnu prediktivnu vrijednost promjena hemostaznog sistema sa predominacijom prokoagulantnih faktora uz insuficijenciju fibrinolize. Značajnu prediktivnu vrijednost u pogledu težine IBM, ali i njenog ishoda imaju povišene koncentracije PAI-1, i snižene koncentracije antitrombina III, a graničnu značajnost imaju ubrzana agregacija trombocita i povišene koncentracije D-dimera. Zaključno se može reći, da je praćenje dinamike promjena u parametrima hemostaznog sistema lako dostupna metoda sa značajnom prediktivnom vrijednošću u pogledu razvoja težih oblika IBM, ali i u pogledu ishoda same bolesti.

K l j u č n e r e č i : cerebrovaskularni poremećaji; mozak, ishemijska; hemostaza; neurološko ispitivanje; trombociti; trombociti, agregacija; hemoreologija.

Uvod

Vaskularna oboljenja mozga predstavljaju treći vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u većini zemalja svijeta, nezavisno od nivoa tehničkog, naučnog i socio-ekonomskog razvoja. Kako su ovo oboljenja koja pogađaju uglavnom starije osobe, a uz sveukupan napredak u svim oblastima ljudskog stvaranja može se očekivati produženje životnog vijeka, a time i povećanje učestalosti ovih oboljenja. Zadnjih godina se u nekim od najrazvijenijih zemalja svijeta bilježi trend opadanja učestalosti ovih oboljenja, što se može pripisati, prije svega, uspješnosti nacionalnih programa za kontrolu hipertenzije, iako postoje izvještaji o usporavanju ovog trenda, pa čak i o ponovnom porastu učestalosti ovih oboljenja (1–4).

U okviru vaskularnih oboljenja mozga u preko 80% slučajeva se radi o ishemijskoj bolesti mozga. Vodeći mehanizam nastanka kod većine bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga je predstavljen aterosklerozom moždanih arterija, a rjeđe su u pitanju lakunarni infarkti uslijed fibrinoidne degeneracije penetrantnih moždanih arterija kao posljedice neregulirane arterijske hipertenzije ili infarkti mozga embolijskog mehanizma nastanka kardiogenog porijekla (1, 5–8).

Rezultati brojnih značajnih istraživanja su potvrdili važnost postojanja faktora rizika za razvoj moždane ateroskleroze i njene najteže komplikacije ishemijske bolesti mozga (IBM) (1, 9–11). Takođe su dobro i naučno utemeljene činjenice o ključnoj ulozi hemoreoloških poremećaja u patogenezi IBM, a nedavno je i potvrđena prediktivna vrijed-

nost praćenja ovih parametara (sedimentacija, fibrinogen, hematokrit, makroglobulini) za predviđanje ishoda IBM u najranijoj fazi (1, 11).

Dakle, postoje jasni pokazatelji involviranosti brojnih poremećaja u patogenezu ishemijske bolesti organa sa najvišim stepenom dostignute strukturne i funkcionalne integracije i diferencijacije. S druge strane, u toku razvoja IBM kao odgovor na snažan nespecifičan stres kakav je akutna ishemijska moždanog tkiva dešavaju se mnogobrojni bihromoralni poremećaji sa štetnim efektima na sistemskom nivou, što mrežu patoloških krugova i događaja čini beskrajno zamršenom i isprepletanom.

Međutim, u nama dostupnim saopštenjima nijesmo našli istraživanje koje bi utvrdilo značaj praćenja dinamike promjena nivoa čimilaca koagulaciono-antikoagulacionog sistema u raznim fazama IBM, kao i u odnosu na stepen izraženosti IBM, niti o eventualnoj prediktivnoj važnosti intenziteta ovih poremećaja u odnosu na ishod IBM i/ili u odnosu na planiranje sekundarne profilakse ovog oboljenja (1, 9, 11).

Cilj našeg istraživanja i potvrda naših hipoteza bi išli u tom pravcu i značili bi mali, ali dovoljno značajan korak naprijed u razumijevanju zamršenih patofizioloških dešavanja i događaja tokom nastanka i evolucije IBM, posebno u odnosu na ispoljenost poremećaja koagulaciono-antikoagulacionog sistema u korelaciji sa kliničkom fenomenologijom bolesti.

U cjelini, danas ne raspoložemo preciznijim podacima o promjenama u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa IBM; nije jasno šta se dešava sa tim povezanim sistemom u isto vrijeme, prije nastanka IBM, u ranoj fazi bolesti, zatim kasnijoj, hroničnoj fazi i kakva je povezanost tih promjena sa težinom same IBM i stepenom izraženosti osnovnog oboljenja – ateroskleroze.

Na osnovu ovih podataka i činjenice da je IBM bolest starijeg životnog doba, da sa godinama raste koagulacioni potencijal, da se u akutnoj fazi IBM može očekivati intenzivnije iscrpljivanje rezervi antikoagulacionog sistema moguće je formulisati sljedeće radne hipoteze:

1. kod bolesnika sa IBM postoje promjene u hemostaznom sistemu sa predominacijom prokoagulacionih faktora, a
2. praćenjem dinamike ovih promjena moguće je utvrditi prediktivno važne faktore za nastanak, razvoj, ali i ishod IBM.

Na osnovu definisanih hipoteza formulisani su ciljevi istraživanja:

1. kod svih bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga neposredno poslije prijema uzeti krv za analizu parametara koagulacione i antikoagulacione aktivnosti (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, euglobulinski test, agregacija trombocita, antitrombin III, degradacioni produkti fibrina, D-dimer, PAI-1, protein C i S, faktor VII i VIII);
2. iste analize ponoviti između 7–10. i 19–21. dana od početka bolesti, a kod određenog broja bolesnika (30) nakon 3–6 mjeseci;

3. parametre koagulacije i antikoagulacije ispitati i kod 30 osoba bez simptoma i znakova ateroskleroze, imunoloških, inflamatornih, hematoloških i malignih oboljenja;

4. izvršiti analizu korelacije pojedinih parametara koagulaciono-antikoagulacionog sistema sa kliničkim parametrima (stepen neurološkog i funkcijskog deficita) na početku kliničkog ispoljavanja i na kraju liječenja;

5. definisati karakter promjena u hemostaznom sistemu u cjelini, njihovu evoluciju u odnosu na razvoj IBM, i najosjetljiviji pokazatelj tih promjena.

Metode

U ispitivanje je uključeno 60 bolesnika koji su zbog ishemijske bolesti mozga tipa TIA, RIA i infarkta mozga bili primljeni u Kliniku za neurologiju Vojnomedicinske akademije.

Kontrolnu grupu je činilo 30 bolesnika sa oboljenjima nevaskularne geneze sličnih opštih karakteristika.

Za sve grupe bilo su isključeni bolesnici na bilo kojoj vrsti antikoagulacione terapije. Takođe su bili isključeni bolesnici sa hematološkim poremećajima koji mogu imati reperkusiju na koagulaciono-antikoagulacioni status i bolesnici sa težom hepato-renalnom disfunkcijom, imunološkim, inflamatornim i malignim oboljenjima.

Neposredno nakon prijema, najkasnije 72 sata od ispoljavanja kliničke fenomenologije, svim bolesnicima je uzimana krv za određivanje sedimentacije, koncentracije fibrinogena, hemostaznih čimilaca (aPTTV, agregacija trombocita, euglobulinski test, antitrombin III, degradacioni produkti fibrina, faktor VII i VIII, protein C i S, D-dimer, PAI-1).

Takođe, neposredno nakon prijema sve bolesnike sa akutnom IBM je pregledao isti neurolog, kada je bio utvrđivan klinički neurološki nalaz i određivan stepen neurološkog (Kanadska neurološka skala) (12) i funkcionalnog deficita (Bartelova skala dnevnih aktivnosti) (13).

U razmaku od trećeg do desetog dana svim bolesnicima sa IBM je urađen pregled mozga kompjuterizovanom tomografijom ili magnetnom rezonancom za potvrdu ishemijske prirode lezije moždanog parenhima.

Po završenoj akutnoj fazi sve bolesnike sa IBM je ponovo pregledao isti neurolog i određivan je stepen neurološkog i funkcijskog deficita pomoću istih skala, a na osnovu kliničkog neurološkog nalaza, rezultata dopunskih pretraga i analiza i stepena oporavka svim bolesnicima je određivan stepen težine IBM korišćenjem skale kliničke procjene težine infarkta mozga po J. Grotti (14).

Svim bolesnicima sa IBM između 7–10. i 19–21. dana od ispoljavanja kliničke fenomenologije IBM ponovljene su analize ispitivanih čimilaca koagulaciono-antikoagulacionog sistema. Iste analize su ponovljene kod 30 bolesnika i nakon 3–6 mjeseci od ispoljavanja kliničke fenomenologije IBM.

Rezultati istraživanja su analizovani primjenom odgovarajućih statističkih metoda parametrijske i neparametrijske statistike: deskriptivna statistika, Studentov *t*-test, biserijska korelacija, linearna regresiona analiza, multipla regresiona analiza i dvostepena logistička regresiona analiza.

Svi bolesnici sa IBM su bili liječeni po istom terapijskom programu.

Parametri koagulaciono-antikoagulacionog statusa su određivani u Institutu za medicinsku biohemiju od strane istog ispitivača, reagensima firme *Dade Behring*, uz korišćenje specifičnih reagenasa za svaki parametar, a na aparatu *Behring coagulation*. Samo za određivanje D-dimera korišćeni su reagensi firme *Boehringer Mannheim* i *Diagnostica Stago*.

Rezultati

U ovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike kod bolesnika iz eksperimentalnih i kontrolne grupe za protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, euglobulinski test, faktor VII. Za protein S nije bilo značajne razlike za većinu utvrđenih odnosa. S tim u vezi za ove parametre nije potvrđena značajna razlika u odnosu na stepen neurološkog i funkcijskog deficita na početku i kraju liječenja.

U vremenu ispoljavanja kliničke fenomenologije IBM, odnosno u prva tri dana bolesti, u uzorcima uzetim u tom vremenu u odnosu na stepen neurološkog deficita utvrđeni su sljedeći odnosi:

1. postoji visoko statistički značajna pozitivna korelacija nivoa značajnosti od $p < 0,001$ i različitog koeficijenta korelacije za antitrombin III i agregaciju trombocita;
2. takođe postoji značajna pozitivna korelacija nivoa značajnosti od $p < 0,01$ za protein C sa koeficijentom korelacije od $r = 0,489$;
3. visoko značajna korelacija nivoa $p < 0,001$ i negativnog smjera postoji za PAI-1, D-dimer, $p < 0,01$ za degradacione produkte fibrina;
4. značajna negativna korelacija nivoa $p < 0,01$ postoji za faktor VIII sa koeficijentom od $r = -0,511$;
5. granično pozitivna korelacija koeficijenta $r = 0,388$ i $p = 0,059$ je utvrđena za odnos stepena neurološkog deficita i protein S.

Kako je stepen funkcionalnog deficita u visoko statistički značajnoj povezanosti sa stepenom neurološkog deficita, za odnose ovog parametra sa promjenama u koagulaciono-antikoagulacionom statusu za ovu fazu oboljenja su dobijeni, što se tiče nivoa značajnosti, identični rezultati uz male razlike u koeficijentima korelacije, što će biti prikazano u tabeli 1.

Rezultate za periode između 7–10. i 19–21. dana od ispoljavanja kliničke fenomenologije IBM iznosimo zajedno, jer su pokazali postojanje veoma sličnih odnosa između stepena neurološkog i funkcijskog deficita prema promjenama u faktorima koagulaciono-antikoagulacionog sistema. Naime, rezultati su sljedeći:

1. za oba perioda praćenja potvrđeno je postojanje visokonegativne korelacije za PAI-1 i D-dimer, ($p < 0,01$), uz minimalne razlike koeficijenta korelacije za stepen neurološkog i stepen funkcionalnog deficita;
2. takođe je potvrđeno postojanje visokoznačajne pozitivne korelacije za antitrombin III, nivoa $p < 0,001$ i koeficijenta korelacije od $r = 0,578$;
3. značajna pozitivna korelacija postoji za agregaciju trombocita i ova dva klinička pokazatelja nivoa $p < 0,05$ i koeficijenta korelacije $r = 0,411$;
4. granično značajna negativna korelacija je utvrđena za faktor VIII, nivoa $p = 0,061$ i koeficijenta korelacije $r = -0,367$ i granično pozitivna korelacija za protein C od $p = 0,069$ i $r = 0,357$.

Rezultati u hroničnoj fazi IBM se moraju izdvojeno posmatrati za svaki klinički pokazatelj, odnosno posebno za stepen neurološkog deficita (SND), a posebno za stepen funkcijskog deficita (SFD) jer nije potvrđen trend potpune podudarnosti kao u ranijim fazama IBM. Ovo je vjerovatno posljedica razvoja samog oboljenja i individualne reakcije na primijenjenu terapiju, ali svakako i posljedica razlike u pridržavanju preporučenog terapijskog programa i različitog stepena provođenja mjera fizikalne medicine koja je u ovom periodu od posebnog značaja.

Dakle, za stepen neurološkog deficita i parametre hemostaznog sistema u hroničnoj fazi oboljenja odnosi su sljedeći:

1. utvrđena je pozitivna korelacija nivoa značajnosti od $p < 0,05$ samo za antitrombin III i granično pozitivna korelacija za agregaciju trombocita nivoa $p = 0,055$ i $r = 0,376$;
2. postoji negativna korelacija za D-dimer nivoa $p < 0,05$ i koeficijenta $r = 0,449$ i negativna korelacija za PAI-1 nivoa $p < 0,01$ i koeficijenta korelacije od $r = 0,512$;
3. za ostale parametre nije utvrđena značajna korelacija.

Za stepen funkcijskog deficita rezultati su sljedeći:

1. postoji pozitivna korelacija za antitrombin III nivoa značajnosti od $p < 0,01$ sa koeficijentom korelacije od $r = 0,523$ i nivoa značajnosti za agregaciju trombocita od $p < 0,05$ i koeficijentom $r = 0,454$;

Tabela 1

Odnos stepena neurološkog i funkcijskog deficita i faktora koagulaciono-antikoagulacionog sistema								
KF /HF	A.TR.	ATIII	P.C	P.S	FDP	F.VIII	PAI-1	D-dim.
SND	*** +	*** +	** +	gs +	** -	** -	*** -	*** -
SFD	*** +	*** +	** +	gs +	** -	** -	*** -	*** -

Gs – granično signifikantno; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; KF/HF – klinički faktori/hemostazni faktori; A.TR – agregacija trombocita; AT III - antitrombin tri; P.C – protein C; P.S.– protein S; FDP – degradaciono produkti fibrina; F.VIII – osmi faktor; PAI-1 – plazminogen aktivator inhibitor; D-DIM – D-dimer; SND – stepen neurološkog deficita; SFD – stepen funkcionalnog deficita; +korelacija pozitivna; – korelacija negativna.

2. takođe postoji granično značajna pozitivna korelacija za protein C nivoa $p=0,076$;

3. značajna negativna korelacija postoji za D-dimer i PAI-1 na nivou značajnosti od $p<0,01$ i koeficijentom od $r = -0,543$ za D-dimer i $r = -0,565$ za PAI-1.

Diskusija

Princip posmatranja organizma kao cjeline nije samo od deklarativnog već od suštinskog značenja, jer samo na taj način je moguće sagledati značaj mnogobrojnih interak-

Tabela 2

Povezanost stepena težine IBM i promjena u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu u odnosu na fazu oboljenja

STibm/HF	FDP	F.VIII	PAI-1	D-dim.	P.S.	P.C.	A.TR.	At.III
EG-1-tri d.	* +	* +	*** +	** +	gs -	* -	*** -	*** -
EG-1 7-10 d.	* +	* +	*** +	** +	ns	* -	*** -	*** -
EG-119-21	ns	gs +	** +	** +	ns	gs -	*** -	*** -
IBM Hf.	ns	ns	** +	gs +	ns	ns	** -	*** -

STIBM/HF – stepen težine ishemijske bolesti mozga u odnosu na hemostazne faktore; ostalo kao u tabeli 1

U toku ispitivanja primijećene su neke zakonomjernosti koje su mogle ukazivati na veću značajnost određenih pokazatelja, kako iz domena kliničkih tako i iz domena laboratorijskih parametara u pogledu prediktivne vrijednosti stepena težine IBM, ali prije svega u pogledu boljeg ili lošijeg ishoda ishemijske bolesti mozga.

Za potvrdu ovakvog kliničkog utiska izvršili smo ispitivanje uporedne analize kliničkih i laboratorijskih parametara presjekom vrijednosti i praćenjem dinamike u odnosu na fazu oboljenja. Za evaluaciju ovih odnosa korišćena je dvostepena logistička regresiona analiza. Za grupisanje dinamike promjena u faktorima koagulaciono-antikoagulacionog sistema korišćen je grupni t-test, a nakon toga su utvrđene vrijednosti faktora koagulaciono-antikoagulacionog sistema ulazile u statističku obradu kao zavisne varijable. Od značaja za međusobno poređenje su bili sljedeći faktori koagulaciono-antikoagulacionog sistema : agregacija trombocita, antitrombin III, protein C, protein S, D-dimer, PAI-1, faktor VIII.

Nezavisne varijable pri tom su bile: životna dob, krvni pritisak-sistolne vrijednosti, stepen funkcionalnog deficita, stepen neurološkog deficita, vrijednost glikemije, koncentracije LDL, HDL, apo A1 i apo B, indeks Apo A1/B.

Nakon primjene dvostepene logističke regresione analize utvrđeno je sljedeće:

1. u grupi nezavisnih varijabli, a u pogledu razvoja i nastanka težih oblika IBM utvrđena je statistički značajna prediktivna vrijednost nivoa $p<0,05$ za životnu dob bolesnika, koncentracije LDL holesterola i vrijednosti aterogenog indeksa apo A1/apo B, dok prediktivna vrijednost nije potvrđena za ostale parametre;

2. u grupi zavisnih grupisanih varijabli koagulaciono-antikoagulacionog statusa utvrđena je značajna prediktivna vrijednost u odnosu na nastanak i razvoj težih oblika IBM, nivoa $p<0,05$ za povišene koncentracije PAI-1 i granično značajna prediktivna vrijednost nivoa $p = 0,057$ za povišene koncentracije D-dimera, dok je značajna prediktivna vrijednost po istom osnovu utvrđena za snižene koncentracije antitrombina III nivoa značajnosti od $p<0,01$. Graničnu značajnost u tom pogledu ima i ubrzana agregacija trombocita na nivou $p = 0,066$.

cija koje se odvijaju u organizmu uz učešće „najvažnijih“ i „nevažnih“ segmenata, što se događa u fiziološkim, a poseban značaj ima u patološkim procesima i događajima. Normativna pozicija mozga, prisutna u ovim procesima, je odraz njegove superiorne funkcijske i strukturne integracije i diferencijacije i u službi je najcjelishodnije reakcije na stalan stres kojem je organizam izložen u potrebi kontinuirane adaptacije na promjenljive uslove spoljne sredine (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 (1-11).

Etiologija i patogeneza moždane ateroskleroze, kao i ateroskleroze uopšte nijesu bliže definisane, ali je nesporno da disfunkcija endotela predstavlja inicijalni ali i ključni patofiziološki događaj u procesu ateroskleroze, ali prati nastanak i razvoj ishemijske moždanog parenhima (1,11,15-23).

Potrebno je istaći da se pri disfunkciji endotela koja predstavlja komponentu u razvoju ateroskleroze oslobađaju tri ključna pokretača aktivacije trombocita: faktor aktivacije trombocita (PAF), trombin i kontakt sa kolagenom. Nadalje, iz aktiviranih trombocita se oslobađa trombotični faktor 3, koji predstavlja trombokinazu i koji može pokrenuti proces koagulacije. Znači, proces tromboziranja se odvija putem složenih interakcija između aktivacije trombocita i koagulacione kaskade, pri čemu je od inicijalnog značenja disfunkcija endotela (1, 3, 11, 15-31).

Dinamičnu ravnotežu ovim procesima, a što obezbjeđuje tečno stanje krvi, održava antikoagulacioni sistem koji uključuje antitrombin III, proteine C i S i fibrinolitički sistem (1, 11, 31).

Stanje hiperkoagulabilnosti se može definisati kao stanje u kojem izmjene procesa koagulacije krvi, aktivnosti trombocita i antikoagulacionih mehanizama pogoduju tromboogenezi. Rezultati novijih istraživanja ukazuju da su u akutnoj fazi IBM prisutni znaci aktivisanja koagulacionih, a u subakutnoj i hroničnoj fibrinolitičkih procesa. Danas pre-

ovladava mišljenje da je hiperaktivnost trombocita od esencijalnog značaja u patogenezi IBM. Utvrđeno je postojanje hiperaktivnosti trombocita kod bolesnika sa izraženom moždanom aterosklerozom bez kliničkih manifestacija IBM, zatim kod bolesnika sa TIA i infarktom mozga u svim fazama, ali i dugo nakon početka kliničkog ispoljavanja IBM. Prema tome radi se o primarnom hemoreološkom poremećaju koji ima centralnu ulogu u iniciranju nastanka IBM, zatim u njenoj evoluciji i koji predstavlja i faktor rizika za ponavljanje bolesti (1, 32–39).

Postoje brojna saopštenja o poremećajima hemoreoloških faktora i činilaca u odnosu na stepen težine, fazu IBM i stepen izraženosti kliničkih sindroma. Takođe, brojna su saopštenja o značaju pojedinih faktora rizika za moždanu aterosklerozu za razvoj i nastanak IBM. Ima izvještaja o poremećajima u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu u toku i nakon IBM (1, 31–59).

Kod bolesnika sa izraženom aterosklerozom, pored postojanja faktora rizika za aterogenezu postoji i intenzivan proces lipidne peroksidacije u aterosklerotskim lezijama, smanjenje stvaranja prostaciklina, povećanje stvaranja slobodnih radikala, te se u toku starenja dešava pomjeranje ravnoteže fizioloških sistema i procesa uz porast koncentracija fibrinogena, antiplazmina i cirkulišućih kateholamina, i pad nivoa slobodnog heparina uz izmijenjenu reaktivnost na stres. Dakle, radi se o promjenama u vezi sa starenjem organizma, promjenama u vezi sa nastajanjem i evolucijom ateroskleroze i promjenama koje se javljaju u toku nastanka i razvoja IBM, tj. o primarnim poremećajima u odnosu na IBM, ali i sekundarnim promjenama koje nastaju u vezi i tokom IBM. Svi ovi mehanizmi preko brojnih složenih interakcija posredno i neposredno utiču i na pomjeranje ravnoteže u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu (1, 18–30, 43–55, 60–79).

Na tragu ovih činjenica rezultati ovog istraživanja su potvrdili značajno pomjeranje ravnoteže hemostaznog sistema prema prokoagulantnom statusu, i to na nivou visoke značajnosti za D-dimer kao osjetljivog pokazatelja aktivirane koagulacije i PAI-1 kao osjetljivog pokazatelja aktivisane inhibicije fibrinolize. Ova povezanost je najznačajnija kod bolesnika sa akutnom IBM sa nivoom značajnosti od $p < 0,001$ za oba parametra. Takođe, registrovano je postojanje pozitivne korelacije za ubranu agregaciju trombocita i visoko značajna konzistentna korelacija za snižene koncentracije antitrombina III. Uz ostale pokazatelje (faktor VIII, protein C i S, degradacione produkte fibrina), koji su u akutnoj fazi IBM u određenoj mjeri ili na

nivou postojanja značajne ili bar granične korelacije ove promjene nesumnjivo ukazuju da se u akutnoj fazi ishemijske bolesti mozga, posebno u trenutku nastanka i prvim danima ispoljavanja kliničke fenomenologije, dešava pomjeranje ravnoteže ka povećanoj aktivaciji koagulacionih faktora plazme. Aktivnost trombocita je najviša u akutnoj fazi IBM, što ukazuje na centralnu ulogu ovog parametra za nastanak IBM.

U najkraćem, u akutnoj fazi se stvaraju uslovi za pomjeranje koagulaciono-antikoagulacione ravnoteže ka predominaciji prokoagulantnih procesa, što je i jasno potvrđeno rezultatima ovog istraživanja sa visoko statistički značajnom razlikom u koncentraciji prokoagulantnih faktora kod bolesnika sa akutnom IBM (PAI-1, D-dimer, FDP, faktor VIII) u odnosu na kontrolnu grupu.

Nadalje, praćenjem dinamike ovih promjena utvrđeni su prediktivno važni činioci ovog sistema u vezi sa povećanim rizikom nastanka težih oblika IBM, odnosno ishodom ishemijske bolesti mozga. To se, prije svega, odnosi na parametre takozvanih nezavisnih varijabli (životna dob bolesnika, koncentracije LDL holesterola i vrijednosti aterogenog indeksa apo A1/apo B).

U grupi zavisnih grupisanih varijabli koagulaciono-antikoagulacionog statusa utvrđena je značajna prediktivna vrijednost u odnosu na nastanak i razvoj težih oblika IBM za povišene koncentracije PAI-1, kao i granično značajna prediktivna vrijednost za povišene koncentracije D-dimera, dok je značajna prediktivna vrijednost po istom osnovu utvrđena za snižene koncentracije antitrombina III. Graničnu značajnost u tom pogledu ima i ubrzana agregacija trombocita.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja su jasno ukazali na značaj jasnog definisanje faktora rizika za moždanu aterosklerozu, a posebno udruženih faktora rizika i njihovih interakcija sa faktorima i procesima koagulaciono-antikoagulacionog sistema. Takođe je pokazano da praćenjem dinamike poremećaja u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu, sa jedne strane, tokom različitih faza IBM, uz praćenje kliničkih karakteristika bolesti, stepena njene izraženosti i njenog toka, sa druge strane, i uz pažljivo iznalaženje značajnosti međusobnih odnosa svih činilaca ima za rezultat utvrđivanje validnih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja od značaja za predviđanje ishoda i toka bolesti u najranijoj, a potom i u kasnijim fazama bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Jovičić A, editor. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: JPPTT Srbije; 1998.
2. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Ilmovirla M. Decreasing incidence of stroke in central Finland, 1985–1993. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(1): 38–43.
3. 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.
4. 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.
5. *Wolf PA*. An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 1990; 21 9 Suppl: II, 4–6.
 6. *Bots ML, Looman SJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Hoes AW, Grobbee DE*. Prevalence of stroke in the general population. The Rotterdam Study. *Stroke* 1996; 27(9): 1499–501.
 7. *Truelsen T, Prescott E, Grobaek M, Schnohr P, Boysen G*. Trends in stroke incidence. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1997; 28(10): 1903–7.
 8. *Bonita R, Beaglehole R*. The enigma of the decline in stroke deaths in the United States: the search for an explanation. *Stroke* 1996; 27(3): 370–2.
 9. Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989; 20: 1107–143.
 10. *Young SM, Fisher M, Sigsbee A, Errichetti A*. Cardio-genic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol* 1989; 26(3):390–2.
 11. *Frackowiak RS*. The pathophysiology of human cerebral ischaemia: a new perspective obtained with positron tomography. *Q J Med* 1985; 57(223): 713–27.
 12. *Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C*. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17(4): 731–7.
 13. *Wade DT, Hower RL*. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(2): 177–82.
 14. *Grotta JC, Lemak NA, Gary H, Fields WS, Vital D*. Does platelet antiagregant therapy lessen the severity of stroke? *Neurology* 1985; 35(5): 632–6.
 15. *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.
 16. *Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS*. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996; 27(10): 1739–43.
 17. *Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH*. A novel messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32(3): 297–311.
 18. *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(3): 255–63.
 19. *Hamsten A, Eriksson P, Karpe F, Silveira A*. Relationships of thrombosis and fibrinolysis to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(5):382–9.
 20. *Fisher M, Miselman JH*. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22(9): 1164–9.
 21. *Jovičić A*. Hemoreološki poremećaji i terapijski koncept kod infarkta mozga. *Vojnosanit Pregl* 1987; 44: 44–50.
 22. *Amoriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M*. Correlates of middle cerebral artery blood viscosity in the elderly. *Stroke* 1990; 21(11): 1579–83.
 23. *Mercuri M, Cuiiffetti G, Robinson M, Toole J*. Blood cell rheology in acute cerebral infarction. *Stroke* 1989; 20(7): 959–62.
 24. *Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J*. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic stroke. *BMJ* 1991; 303(6803): 605–9.
 25. *Lindsberg PJ, Yue TL, Frerichs KU, Hallenbeck JM, Feuerstein G*. Evidence for platelet-activating factor as a novel mediator in experimental stroke in rabbits. *Stroke* 1990; 21(10): 1452–7.
 26. *Feuerstein G, Yue TL, Lysko PG*. Platelet-Activating Factor. A putative Mediator in Central Nervous System Injury. *Stroke* 1990; 21 11 Suppl: III-90–4.
 27. *Lindsberg PJ, Hallenbeck JM, Feuerstein G*. Platelet-activating factor in stroke and brain injury. *Ann Neurol* 1991; 30(2):117–29.
 28. *Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA*. The role of platelet-activating factor in endothelial cells. *Thromb Haemost* 1990; 69(1): 99–103.
 29. *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 (Path I). *Drugs* 1991; 42(1): 9–29.
 30. *Braquet P, Paubert-Braquet M, Bourgain RH, Bus-solino F, Hosford D*. PAF/cytokine auto-generated feedback networks in microvascular immune injury: consequences in shock, ischemia and graft rejection. *J Lipid Mediat* 1989; 1(2):75–112.
 31. *Siesjo Bo K, Wieloch T*, editors. *Advances in neurology*. Vol 71. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
 32. *Harper AM*. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29(5): 398-403.
 33. *Ivanišević V*. Uloga hemoreoloških činilaca u nastanku i evoluciji ishemičnih cerebrovaskularnih poremećaja [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1990.
 34. *Jovičić A, Ivanišević V, Toplaov D, Magdić B*. Korelacija nivoa adozin trifosfata u krvi i deformabilnosti eritrocita u bolesnika sa tranzitornim ishemičnim atacima i infarktom mozga. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45(2): 83–7.
 35. *Đorđević D*. Rana prognoza ishoda ishemijske bolesti mozga. [Magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1996.
 36. *Jovičić A, Pavlović G, Ivanišević V*. Hiperkoagulabilnost krvi i ishemična bolest mozga. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49(4): 351–6.

37. *Liu AC, Lawn RM.* Vascular interactions of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(4): 269–73.
38. *Joseph R, D'Andrea G, Oster SB, Welch KM.* Whole blood platelet function in acute ischemic stroke. Importance of dense body secretion and effects of anti-thrombotic agents. *Stroke* 1989; 20(1): 38–44.
39. *Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ.* Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 1989; 20(5): 592–7.
40. *Sherry S.* Fibrinolysis, thrombosis and hemostasis: concepts, perspective and clinical applications. Philadelphia: Lea and Febiger; 1992.
41. *Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B.* Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991; 22(1): 17–21.
42. *Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T.* Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991; 22(1): 12–6.
43. *Snyder F, Blank ML, Lee TC.* Metabolism of platelet activating factor in lung. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 629: 168–75.
44. *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.
45. *Barnet HJ.* 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.
46. *Colman RW.* Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott; 1994.
47. *Halkier T.* Mechanisms in blood coagulation, fibrinolysis and the complement system. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
48. *Furie B, Furie BC.* The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53(4): 505–18.
49. *Esmon CT.* Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury. *Ann Rev Cell Biol* 1993; 9: 1–26.
50. *Esmon CT.* The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 135–45.
51. *Walker FJ.* Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(2): 131–8.
52. *Esmon CT.* The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264(9): 4743–6.
53. *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.
54. *Bauer KA, Rosenberg RD.* Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28(1): 10–8.
55. *Sprengers ED, Kluft C.* Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69(2): 381–7.
56. *Zlokovic BV, Wang L, Schreiber SS.* Hemostatic 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.
57. *Zlokovic BV.* Antithrombotic, procoagulant and fibrinolytic mechanisms in cerebral circulation: implications for brain injury and protection. *Neurosurg Focus* 1997; 2: 6–26.
58. *D'Andrea G, Toldo M, Cananzi A, Cortelazzo S, Ferro-Milone F.* Platelet behavior in patients with TIA: responsiveness to small doses of aspirin. *Eur Neurol* 1985; 24: 426–32.
59. *Jovičić A.* Aktivnost trombocita u bolesnika sa ishemičnim cerebrovaskularnim poremećajima. *Vojnosanit Pregl* 1983; 40(6): 13–6.
60. *Jovičić A, Mandić S.* Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Thromb Res* 1991; 62(1-2): 65–74.
61. *Jovičić A, Ivanišević V, Nikolajević R.* Circadian variation of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 1991; 64(4): 487–91.
62. *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(8): 1557–63.
63. *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.
64. *Woo J, Lau E, Lam CW, Kay R, Teoh R, Wong HY*, et al. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22(2): 203–8.
65. *Nishida K, Markey SP.* Platelet-activating factor in brain regions after transient ischemia in gerbils. *Stroke* 1996; 27(3): 514–9.
66. *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; 85(2): 122–7.
67. *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.
68. *Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounarreaux 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.

69. Hashemi S, Palmer DS, Aye MT, Ganz PR. Platelet-activating factor secreted by DDAVP-treated monocytes mediates von Willerbrand factor release from endothelial cells. *J Cell Physiol* 1993; 154(3): 496–505.
70. 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: a study of stroke before 55. *J Neurol Sci* 1979;41:31–8.
71. 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.
72. 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.
73. Press RD, Liu XY, Beamer 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.
74. Catto AJ, Grant PJ. Risk factors for cerebrovascular disease and the role of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(6): 497–510.
75. Wu KK, Folsom AR, Heiss G, Davis CE, Conlan MG, Barnes R. Association of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis. Early results of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2(4): 471–80.
76. 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.
77. 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(6): 734–41.
78. Franceschini G, Cofrancesco E, Safa O, Boschetti C, Tremoli E, Mussoni L, et al. Association of lipoprotein(a) with atherothrombotic events and fibrinolytic variables. A case-control study. *Thromb Res* 1995; 78(3): 227–38.
79. Raičević R. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998. Rad je primljen 26. X 1999. god.

Abstract

Raičević R, Jovičić A, Mandić-Radić S, Đorđević D, Magdić B, Marković Lj, Veljančić D, Dinčić E, Obradović S. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(4): 377–384.

HEMOSTATIC SYSTEM CHANGES PREDICTIVE VALUE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC BRAIN DISORDERS

The aim of this research was to determine the importance of tracking the dynamics of changes of the hemostatic system factors (aggregation of thrombocytes, D-dimer, PAI-1, antithrombin III, protein C and protein S, factor VII and factor VIII, fibrin degradation products, euglobulin test and the activated partial thromboplastin time – aPTTV) in relation to the level of the severity of ischaemic brain disorders (IBD) and the level of neurological and functional deficiency in the beginning of IBD manifestation from 7 to 10 days, 19 to 21 day, and after 3 to 6 months. The research results confirmed significant predictive value of changes of hemostatic system with the predomination of procoagulant factors, together with the insufficiency of fibrinolysis. Concerning the IBD severity and its outcome, the significant predictive value was shown in the higher levels of PAI-1 and the lower level of antithrombin III, and borderline significant value was shown in the accelerated aggregation of thrombocytes and the increased concentration of D-dimer. It could be concluded that the tracking of the dynamics of changes in parameters of hemostatic system proved to be an easily accessible method with the significant predictive value regarding the development of more severe IBD cases and the outcome of the disease itself.

Key words: cerebrovascular disorders; brain ischemia; hemostasis; neurologic examination; blood platelets; platelet aggregation; hemorheology.