

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SEMPTOMATİK VE ASEPTOMATİK LAKÜNER
STROKLU HASTALARDA PLATELET AKTİVASYONU,
KOAGULASYON VE FİBRİNOLİTİK AKTİVİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. B. Demet ÖZBABALIK

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet İLHAN

Eskişehir

2006

ÖNSÖZ

Laküner infarktlar, beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen küçük iskemik lezyonlardır. Tüm iskemik strok'ların yaklaşık olarak %20'sini oluştururlar. Strok için birçok risk faktörünün laküner infarkt etyolojisindeki rolü henüz kesin değildir ve yeterli derecede araştırılmamıştır. Özellikle hematolojik faktörler ile ilgili bilgiler son yıllarda artmaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile laküner stroklu hastalarda platelet aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik aktiviteyi değerlendirmeyi ve konuyla ilgili gelişmelere katkıda bulunmayı amaçladık.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR**'e,

Tezimin her aşamasında beni yönlendirerek, bilimsel katkı ve yardımlarının yanında her konuda manevi destekte bulunan, değerli danışman hocam. **Doç. Dr. Demet ÖZBABALIK**'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan ve sosyal desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım, **Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ**, **Prof. Dr. Nevzat UZUNER**, **Doç. Dr. Ceyhan KUTLU**, **Yrd. Doç. Dr. Serhat ÖZKAN**, **Yrd. Doç. Dr. Özcan ÖZDEMİR**'e

Tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Zafer GÜLBAŞ**'a

Çalışmaya başladığım ilk günden beri her zaman yanımda olan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Demet İLHAN

Eskişehir, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kısaltmalar	4
GİRİŞ ve AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ ve YÖNTEM	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	36
ÖZET	43
REFERANSLAR	44

KISALTMALAR

MPV: Mean Platelet Volume

sP-selektin: Soluble p-selektin

PAI-1: Plasminojen Aktivatör İnhibitör Type-1

TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

PF4: Platelet Faktör 4

FPA: Fibrinopeptid A

TACI: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı

PACI: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı

POCI: Posterior Sirkülasyon İnfarktı

LACI: Laküner İnfarkt

GIA: Geçici İskemik Atak

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

PMS: Pür Motor Strok

PSS: Pür Sensorial Strok

SMS: Sensorial Motor Strok

AH: Ataksik Hemiparezi

DBES: Dizartri Beceriksiz El Sendromu

LI: Laküner infarkt

ÖZET

Amaç: Semptomatik ve asemptomatik laküner iskemik strok'lu hastalarda plalelet aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolizis aktivitesini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran 30 semptomatik akut laküner strok'lu (ortalama yaş: 65.40 ± 10.8 , 11 kadın, 19 erkek) ve 30 asemptomatik laküner strok'lu (62.66 ± 9.9 , 18 kadın, 12 erkek) hastalar alındı. Kontrol grubu herhangi bir nörolojik ve sistemik bir hastalığı olmayan sağlıklı 30 bireyden (59.96 ± 8.3 , 14 kadın, 16 erkek) oluşturuldu. Strok nedeni olarak laküner infarkt tanısı konan veya serebral MRI'da asemptomatik lakün veya periventriküler beyaz cevher değişikliği olan hastalarda "Mean Platelet Volume" (MPV), D-dimer, "soluble p-selektin" (sP-selektin), "Plasminojen Aktivatör İnhibitör Type-1"(PAI-1), "Thrombin Aktivatable Fibrinolysis Inhibitor" (TAFI) ve "Platelet Faktör 4" (PF4) değerlerini ölçmeyi planladık. Gruplar arası önemlilik dereceleri one-way ANOVA ile değerlendirildi ve post hoc analizinde varyansları homojen olanlarda tukey testi, homojen olmayanlarda tamhane testi yapıldı. Çalışmamızın sonucunda hematolojik parametrelerden MPV, D-dimer, TAFI ve PF4 değerlerinde semptomatik grupta özellikle 0-5 günler arasında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Buduğumuz sonuçlar strok tip, alt tip tanısı, prognoz ve tedaviye yanıtta yol gösterici olabilir. Bunlarla ilgili gelişmeler iskemik strok alt tiplerinin klinik tanısını koymada ve belki de prognozunu tahmin etmede yardımcı olabilirler. Risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde yine bu ayıraçlar risk faktörlerinin yeterli bir şekilde tedavi edilip edilemediğini de gösterebilir. Ancak söz ettiğimiz bu faktörlerin farklı patogeneze sahip farklı strok'lardaki rolleri tam olarak ortaya konmalıdır. Bunun için ise daha geniş hasta sayısı olan, risk faktörleri açısından ve tedavi açısından daha homojen olan hasta gruplarının, daha uzun süreli izlenmesi gerekmektedir.

SUMMARY

Lacuner infarcts are related to occlusion of penetrating arteries. The processes of thrombus formation might be different among these two kinds of lacuner infarcts, including those caused by

lipohyalinosis and atherosclerosis. Risks factors in lacuner infarcts:

1-Hypertension %68

2-Smoking %36

3-Diabetes mellitus %27

4-Coroner artery disease %21

5-Transient ischemic action %19

6-Carotid occlusion % 16

7-Cardio-embolic stroke %8

Coagulation and fibrinolysis are activating process in acute stroke. Concentration of fibrinopeptide-A, thrombin-antithrombin III complex (TAT) and cross-linked D-dimer used to asses to evaluate the role of the coagulation and fibrinolysis abnormalities in the pathogenesis of ischemic stroke **(1,2,3,4,5)**. As a study, FPA, TAT levels were not different in patients and controls, while D-dimer level was significantly higher in both acute and chronic stroke. In another study, Soluble p-selectin reflected to activation of platelets and increased plasma concentrations in acut ischemic stroke **(7, 8)**. TAFI (Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) may play an important role in the delicate balance between coagulation and fibrinolysis. its concentration was significantly higher in stroke patients. Increased TAFI levels in plasma may be an important risk of ischemic strok. **(9,10)**.

Type 1 plazminojen aktivator inhibitor (PAI-1) is one of the markers of fibrinolysis.

Therefore it might be found significantly higher plasma concentration in ischemic stroke.

We aimed to asses soluble p-selektin TAFI, PF 1-2 (protrombin fragman1,2), PF4 (platelet faktör 4), MPV (mean platelet volume), PAI-1, D-dimer in lacuner stroke and to compare with control.

GİRİŞ VE AMAÇ

Laküner infarktlar ile ilgili yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar tüm iskemik strok çalışmalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin penetran dallarının oklüzyonu sonucu oluşabilir. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur (1).

Laküner infarkt için bilinen majör risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, karotis darlığına yanısıra pek çok olası risk faktörüyle ilgili bilgiler son dönemde artmıştır. Bilinen risk faktörlerinin strok gelişiminin tüm basamaklarını anlamada yetersiz kalması ve strok alt tiplerinde yeni nedenlerin bulunma gereksinimi bu konuya verilen önemi artırmaktadır (2). Son yıllarda geliştirilen yöntemler aracılığı ile serebrovasküler olaylarda (kardioembolik, aterosklerotik, laküner) çeşitli hematolojik parametrelerin farklılıklar gösterebileceği ve bunun hem tanı, hem de prognozda önemli olabileceği ileri sürülmektedir (3).

Hematolojik hastalıklar, gençlerdeki iskemik strok'ların %4 ünü, erişkinlerde ise yaklaşık olarak %1 ini oluşturmaktadır (4). Trombosit aktivitesi, koagülasyon veya fibrinolizis sistemindeki bozukluklar, eritrositlerin yapısal anomalileri, miyeloproliferatif hastalıklar, hiperviskoziteye neden olan durumlar ile antifosfolipid antikor oluşumu ile giden edinsel hematolojik hastalıklar da strok nedeni olabilir (5).

Biz bu çalışma ile, semptomatik ve asemptomatik laküner iskemik strok'lu hastalarda plalelet aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolizis aktivitesini değerlendirmeyi amaçladık. Strok nedeni olarak laküner infarkt tanısı konan veya serebral MRI'da asemptomatik lakün veya periventriküler beyaz cevher değişikliği olan hastalarda "Mean Platelet Volume" (MPV),

D-dimer, “soluble p-selektin” (sP-selektin), “Plasminojen Aktivatör İnhibitör Type-1”(PAI-1), “Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitor” (TAFI) ve “Platelet Faktör 4” (PF4) değerlerini ölçmeyi planladık. Semptomatik laküner stroklu hastalarda bu değerler strok zamanına göre ilk 5 gün, 15. ve 30. günlerde olmak üzere 3 kez çalışılarak bunlardaki değişimin asemptomatik laküner stroklu hastaların ve kontrol bireylerinin değerleri ile karşılaştırılması ikincil amacımızı oluşturdu.

GENEL BİLGİLER

Strok, populasyonlarda, sosyoekonomik önemi artan, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. WHO'ya göre, strok, 1990 yılında tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden 2. sırada ve gelişmekte olan ülkelerde 3. sırada gelmektedir. 1999'da yapılan son çalışmalarda strok'un meydana getirdiği ölüm oranının tüm dünyada 5.54 milyona ulaştığı görülmüştür. Strok, ayrıca, uzun dönem sakatlığın ana nedenidir ve hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için çok büyük emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara yol açar. 2020'li yıllarda, strok ve koroner arter hastalıklarının birlikte, sağlıklı yaşamın kaybındaki en önemli neden olacağı düşünülmektedir (6).

Değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda 55 yaş üzeri populasyonda inme insidansı 4.2 ile strok'ların %67-%81'ini, primer intraserebral kanama %7-%20'sini, subaraknoid kanama %1-%7'sini oluşturmaktadır. Strok insidansı, prevelansı, alt tipleri ve ölüm oranları bölgesel olarak ılımlı değişiklikler gösterse de Ukrayna, Rusya ve Japonya'da strok insidansı, İtalya ve İngiltere'de strok prevelansı en yüksektir (7,8).

Strok etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış olup iskemik ve hemorajik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradiyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması gözönüne alınarak farklı sınıflandırmalar yapılmıştır (9).

Serebrovasküler iskemik hastalıklar, koroner arter hastalıklarından daha farklı etyopatogenetik spektruma sahiptir (10). Koroner kalp hastalıkları daha çok orta ve büyük çaplı arterleri tutmasına rağmen, strok'un altında ufak damar hastalıkları, kardioemboliler ve trombotik hastalıklar gibi değişik nedenler vardır. Bilinen major vasküler risk faktörleri olan diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon ve hiperlipideminin yanı sıra pek çok olası risk faktörüyle ilgili bilgi son dönemde daha da çok artmıştır. Bilinen risk faktörlerinin strok gelişiminin tüm basamaklarını anlamada yetersiz kalması ve strok alt tiplerinde yeni nedenlerin bulunma gereksinimi bu konuya verilen önemi arttırmaktadır (11).

İskemik Strok Risk Faktörleri

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik strok riskini artırır. Risk faktörleri farklı yollarla strok oluşumunu hazırlayabilir. Bu nedenle birden fazla risk faktörü olan kişilerde strok riski daha yüksektir. İleri yaş, ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa, bu risklerin tanınması, strok için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, akut strok sonucu gelişen beyin hasarını en aza indirme girişimlerinden çok daha kolay ve etkilidir (**Tablo 1A-1B**) (12). Bu durumda strok risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. Buna karşın herhangi bir veya birden fazla risk faktörünün bulunması mutlaka strok'un gelişeceğini ifade etmemekle beraber strok olasılığını arttırabileceğini düşündürebilir. Akut iskemik strok'un etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi veya cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından strok için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi strok'u önlemede en kolay yöntem olabilir (13).

Tablo 1: Strok gelişiminde rol aldığı düşünülen risk faktörlerinin sınıflandırılması

A) STROK İLE İLİŞKİSİ KESİN RİSK FAKTÖRLERİ

I-Değiştirilemeyen risk faktörleri
Yaş
Cins
Hereditör/ailesel özellikler
İrk/etnisite
Coğrafi bölge
II- Değiştirilmesiyle strok'un önlenmesinde değeri kanıtlanmış risk faktörleri
Hipertansiyon
Kalb hastalıkları (Atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli geniş miyokard infarktüsü)
Sigara
Yüksek kan kolesterolü ve lipidler
Orak hücreli anemi
Geçici iskemik ataklar
Asemptomatik karotis stenozu
III- Değiştirilmesiyle strok önlenmesinde olası (henüz kanıtlanmamış) yararı olan risk faktörleri
Diabetes Mellitus
Hiperhomosistinemi
Sol ventrikül hipertrofisi (EKG ile)

B) STROK İLE İLİŞKİSİ KESİN OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Kalp hastalıkları kardiyomiyopati, segmental hareket bozuklukları, nonbakteriyel endokardit, mitral anüler kalsifikasyon, mitral valve prolapsusu, “ valve strands”, spontan ekografik kontrast, aort stenozu, patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma
Oral kontraseptif kullanımı
Alkol kullanımı
Zararlı madde kullanımı
Fizik inaktivite
Obezite
Yüksek hematokrit
Diyet
Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı
Stres
Migren
Hiperkoagülabilité ve inflamasyon (Fibrin oluşumu ve fibrinoliz, fibrinojen, antikordiyolipin antikörleri)
Subklinik hastalıklar (artmış intima-media kalınlığı, aort aterom plakları, azalmış bilek-kol kan basıncı oranı, MRI/BT’de infarkt benzeri lezyonlar)
Sosyoekonomik özellikler
Mevsim ve iklim

Etyolojiye G6re Sınıflandırma

Serebral infarktlarda etyolojiye g6re sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından çok 6nemlidir. Buna karşılık, klinik ve n6roradiyolojik bulguların bazı iskemik strok alt gruplarında benzerlikler g6stermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça g6t6r.

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) alışmasında 6nerilen Bamford Klinik Klasifikasyonuna g6re strok'lu olgular total anterior sirk6lasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirk6lasyon infarktı (PACI), posterior sirk6lasyon infarktı (POCI), lak6ner infarkt (LACI) olmak 6zere 4 ana grupta toplanmıştır (**Tablo 2**) (14,16). Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans g6r6nt6leme (MRG), ekstrakranial damar Doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve trans6zofagial ekokardiyografi (TTE, TEE) ile inceleme y6ntemlerine dayalı etyolojik sınıflama zaman alıcı ve pahalıdır. B6t6n incelemeler tamamlandığı halde etyolojisi belirlenemeyen olguların oranı %20-%40 arasında değişmektedir. Bamford ve arkadaşlarının tanımladığı OCSP klinik sınıflaması ile hen6z BT ve MRG normal iken bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu klinik sınıflama, akut d6nemde maksimum defisit bulguları g6z 6n6ne alınarak, g6r6nt6leme 6zelliklerinden bağımsız olarak yapılır (14,17).

Tablo 2: Bamford ve Arkadaşlarına Göre Serebral İnfarkt Alt Gruplarının Sınıflandırılması

1	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
3	Laküner infarktlar (LACI)
4	Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

1993 yılında yayınlanan TOAST ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’ çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo3**). İskemik strok’larda klinik alt grupların belirlenmesi, strok tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Özellikle tedavinin risk ve yararı arasındaki denge, iskemik strok alt gruplarında ayrı özellikler taşır (15).

Tablo 3:1993 yılında yapılan TOAST sınıflamasında iskemik stroklar etyolojiye göre 4 gruba ayrılmıştır.

1	Geniş arter aterosklerozi
2	Kardioembolizm
3	Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)
4	Diğer belirlenen etyolojiler
5	Neden saptanamayanlar

Geniş Arter Ateroskleroza:

Tüm iskemik strok'ların %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu iskemi altgrubu, özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarla ilgili olarak gelişir. Ortaya çıkan aterosklerotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır-bölgelerde (watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur.

Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik strok'ların %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde arteriyel oklüzyonun sebebi, kalpten kaynaklanan embolilerdir (18).

Küçük damar oklüzyonu (Laküner infarktlar):

Genellikle, hipertansiyon veya diabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu strok tipi, tüm iskemik strok'ların %25'ini oluşturur.

Diğer belirlenen etyolojiler:

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik strok'ların %5'inden az yer tutarlar.

Neden saptanamayanlar:

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır.

Laküner İnfarkt

İlk kez 1838 yılında Dechambre, küçük serebral infarktlar için lakün tanımını kullanmış ve bundan birkaç sene sonra postmortem incelemede beyinde çok sayıda küçük delik saptanmış ve buna 'etat crible' adı verilmiştir. Fisher'in 1965'te laküner sendromları tanımlamasından sonra laküner infarktlar dikkat çekmiştir. Fisher 1965 yılında yaptığı klinik ve patolojik çalışmada 1-20mm'lik derin küçük serebral arterde iskemik lezyonları saptadı ve bu iskemik lezyonları laküner infarkt olarak tanımladı. Laküner infarktlar yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda tüm iskemik strok'ların yaklaşık %20'sini oluşturur.

Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin penetran dallarının oklüzyonu sonucu oluşabilir. Lakünlerin büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsüla interna ve ponsa gelişir. Lentikülostriat arterler Willis poligonu, arteria serebri media ve arteria serebri anterior gövdesinden doğarlar ve putamen, nukleus kaudatus ve kapsula internayı sularlar. Talomoperforanlar Willis poligonunun arka bölümünden ve arteria serebri posteriorların gövdesinden doğar ve orta beyin ve talamusu sularlar. Arteria bazillarisin paramedian dalları başlıca ponsu besler ve çapları 40-500µ arasındadır. Bu arterlerin tümü delici arterler olarak anılır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden olan hipertansiyon, lipohyalinozis ve mikotik anevrizmalar yaratarak bu duruma yol açabilir (1,19).

Laküner infarktlarda risk faktörlerinin dağılımına baktığımızda ilk sırayı %68 ile hipertansiyon almakta ve onu %36 ile sigara, %27 ile diabetes mellitus, %21 ile koroner arter

hastalığı, %19 ile geçici iskemik atak, % 16 ile karotis stenozu, % 8 ile kardiyembolik odak izlemektedir. Alkol kullanımı, hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, artmış hematokrit düzeyi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, fiziksel aktivitede azalma, homosistein yüksekliği, orak hücreli anemi ve migren diğer olası risk faktörleri arasında sayılabilir (20,21).

Etyopatoloji:

Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin küçük penetran terminal dallarının oklüzyonu sonucunda oluşurlar. Bu dalların kollateralleri olmadığı için oklüzyonları besledikleri bölgelerde infarkt gelişmektedir.

Laküner infarktların etyolojisinde iki ana mekanizma olduğu öne sürülmektedir.

1- Küçük damar lipohyalinozisi (fibrinoid nekroz) ve

2-Küçük damar ateromatozisi (Mikroateromatozis)

Lipohyalinozis de artmış arteriel basınç, küçük penetran arterin duvarında yavaş ilerleyen bir hasara neden olur ve damar lümeni fibröz bağ dokusu veya fibrinoid materyal ile tıkanır. Bu hastalarda hipertansiyon ve periventriküler beyaz cevher değişikliği daha sık olup, bu değişiklik birden fazla asemptomatik küçük lakünler ile kendini gösterebilir.

İkinci mekanizma mikroateromatozistir ve bunda penetran arteri tıkayan ateromatöz bir lezyon vardır. Aterom ya penetran arterin proksimalinde lokalize olabilir (mikroateroma) ya da penetran arterin büyük arterle birleşim yerinde olabilir (birleşik aterom). Ateroskleroz penetran arteri direkt olarak etkilemeden de laküner infarkta neden olabilir. Büyük damardaki bir aterosklerotik plak penetran arterin çıkış yerini tıkararak perfüzyonunu bozabilir (mural ateroma). Küçük damar ateromatozisi olan hastalarda genellikle tek semptomatik lakün vardır. Diğer bir neden olarak, büyük arterlerin ileri stenoz ya da oklüzyonlarında distaldeki

küçük penetran arterlerin sulama alanlarında laküner infarktlar gelişebilir. Bu çok sık görülen bir mekanizma değildir ve daha çok, ayrı bir etyopatolojik grup olarak kabul edilen sentrum semiovale infarktlarının bir mekanizmasıdır. Vaskülit, polisitemia vera, primer antifosfolipid sendromu, esansiyel trombositemi, nörosifiliz ve menenjit de laküner infarktların nadir sebepleri arasında sayılabilir (22,23,24).

Klinik:

Laküner infarktların en sık rastlandıkları bölgeler sırayla putamen, nucleus caudatus, talamus, pons, internal kapsül ve korona radiatadır. Boyutları genelde 3-15 mm'dir ve daha çok büyük olanlar semptomatiktir. Ancak laküner infarktların %80'nin asemptomatik seyrettiği bilinmektedir. Klinik bulgular infarktın lokalizasyonuna ve boyutuna göre değişebilir. Bulgular hastaların %75'inde birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde gelişir ve yerleşir. Kalan vakalarda günler içerisinde progresyon gösteren subakut bir seyir gözlenir (25).

İlk kez 1965 yılında Fisher tarafından tanımlanan laküner sendromlar yıllar içerisinde başka araştırmacıların da katkısıyla daha netleşmiştir. Buna göre sıklık sırasına bakıldığında,

1-Pür motor strok %57

2-Pür sensorial strok %9

3-Sensorimotor strok %18

4-Ataksik hemiparezi %6

5-Dizartri-beceriksiz el sendromu %5 görülür.

Pür Motor Strok (PMS):

PMS, duyu, görme alanı bozukluğu, afazi, apraksi veya agnozinin eşlik etmediği yüz, kol ve bacağın tam veya tam olmayan paralizisidir. Lezyon internal kapsül, pons, bazal ganglionlar, serebral pedinkül ve medüller piramid de olabilir (26).

Pür Sensorial Strok (PSS):

PSS, klinik olarak kontralateral vücut yarısında tek başına parestezi veya hipoestezi şeklindedir ve ek olarak kuvvet kaybı, hemianopsi ve yüksek kortikal fonksiyonlarda etkilenme görülmez. PSS'ta hastaların %74'ünde yüz, kol ve bacak eşit oranda etkilenir. Kalan vakalarda yüz ve kol veya kol ve bacak şeklinde ikili bir kombinasyon görülür. Lezyon talamus ventral posterior nukleus, korona radiata, parietal beyaz cevher, ponsda olabilir. Uyuşmalar olguların bir kısmında başlangıçtan itibaren sürekli, bir kısmında ise GİA'lar şeklindedir (27).

Sensorimotor Strok (SMS):

Bu laküner stroke tipinde motor ve duyuşal defisitler kombine olarak görülür ve kinik olarak kortikal infarktlardan ayrılması güç olmakla beraber SMS'te hiçbir kortikal bulgu görülmez. Genellikle duyuşal komponent öncedir ve motor komponent bundan sonra gelişir. Lezyon internal kapsül, talamokapsüler, bazal ganglionlar, pons, talamus ve korona radiatada olabilir (28).

Ataksik Hemiparezi (AH):

Ataksik hemiparezi piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Lakün lokalizasyonu pons, korono radiata veya internal kapsüldedir. Nadiren talamik lakünler de görülebilir. Ataksiye ek olarak aynı taraftaki kol ve bacakta hafif derecede bir hemiparezi görülebilir. Klinik bulgular lezyonun

kontralateralindedir. Nistagmus saptanabilir ve nadiren hafif derecede bir duyu kaybı da sendroma eşlik edebilir.

Dizartri-Beceriksiz El Sendromu (DBES):

Bu laküner strok tipinde klinikte dizartri, disfaji ve lezyona kontralateral tarafta yüzde kuvvetsizlik, dilde deviyasyon kolda, beceriksizlik ve ekstansör plantar yanıt görülür. Lezyon lokalizasyonu genellikle pons veya internal kapsüdedir (29).

Diğer klinik bulgular:

Kore, parkinsonizm, hemiballismus ve distoni laküner infarktlarla ilişkili olarak tanımlanmış olan hareket bozukluklarıdır (30). Nadiren izole dizartri görülebilir. Beyin sapı lakünlerinde horizontal veya vertikal bakış bozuklukları, izole 3. sinir felci, Claude sendromu, Benedikt sendromu, İnternükleer oftalmopleji, pür motor hemipleji ile 6. sinir felci ya da birbuçuk sendromu da izlenebilir.

Laküner infarktlarda prognoz:

Laküner infarktlar tipik klinik özellikleri ve kısa sürede nörolojik bulguların gerilemesi ile ayrı bir antite oluştururlar. Laküner infarktların prognozu iyidir, düzelme sıklıkla tamdır ve diğer strok tipleriyle karşılaştırıldığında nörolojik sekel riski enderdir ve mortalite insidansı çok düşüktür. Laküner infarktın tipine göre değişmekle birlikte, ortalama iyileşme süresi 3 hafta olarak bilinmektedir. En iyi prognoz dizartri-beceriksiz el sendromunda görülmektedir. En uzun sürede düzelme, sensori-motor stroke da görülür. Bu strok tipinde genellikle, 4. haftadan sonra iyileşme bildirilmektedir. Laküner infarktlarda tekrarlama ise ataktan sonraki ilk yılda %11.8 olarak bildirilmiştir (31).

Hemostaz:

Damar duvarında zedelenme olduğu zaman, aynı anda başlayan ve birlikte çalışan mekanizmalarla zedelenme bölgesinde pıhtı oluşmaya başlar. Pıhtı oluşumunda rol oynayan mekanizmalar

1-Vazokonstriksiyon

2-Platelet adezyonu ve agregasyonu

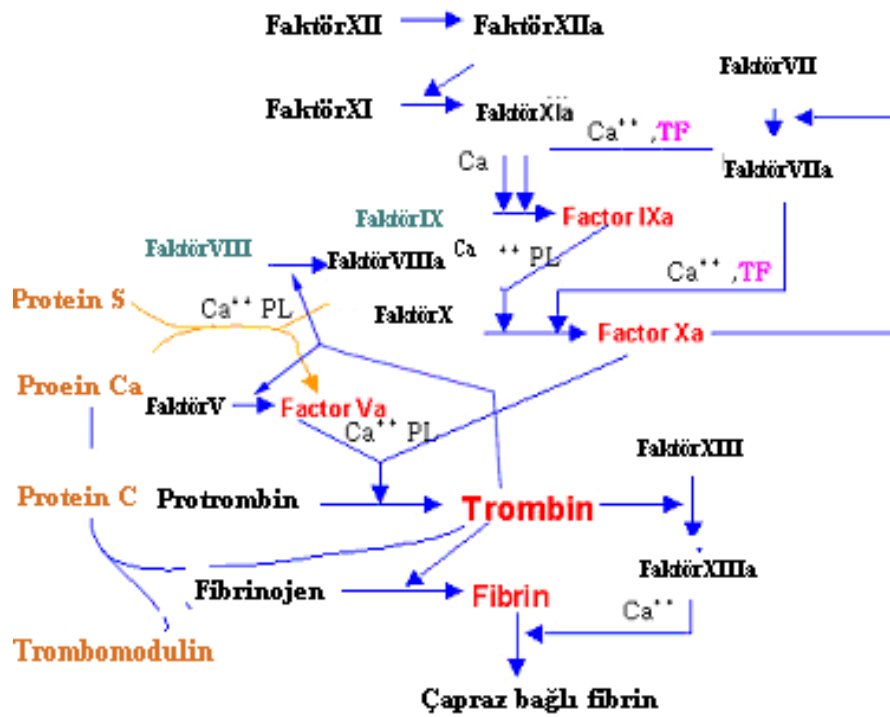
3-Fibrin oluşumu

Pıhtı oluşumunu başlatan olaylar, damar zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonla başlar. Endoteldeki zedelenme sonucu açığa çıkan subendotelial doku, hem plateletlerin yapışması için zemin görevi görür, hem de faktör VII (FVII)'ye bağlanarak pıhtılaşmayı başlatacak olan doku faktörünün kaynağıdır (**Şekil 1**). Doku faktörü-FVIIa kompleksi FX'u hem doğrudan, hem de FIX yoluyla dolaylı olarak aktive ederek pıhtılaşmayı başlatır.

Plateletlerin subendotelialyuma yapışmasını takiben, platelet kümeleşmesi (agregasyonu) başlar. Agregasyonu aktive eden, subendotelial dokulardaki kollajendir. Agregasyon sırasında plateletlerden salınan ADP, prostaglandin G2 ve tromboksan A2 gibi maddeler, agregasyonun daha da artarak devamını sağlarlar. Öte yandan eşzamanlı olarak pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombin de bir yandan platelet agregasyonuna katkıda bulunurken, bir yandan da fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Oluşan fibrin lifleri, platelet pıhtısının içine inkorpore olur, daha sonra da FXIII aracılığıyla fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşur. Böylece sağlam ve stabil bir pıhtı oluşmuş olur. Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde bulunması, pıhtılaşma sisteminin ve plateletlerin kendiliğinden aktive olmalarını engeller. Endotelden salınan prostasiklin (PGI2), platelet aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur. Endotel yüzeyinde bulunan bir protein olan trombomodulin, trombinle birleştiğinde, kuvvetli bir pıhtılaşma inhibitörü olan protein C'nin aktivasyonunda rol oynar. Aktive protein C, FVa

ve FVIIIa'yı inaktive eder. Damar içi fibrinolizin en önemli aktivatörü doku plazminojen aktivatörü de endotelde yapılır.

Endotel yüzeyinde bol miktarda bulunan heparan sulfata bağlanan antitrombin III, aktive pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunda önemli rol oynar. Tüm bu mekanizmalar sayesinde pıhtılaşmanın kendinden aktive olması önlenmiş olur (32).



Şekil 1. Koagulasyon Kaskadı

Endotel Disfonksiyonu ve Koagulasyon Göstergeleri:

Endotel tabakası trombosit fonksiyonu, plazma koagulasyonu ve fibrinolizisi etkiler. Endotelin fizyolojik olarak önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (33). Eğer endotelde hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin koagulasyondan koruyucu etkileri azalır ve protrombotik bir yüzeye dönüşür. Endotel hücre üzerine prokoagülan etki yapan faktörler reaktif oksijen türleri, okside lipidler, inflamasyon, yaş ve hormonlardır. Endotel hücresi bu faktörlere karşı vasküler homoestazi korumaya çalışır (34).

Koagulasyon sadece trombozisle sonuçlanmaz, aynı zamanda inflamasyon ve hücrel büyüme uyarır. Trombin koagulasyonu, koagulasyon karşıtı mekanizmaları ve hücre proliferasyonunu veya inflamasyonu tetikler. İnflamasyon ve koagülasyon arasında moleküler boyutta oldukça sıkı bir ilişki vardır. İnflamasyon intravasküler doku faktörünün ekspresyonunu arttırarak damar endotelinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Fibrinolitik aktivite ve protein C antikogülan yolu down regüle ederler. Trombin, hasar olan durumlarda antiinflamatuvar yanıtı destekler. Bu şekilde inflamasyon ve koagulasyon arasında bir kısır döngü oluşur (35).

Tablo 4: Endotel ve Koagulasyon

Vasküler Endotelden Salınan Antikoagulan Faktörler	Vasküler Endotelden Salınan Prokoagulan Faktörler
<ul style="list-style-type: none">-Prostasiklin (PGI₂)-Trombomodulin (TM)-Antitrombin III (AT-III)-Protein S (PS)-Nitrik Oksit (NO)-Ekstremsk sistem inhibitörü (TFP)-Heparan proteoglikanlar-Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)-Ürokinaz (u-PA)	<ul style="list-style-type: none">-Trombosit aktive edici faktör (PAF)-Doku faktörü (TF)-Endotelin (ET)-Trombin (T)-Fakör VIII (von Willebrand)-Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-Tromboksan A₂ (TxA₂)

Strok'da hemostatik parametrelerin önemi:

Moleküler alanda son yıllarda geliştirilen yöntemler vasıtasıyla serebro-vasküler olaylarda (kardioembolik, aterosklerotik, laküner infarktlarda) çeşitli hematolojik parametrelerde farklılıklar görülebileceği ve bunun hem tanı hem de prognozda önemli olabileceği ortaya konulmuştur (36). Hematolojik parametrelerin GİA tanı ve prognozunda da önemli yeri olduğu düşünülmektedir (37).

Normal hemostaz sürecinde protrombotik mekanizmalar (trombin) ile fibrinolizis (plazmin) arasında kompleks bir denge bulunmaktadır. Bu denge yaşla değişir. Ayrıca mevsimsel ve sirkadien ritme göre de belirgin değişim göstermektedir (38-40).

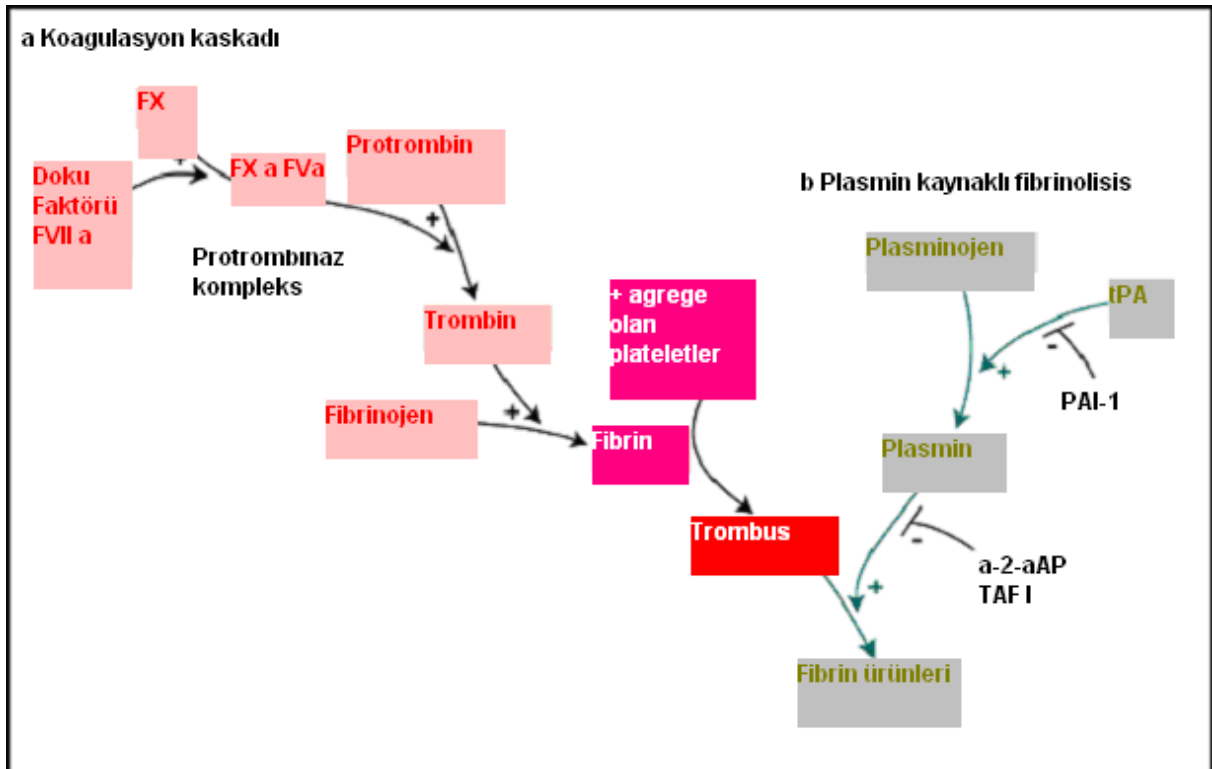
Hemostazın bütün safhaları strok sırasında ve sonrasında çeşitli fonksiyonel değişiklikler göstermektedir. Strok için iyi bilinen bir risk faktörü olan ve hemostazın birinci fazını oluşturan trombosit aktivasyonunda da strok esnasında ve sonrasında değişimler olmaktadır. Burada rol oynayan en önemli faktörün trombin oluşumunun artması olduğu sanılmaktadır (41-43).

Trombosit hacmi, mean platelet volume (MPV) ile ölçülür. MPV, platelet aktivasyonu ile ilişkili olup , agregasyon, tromboksan A₂, platelet faktör 4 ve β -tromboglobulin salınımını içerir (44,45).

Fibrinolitik sistem, normal hemostaz ve tromboz gelişimi arasında kilit rol oynar. İskemik strok'un akut fazında koagülasyon-fibrinolizis sürecini değerlendirmek amacıyla trombin tarafından fibrinojenden ayrılan fibrinopeptid A (FPA) ve fibrin polimerinin degradasyonu için spesifik olan çapraz bağlı D-dimer düzeyleri plazmada değişiklikler göstermektedir (46).

Bu sistemin regülasyonunda önemli olan 'tissue-type'' plazminojen aktivator (t-PA) ve PAI-1, karaciğerde ve vasküler endotelde yapılmakta olup, ayrıca aktive olmuş trombositlerden de salınmaktadır. Bu faktörler, endotele veya fibrine bağlanıp, lokal fibrinolizis ile pıhtı oluşumunu sınırlandırır. Düşük derecede fibrinolizis normal endotel yüzeyinde devamlı olarak işleyen bir süreçtir ve PAI-1 ile antiplazminler aracılığıyla regüle edilmektedir (**Şekil 2a**) (47,48).

TAFI koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki hemostaz dengesinde önemli rol oynar. TAFI trombin, plazmin, tripsin tarafından aktif karboksipeptidaz'a (TAFIa) dönüştürülür ve daha etkili trombin-trombomodulin kompleks oluşur. Aktive TAFI, karboksi-terminal lisin parçalarının ayrılması gerçekleşir ve engellenir. Bu pıhtının eritilmesi işlemi sırasında fibrin polimerlerinin proteolizisi sürecinde belirir. Böylece TAFI Fibrinolizisi sağlayan doku plazminojen aktivatörünün güçlü inhibisyonunu sağlar (**Şekil 2b**) (49,50).



Şekil 2: a- Koagulasyon Kaskadı, b- Plazmin Kaynaklı Fibrinolizis

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran 30 semptomatik akut laküner strok'lu ve 30 asemptomatik laküner infarktlı hastalar alındı. İlk 24 saat içinde akut iskemik strok'la başvuran ve yapılan nörolojik muayene ile aşağıda belirtilen laküner sendrom klinik bulgularına uygun olan hastalar semptomatik laküner infarktlı grubu oluşturdu.

Klinik laküner sendromlar;

- 1.Pür motor hemiparezi
- 2.Pür sensorial strok (kortikal bulgular ve motor güçsüzlük olmadan)
- 3.Sensorimotor strok
- 4.Ataksik hemiparezi (güçsüzlük olmaksızın kol ve bacakta olan ataksi)

Hasta dışlama kriterleri :

- 1-İntraserebral hemorajisi olan hastalar
- 2-Ek olarak sistemik hastalığı olanlar
- 3-Kumadinize edilmiş hastalar
- 4-Geniş damar infarktlı olan hastalar
- 5.Dizartri –beceriksiz el sendromu

Asemptomatik laküner infarktlı grubu, nörolojik muayenesi normal olan, çekilen serebral MRI’ında rastlantısal olarak periventriküler beyaz cevher değişiklikleri ve laküner infarkt saptanan olgular oluşturdu.

Kontrol grubu herhangi bir nörolojik ve sistemik bir hastalığı olmayan sağlıklı 30 bireyden oluşturuldu. Tüm hastalar bir nörolog tarafından nörolojik ve fiziksel bakıdan geçirildi ve hastalara rutin nörolojik değerlendirme ölçekleri kullanıldı. Hastaların nörolojik öykülerinin yanı sıra risk faktörlerini belirlemek için, rutin kan tetkikleri ve serebral MRI uygulandı.. Çekilen serebral MRI ile laküner stroke tanısı kesinleştirildi.

Kan örneklerinin toplanması:

Hastadan venöz yolla alınan 10 cc kan, CDTA antikoagulan içeren tüpde 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri numaralandırılarak -70 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışmaya alınan hastaların plazma örnekleri tamamlandıktan sonra Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında Triturus ELİSA cihazında Hyphen Biomed kiti ile PF4 ve TAFI, american diagnostica inc. kiti ile PAI-1 ve sP-selektin plazma düzeyleri çalışıldı. MPV değerleri, Coulter LH 750 Analyzer cihazı ile EDTA’lı tüpte, D-dimer değerleri STA Compact cihazı ile sitratlı tüpte çalışıldı. Akut laküner stroke düşünülen hastalarda 0-5 gün, 15. gün , 1. ay olmak üzere 3 kez diğer hasta gruplarında ise 1 kez kan alındı.

MRI görüntülerinin değerlendirilmesi:

Akut laküner stroke ve asemptomatik laküner stroke’la başvuran hastaların serebral MRI’larında lökoerozis ve laküner infarkt Fazekas skalası kullanılarak sınıflandırıldı (51).

Lökoerozis;

1= yok veya hafif

2= Orta

3= Ciddi (hemisferik beyaz madde değişikliklerinin yarısından fazlası)

Laküner infarktlar;

1= ≤ 2 lezyon

2= 3-5 lezyon

3= > 5 lezyon

Karotis Dopler değerlendirilmesi:

Hastalara etyolojiyi araştırmak amacıyla karotis dopler yapıldı. Karotis dopler sonuçları darlık derecesine göre sınıflandırıldı.

1= Normal veya $\leq \%40$

2= $\%40- \%70$ arası

3= $\%70$ üzeri

4= Total oklüzyon

Hematolojik Parametreler:

-Soluble p-selektin

-TAFI

-PF4 (platelet faktör 4)

-PAI-1

-MPV (mean platelet volume)

-D-dimer

İstatistiksel Analiz:

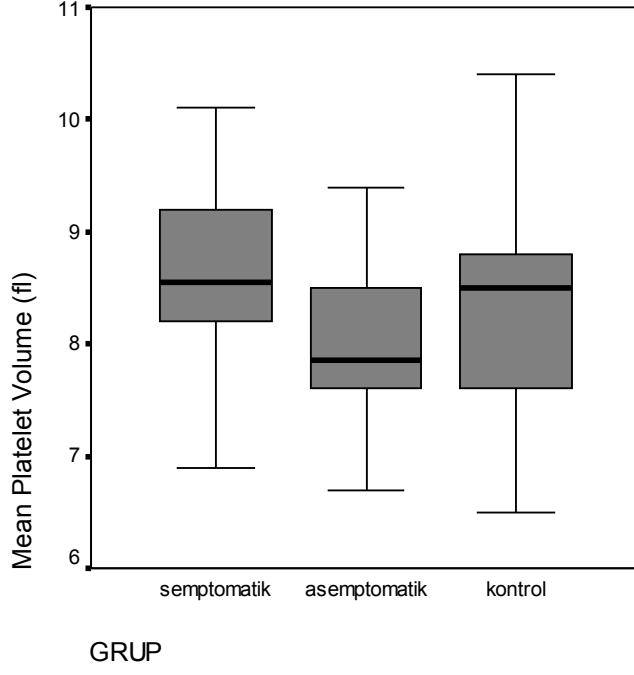
Gruplar arası önemlilik dereceleri one-way ANOVA ile değerlendirildi ve post hoc analizinde varyansları homojen olanlarda tukey testi, homojen olmayanlarda tamhane testi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 semptomatik laküner infaktlı (Grup 1, yaş: 65.40 ± 10.8 , 11 kadın, 19 erkek), 30 asemptomatik laküner infaktlı (Grup 2, 62.66 ± 9.9 , 18 kadın, 12 erkek) ve 30 kontrol grubu (Grup 3, 59.96 ± 8.3 , 14 kadın, 16 erkek) arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması;

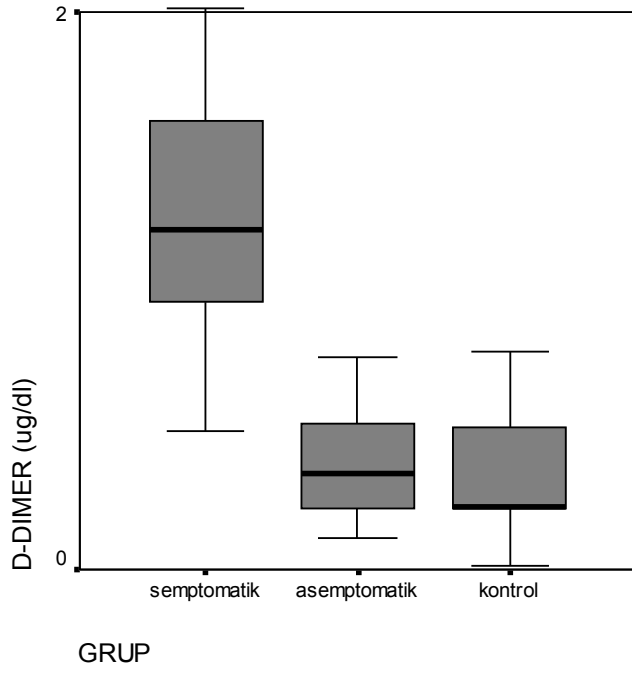
Her 3 grup, bu parametreler açısından karşılaştırıldığında, MPV değerleri grup 1'de grup 2 ve 3'e göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,01$). 2 ile 3. gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.



Şekil 3: Gruplar arası MPV değerlerinin karşılaştırılması

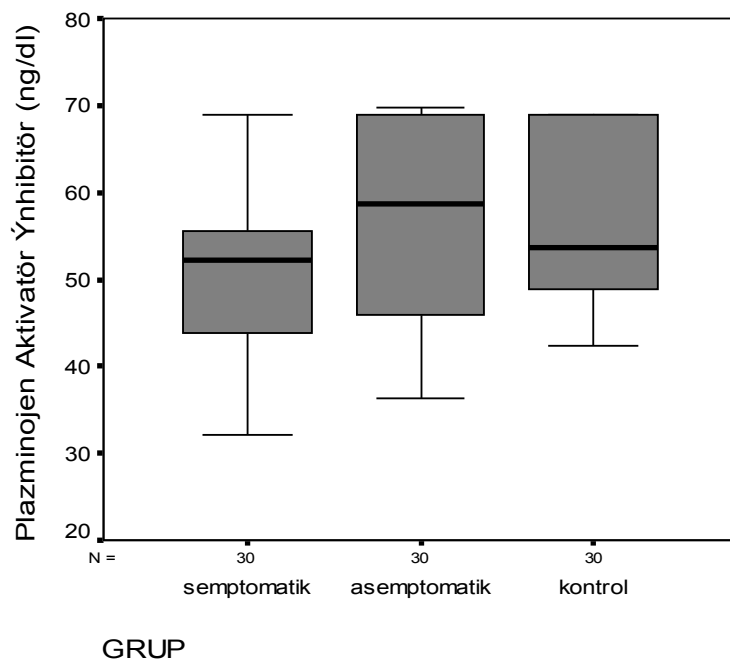
D-Dimer değerleri grup 1’de, grup 2 ve 3 e göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$).

Grup 2 ve 3 arasında bu değerler açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.



Şekil 4: Gruplar arası D-Dimer değerlerinin karşılaştırılması

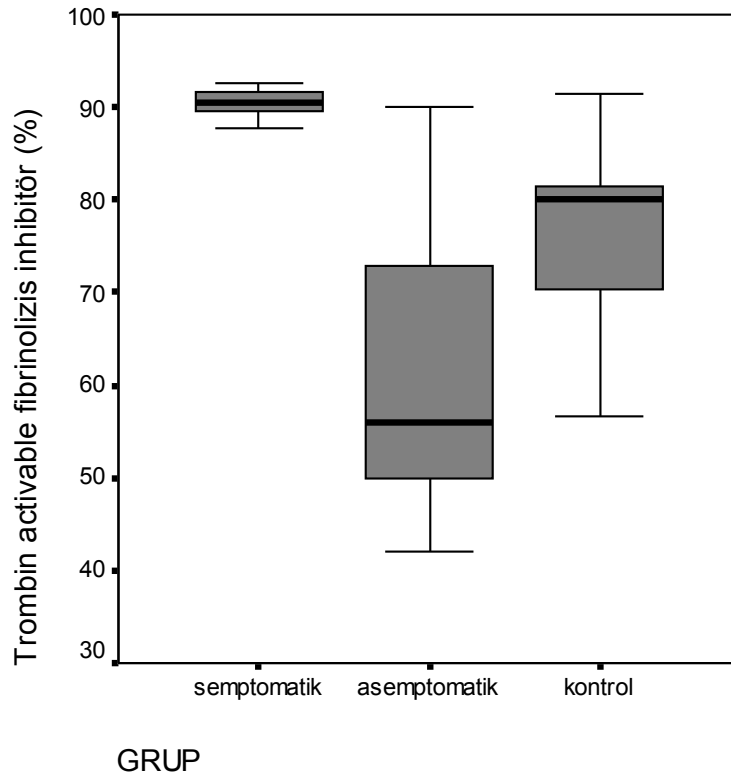
PAI-1 değerleri, grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı derecede farklılık göstermedi ($p>0,001$).



Şekil 5: Gruplar arası PAI-1 değerlerinin karşılaştırılması

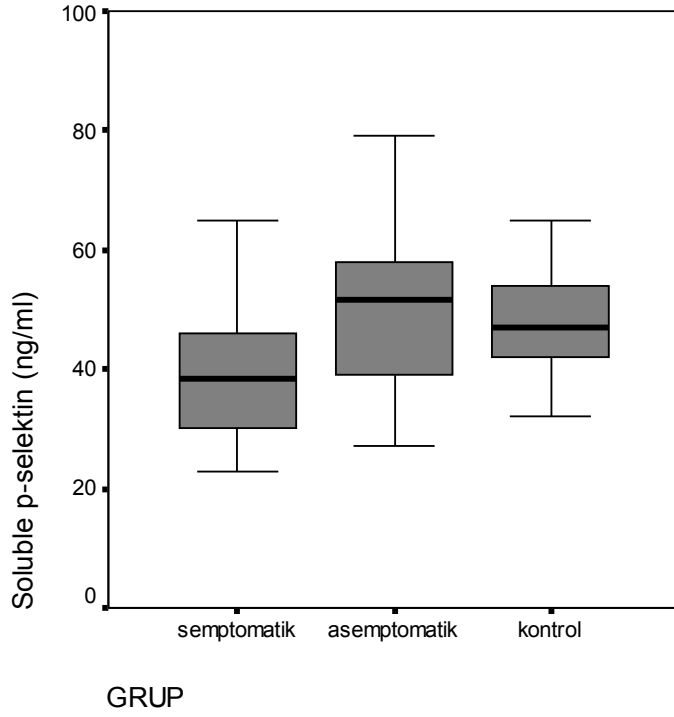
TAFI değerleri, grup 1’de, grup 2 ve 3’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Grup 3 TAFI değerleri grup 2’ye göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$).



Şekil 6: Gruplar arası TAFI değerlerinin karşılaştırılması

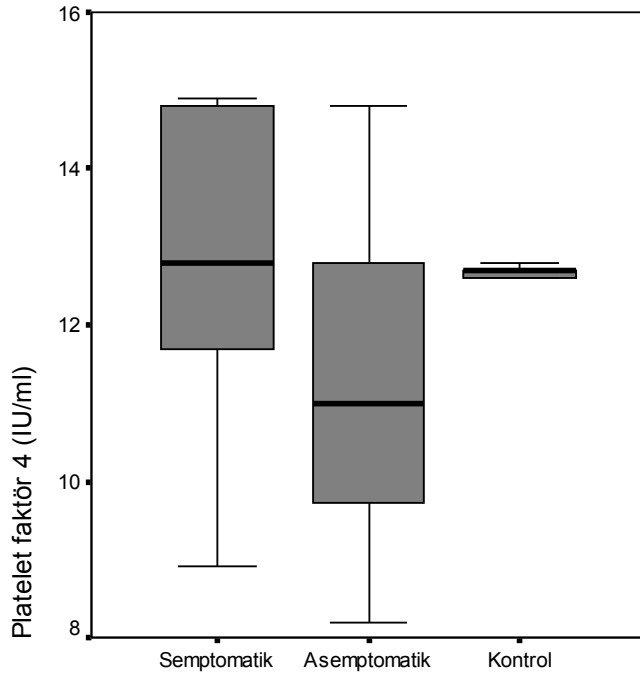
sP-selektin değerlerinde grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,001$).



Şekil 7: Gruplar arası sP-selektin değerlerinin karşılaştırılması

PF4 değerleri grup 1’de, grup 2 ve 3’e göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Grup 3 değerleri grup 2’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).



Şekil 8: Gruplar arası PF4 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5’de gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması toplu olarak gösterildi.

Tablo 5: Gruplar arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Grup	MPV (fl) ort±std	D-DIMER (ug/dl) ort±std	PAI-1 (ng/ml) ort±std	TAFI (%) ort±std	S- PSELEKTİN (ng/ml) ort±std	PF4 (U/ml) ort±std
1,00	8,71 ± 0,81*	1,36±0,62*	50,74± 10,49	86,64*± 12,29	44,03 ± 18,87	12,81* ± 1,64
2,00	8,07 ± 0,85	0,38 ± 0,19	56,71±11,11	61,62\$ ± 15,05	50,60 ± 15,67	11,13\$ ± 1,94
3,00	8,32 ± 0,76	0,35 #± 0,21	57,14 ±9,72	77,81# ± 9,86	48,06 ± 9,19	12,66 ± 0,14
P değeri	0,012	0,000	0,034	0,000	0,243	0,000

Post hoc analizinde:

* (grup 1 ve grup 2)

(grup 1 ve grup 3)

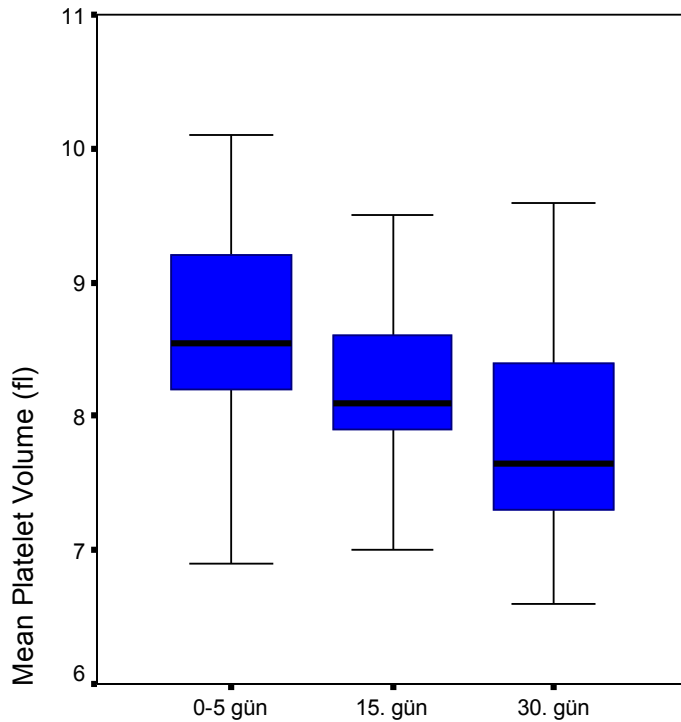
\$ (grup 2 ve grup 3)

Semptomatik laküner infarktlı grupta hematolojik parametrelerin strok zamanına göre

karşılaştırılması;

MPV değerleri, 0-5 günler arası ve 15. günde, 30. güne göre anlamlı derecede yüksek olarak

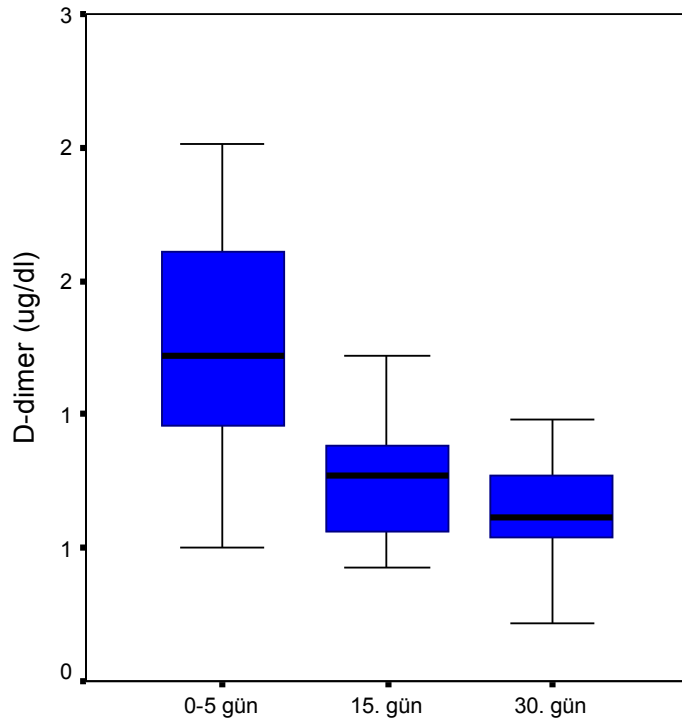
bulundu ($p < 0,001$). 0-5 günler arası ve 15. gün arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,001$).



**Şekil 9: Strok zamanına göre
MPV değerlerinin
karşılaştırılması**

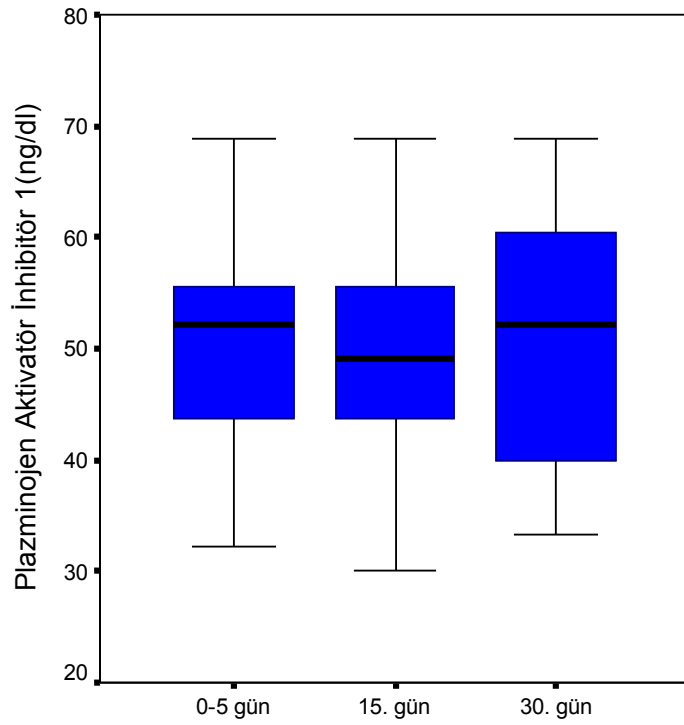
D-dimer değerleri, 0-5 günler arası, 15. ve 30. günlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu

($p < 0,001$). 15. ve 30. günler arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,001$).



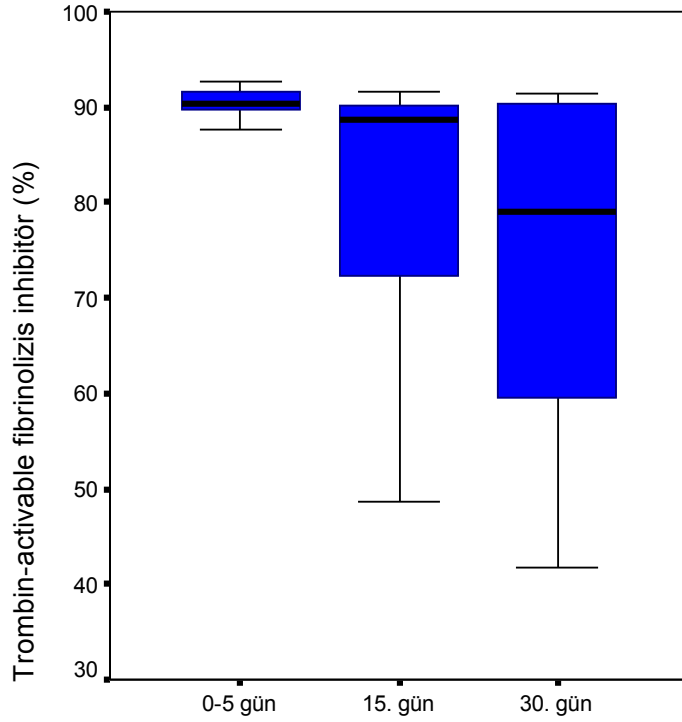
Şekil 10: Strok zamanına göre D-Dimer değerlerinin karşılaştırılması

PAI-1 değerleri 0-5 gün, 15. gün ve 30. günler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,001$).



Şekil 11: Strok zamanına göre PAI-1 değerlerinin karşılaştırılması

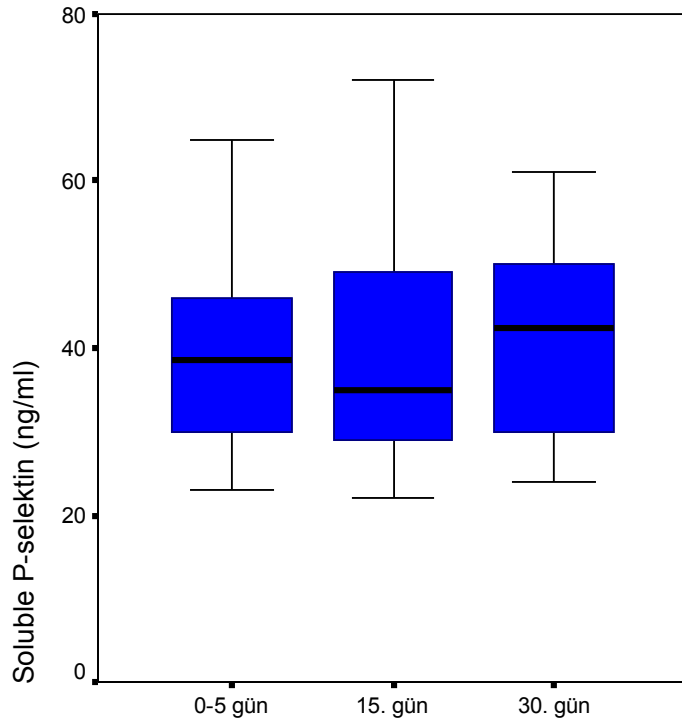
TAFI değerleri 0-5 günler arası, 15. ve 30. gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). 15. ve 30. günler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 12: Strok zamanına göre TAFI değerlerinin karşılaştırılması

s-P Selektin değerleri 0-5 gün, 15. gün ve 30. günler arasında anlamlı farklılık göstermedi

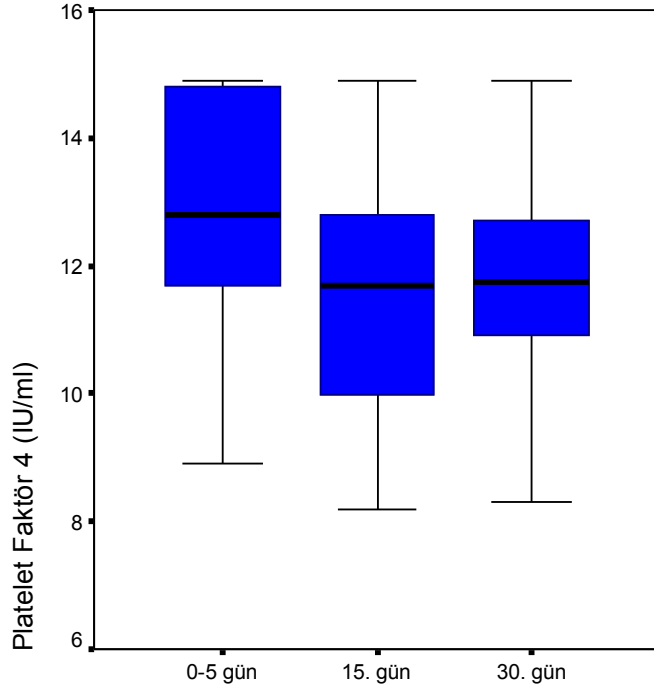
($p>0,001$).



Şekil 13: Strok zamanına göre s-P Selektin değerlerinin karşılaştırılması

PF4 değerleri 0-5 günler arası, 15. ve 30. günlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu

($p < 0,001$). 15. ve 30. günler arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,001$).



Şekil 14: Strok zamanına göre PF4 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6'da strok zamanına göre semptomatik laküner infarktlı grupta hematolojik parametrelerin karşılaştırılması toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 6: Hematolojik parametrelerin strok zamanına göre karşılaştırılması

zaman	MPV ort±std	D-DIMER ort±std	PAI-1 ort±std	TAFI ort±std	S-pSELEKTİN ort±std	PF4 ort±std
0-5	8,71±0,81#	1,36± 0,62*	50,74± 10,49	86,64± 12,29	44,03 ± 18,87	12,81 ± 1,64*
15.gün	8,26±0,73	0,77±0,24	48,90±8,95	79,40 ± 15,77	42,70 ± 23,80	11,58± 1,94
30.gün	7,82 ± 0,71	0,64±0,17#	51,75 ±12,39	74,96 ± 16,86	42,86 ± 16,05	11,82 ± 1,57
P değeri	0,000	0,000	0, 58	0,013	0,961	0,017

Post hoc analizinde:

* (grup 1 ve grup 2)

(grup 1 ve grup 3)

\$ (grup 2 ve grup 3)

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bilinen risk faktörlerinin stroke gelişiminin tüm basamaklarını anlamada yetersiz kalması ve stroke alt tiplerinde yeni nedenlerin bulunma gereksinimi son dönemde bu konuya verilen önemi arttırmıştır (52,53,54).

Yapılan araştırmalar iskemik strok olaylarında bir veya birden fazla hematolojik parametrenin normal şartlardan farklılıklar gösterebileceğini ve bu durumun da hem tanı, hem de prognozda önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (36).

Bu hematolojik parametrelerden biri olan D-dimer, tüm iskemik strok tiplerinde plazmada farklılık gösterebilir (55-65). Kataoka ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında özellikle kardioembolik infarktlarda ilk 3 hafta içinde D-dimer değerlerini kontrollere göre

anlamli olarak yuiksek buldular. Aynı calismada lakuner infarktlı ve aterotrombotik infarktlı hastalarda ise D-dimer değerleri ilk 48 saat içinde yuiksek saptandı (62). Yamato ve arkadaşları ise sadece lakuner infarktlı ve aterotrombotik infarktlı hasta grubunda plazma D-dimer değerlerini kontrollere ve diğer alt tiplere göre anlamli derecede yuiksek bulmuşlardır (61). Bizim sonuçlarımız ise göstermiştir ki; semptomatik lakuner infarktlı gruptaki D-dimer değerleri asemptomatik ve kontrol grubuna göre anlamli derecede artış göstermiştir. Zamana yayıldığında ise ilk 0-5 gün arasında, 15. gün ve 30. gün llen değerlere göre anlamli derece de daha yuiksekti. Kısaca semptomatik lakuner infarktlı grupta akut dönemde D-dimer değerleri yuiksek olarak bulundu. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda bizim sonuçlarımız literatüre uyum göstermekteydi. D-dimer bir akut faz reaktanı olarak görev alır. Strok'da akut dönemde strokta artışı beklenir. Geçmiş çalışmalarda bu artış ve prognoz arasında da korelasyon gösterildiğine dair bilgiler bulunmaktadır (56, 61,62, 65). Sonuç olarak lakuner infarktlı hastalarımızda sadece akut dönemde yuiksekliği nedeniyle D-dimer'in gerçekten bir akut faz reaktanı olarak çalıştığını ve tanıda da anlamli olabileceğini söyleyebiliriz.

Diğer bir parametre MPV dir. Bununla ilgili çalışmaların daha çok kardiyoloji alanında olduğu dikkat çekmektedir. alışmalar yuikselmiş MPV değerlerinin myokard infarktüsü için risk faktörü olabileceğini ve diabet, hiperkolesterolemi, sigara gibi vasküler risk faktörü olan hastalarda daha da yuikselebileceğini göstermektedir (66-69). Çalışmamız MPV değerlerinin semptomatik grupta diğer gruplara göre normal değerlerin st sınırında seyrettiğini göstermiştir. Strok zamanı açısından bakıldığında 0-5. gün değerleri, 15. gün değerleri ile farklılık göstermiyordu. Ancak ilk değerler 30. güne göre anlamli derecede artmış olarak bulundu. D'Erasmus ve O'Malley, çalışmalarında akut strok olgularında MPV düzeylerini kontrollere göre artmış olarak saptadılar (70,71,72). Diğer bir çalışma ve arkadaşlarına ait olup gerek iskemik strok, gerekse geçici iskemik atak (GİA) sonrası erken ve geç dönemde MPV değerleri arasında bir farklılık saptamamışlardır (73). Görülüyor ki,

çalışmalarda bu değerle ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Kaldı ki laküner infarktlarla ilgili çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle farklı risk grupları ile birlikte yeniden değerlendirilmeye ihtiyacı vardır.

Bir diğer hematolojik ayıraç olan TAFI, koagülasyon ve fibrinolitik arasındaki hemostatik denge açısından duyarlı ve önemli bir role sahiptir (49,50). Santamaria ve arkadaşları kendi çalışmalarında iskemik strok'lu hastalarda akut dönemde TAFI değerlerini yüksek olarak saptamışlardır (74). Bunu destekleyen diğer bir çalışma Montaner ve arkadaşlarına ait olup etyolojiye göre sınıflandırıldığında laküner infarktlu grubun TAFI değerleri anlamlı yükseklik göstermektedir (75). Bizim bulgularımızda ise; asemptomatik laküner infarktlu hastalar ve kontrol grubu normal sınırlar içinde TAFI değerleri taşırken, semptomatik laküner grubun değerleri anlamlı derecede yüksekti. Strok zamanı açısından bakıldığında ilk 5 günün değerleri, 15. ve 30. gün değerlerine göre çok daha anlamlı yükseklik gösteriyordu. Bu sonuç özellikle strok tiplerinde tedavi seçenekleri açısından önem taşıyabilir.

Serebrovasküler hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalar, PAI-1 ölçümlerinin önemini tam olarak ortaya koyamamıştır. PAI-1 ile ilgili farklı çalışmalar, farklı sonuçlar vermiş olup akut strok'da normal sınırlarda veya yükselmiş olarak bulunmuştur (76,77). Bu konu ile ilgili en kesin bilgi PAI-1 ile hiperlipidemi arasındaki pozitif korelasyonun varlığıdır. Bu durum PAI-1'in de ateroskleroz için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (78). Strok ve PAI-1 ilişkisi bu noktada önem kazanmaktadır. Ancak bu konu ile ilgili veriler yeterli değildir. En çarpıcı çalışmalardan biri [olan Jovanovic](#)'in çalışmasında PAI-1 değerleri, infarktlu hasta alt grupları ile kontroller arasında bir farklılık göstermemiştir (79). Bizim çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik laküner stroklu hastalar ile kontrol grubu arasında PAI-1 değerleri açısından bir farklılığa rastlanılmadı. Strok zamanı ile değerlendirildiğinde de değerlerde bir değişme gözlenmedi. Bu sonuç iskemik stroke etyolojisinde PAI-1 değerlerinin etkisi yoktur diyen bir literatür bulgusu ile uyumlu iken,

yüksek değerlerden bahseden çalışmalar ile çelişki göstermektedir (80,81). Ancak eğer bu değer bir risk faktörü gibi hareket ediyorsa ve risk faktörleri de bu hastalarda kontrol altında ise PAI-1 değerleri gerçek yüksekliğini göstermeyebilir. Bu nedenle bu belirtecin akut faz reaktanı olup olmadığını ve vasküler olaylardaki kesin rolünü anlamak için hiç tedavi almayan ve risk faktörleri ile birlikte ortaya çıkan strok olgularında çalışılması gerekmektedir.

sP-selektinin vasküler risk faktörü olduğu, bilinen kesin bir bilgidir. Platelet aktivasyonunu gösteren sP-selektin, birçok durumda özellikle kardiovasküler risk faktörlerinin olduğu trombotik strok'da rol oynar (82,83). Frijns ve Sunil ayrı ayrı çalışmalarda sP-selektin değerlerini özellikle büyük damar infarktli hastaların ilk 7 günü içinde yükselmiş olarak saptamışlardır. (84,85). Özellikle hipertansif risk faktörüne sahip hastalarda değerler daha da yüksekti. Bizim değerlerimize bakıldığında sonuçlarımız gruplar arasında farklılık göstermemektir. Benzer şekilde zamana bağlı bir değişiklikde bulunamadı. Ancak hastalarımızın tamamı laküner strok'lu olup büyük damar özelliği taşımamaktaydı. Bu durum literatürden farklılığı açıklayabilir. Aynı zamanda laküner strok ile ilgili yeterli verilerin yokluğu daha geniş çalışmalara gereksinimi de arttırmaktadır.

PF4'ün strok'da ki yeri ile ilgili yeterli çalışmalar yoktur. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda platelet fonksiyonun kardioembolik strok'lu hastalarda arttığı gösterilmiştir (86, 87). Shah'ın bir çalışmasında akut iskemik strok'lu hastalarda ölçülen PF4 değerleri, tromboembolik ve kardioembolik grupta akut dönemde, kontrollere göre anlamlı derecede yükselmiş olarak bulundu. Aynı çalışmada laküner infaktli ve GIA'lı hastalarda PF4 değerleri normaldi (88).

Takehiko ve arkadaşlarının kardioembolik strok'lu hastalarda yaptıkları çalışmada PF4 değerlerinde değişiklik olmadığı gösterildi (89). Bir çok çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (90,91). Bizim çalışmamızda ise PF4 değerleri, semptomatik grupta, asemptomatik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Zamansal olarak ilk 0-5

günde ölçülen PF4 değerleri, 15. ve 30.gün ölçülen değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Platelet aktivasyonunu gösteren PF4'ün özellikle kardiyembolik strok'da artmış olması kardiyembolik strok'ların patogenezi ile ilişkilidir. Bu sonuç özellikle bu grubun tedavisi açısından önem taşımakta olup antiagregan tedavinin akut dönemde daha gerekliliğini gösteriyor olabilir.

İskemik strok sonrası platelet aktivasyonunun akut dönemde artışı, semptomatik aterosklerotik plağın aktivasyonu, inflamasyonu, plak erupsiyonu sonrası atero-trombozis ve iskemik nöronal hasara bağlı koagülasyon kaskadının aktive olmasıyla açıklanabilir (84). Bu kaskad içinde pek çok faktörün aynı veya ayrı zamanlarda rolü vardır. Bu faktörlerin değerlerindeki değişiklikler strok tip, alt tip tanısı, prognoz ve tedaviye yanıtta yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamızda kullandığımız ayıraçlar son yıllarda üzerinde çalışılan ancak tanı ve tedavide kesin yerini bulamamış faktörlerdir. Bunlarla ilgili gelişmeler iskemik strok alt tiplerinin klinik tanısını koymada ve belki de prognozunu tahmin etmede yardımcı olabilirler. Risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde yine bu ayıraçlar risk faktörlerinin yeterli bir şekilde tedavi edilip edilemediğini de gösterebilir. Ancak söz ettiğimiz bu faktörlerin farklı patogeneze sahip farklı strok'lardaki rolleri tam olarak ortaya konmalıdır. Bunun için ise daha geniş hasta sayısı olan, risk faktörleri açısından ve tedavi açısından daha homojen olan hasta gruplarının, daha uzun süreli izlenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Laküner infarkt kliniği ile başvuran hastalarda 0-5, 15. ve 30. günlerde ve raslantısal olarak serebral MRI’ında lakün veya beyaz cevher değişiklikleri saptanan asemptomatik laküner infarktlı hastalar ile kontrol grubunda platelet, koagulasyon ve fibrinolizis faktörlerini değerlendirmek amacıyla plazmada ölçülen MPV, D-dimer, PAI-1, TAFI, sP-selektin, PF4 değerlerinin sonuçları:

1. D-dimer değerleri, semptomatik laküner infarktlı grupta asemptomatik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. 0-5 gün arası ölçülen D-dimer değerleri 15. ve 30. gün ölçülen değerlere göre anlamlı bir farklılık gösteriyordu.

2. MPV değerleri, semptomatik grupta, asemptomatik ve kontrol grubuna göre normal değerlerin st sınırında anlamlı derecede yüksekti. 0- 5 gün MPV değerleri 15. gün çalışılan MPV değeri ile farklılık göstermiyordu, fakat 30. güne göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
3. TAFI değerleri, semptomatik, asemptomatik ve kontrol grubunda normal değerlerde olup, semptomatik grupta, asemptomatik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselme mevcuttu. Kontrol grubunda asemptomatik gruba göre anlamlı derecede yükselik saptandı. 0-5 gün llen TAFI değerleri, 15. gün ve 30. gün llen TAFI değerleri ile karşılaştırıldığında 0-5 gün içinde ölçülen değerler anlamlı olarak yüksekti.
4. PAI-1 değerleri semptomatik, asemptomatik ve kontrol gruplarında ile 0-5, 15. ve 30. gün değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
5. sP-selektin değerleri semptomatik, asemptomatik ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. 0-5 gün, 15. ve 30. gün sP-selektin değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
6. PF4 değerleri, semptomatik grupta, asemptomatik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede bir yükselme mevcuttu. Kontrol grubunda ise asemptomatik gruba görede anlamlı derecede bir yükselik saptandı. 0-5 gün llen PF4 değerleri, 15. ve 30.gün ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksekti.

KAYNAKLAR

1. Ohara T, Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Nakagawa M. Clinical classification for lacunar infarct. An investigation of 130 consecutive cases of lacunar infarctions. Rinsho Shinkeigaku. 2005 Jan;45(1):6-12.
2. Lindstrom E, Boysen G, Nyobe J. Risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark, Part I. N Engl J Med 1992;326:242-50.
3. Graeves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1993;56:433-439.

4. Hart Rg, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke*-1990;2:1111-1121.
5. Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995;8:38-44.
6. Feigin VI, Lawes CMM, Bennett DA, Andersen CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case fatality in the late 20th century. *Lancet* 2003;2:43-53.
7. Morikawa Y, Yoshita K, Hayashi K. Trends in stroke incidence and acute case fatality. Nakagawa H, Naruse Y, Nishijo M, Miura K, Tabata M, Hirokawa W, Kagamimori S, Honda Mn a Japanese rural area : the Oyabe study. *Stroke* 2000;31:1583-7.
8. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, Stamatelopoulos S. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke*. 1999 Feb;30(2):363-70.
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
10. Mihalka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D. A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality. *Stroke* 2001;32:2227-31)
11. Lindenstrom E, Boysen G, Nyobe J. Risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark, part I. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
12. Prof. Dr. Kürşad K. İskemik inme; risk faktörleri ve primer korunma. 2004, S37-60
13. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-289.

- 14.** Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
- 15.** Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, for the TOAST Investigators. Classification subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
- 16.** Tei H, Uchiyama S, Ohara K et al: Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 2000;31:2049-2054)
- 17.** Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. *Semin Vasc Med*. 2004 Aug;4(3):287-3039
- 18.** Woolfenden AR, Albers GW: Cardioembolic stroke. Fisher M, Bogousslavsky J: *Current Medicine*, Inc, Philadelphia, 2001, s.123-135.
- 19.** Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Imai K, Nakamura T. Coagulation and fibrinolytic activation in lacunar infarct patients. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999 Nov;39(11):1104-8.
- 20.** Besson G, Hommel M, Perret J: Risk factors for lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:387-390.
- 21.** Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:58-62.
- 22.** Boiten J, Lodder J: Lacunar infarcts, pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 1991;22:1374-1378.
- 23.** Pullicino PM. Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. *Adv Neurol*. 1993;62:125-40.

24. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar, Laküner infarkt fizyopatoloji. 2005. Bölüm 8;105-106.
25. Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE: Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. Stroke 1989;20:990-999.
26. Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: Long term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. Stroke 2001;32:2592-2596.
27. [Arboix A](#), [Garcia-Plata C](#), [Garcia-Eroles L](#), [Massons J](#), [Comes E](#), [Oliveres M](#), [Targa C](#). Clinical study of 99 patients with pure sensory stroke. J Neurol. 2005 Feb;252(2):156-62.
28. Staaf G, Samuelsson M, Lindgren et al: Sensorimotor stroke; clinical features, MRI findings and cardiac and vascular concomitants in 32 patients. Acta Neurol Scand. 1998;97:93-98.
29. Benbir G, Bozluolcay M, İnce B. Clinical study of 6 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2005 11:3;123-127.
30. D'Olhaberriague L, Arboix A, Marti-Vilalta JL et al: Movement disorders in ischemic stroke: clinical study of 22 patients. Euro J Neurol 2:553, 1995.
31. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1993,S;176.
32. Temel İç Hastalıkları Platelet ve vasküler fonksiyon bozuklukları- Oktay ÖZDEMİR 1995, s:1350-1351
33. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loskalzo J, Zimmerman GA, Mc Ever RP ve ark. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998;91:3527-3561.
34. Müler MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. Clin Chem Lab Med 2000;38(2):77-85.

- 35.** Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W ve ark. İnflammation, sepsis, and coagulation. *Hematologica* 1999;84:254-259.
- 36.** [Demarmels Biasiutti F](#), [Berger D](#), [Mattle HP](#), [Lammle B](#), [Wuillemin WA](#). Hemostatic risk factors in ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1094-9.
- 37.** Graeves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993; 56: 433-439.
- 38.** Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis*-1993;4:707-712.
- 39.** Woodhouse P, Khaw K, Plummer M et al. seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in elderly: Winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*-1994;343:435-439.
- 40.** Angelton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1) circulation-1989;79:101-106.
- 41.** Murata S, Rosenblum WI, Shimizu T, Nelson GH. Delayed platelet adhesion / aggregation at sites of endotelial injury in mouse cerebral arterioles after transient elevations of blood pressure and shear. *Stroke*-1995;26:650-654
- 42.** Van Kooten F, Ciabattoni G, Patrono C et al. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:278-281.
- 43.** Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. *Thromb Heamost*-1995;74:139-148.

- 44.** Martin JF, Bath PMW. Platelets and megakaryocytes in vascular disease. *Antithrombotics: pathophysiological rationale for pharmacological inventions.* Kluwer Academic Publishers;1991:49-62.
- 45.** Sharp DB, Bath PMW, Martin JF, et al. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1995;74:730-735.
- 46.** Öztürk Ş, Feinberg WM, Bruck D. Akut strokta fibrinolizisin spesifik aktivator ve inhibitörleri. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 1995;12:3-4:277-284.
- 46.** Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W ve ark. İnflammation, sepsis and coagulation. *Hematologica* 1999; 84:254-259
- 48.** Sarıbaş O: İskemik inme ve hematoloji. *Türk Nörol Derg.* 1995;4:172-178.
- 49.** Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2511–2518.
- 50.** Mosnier LO, van der Borne PA, Meijers J, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 829–835.
- 51.** Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-9.

- 52.** Schultz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke. Importance of population based studies. *Stroke* 2003;34:2050-9.
- 53.** Arboix A, Morcillo C, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk faktor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the ‘ Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry’. *Acta Neurol Scand* 2000;102:264-70.
- 54.** Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brand T, Hacke W, Diener HC. For the German stroke Data Bank Collaborators. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
- 55.** Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe G.D.O, Stott J. D. Hemostatic Function and Progressing Ischemic Stroke. D-dimer Predicts Early Clinical Progression. *Stroke*. 2004;35:1421.
- 56.** Tombul T, Atbas C, Anlar O. Hemostatic markers and platelet aggregation factors as predictive markers for type of stroke and neurological disability following cerebral infarction. *J Clin Neurosci*. 2005 May;12(4):429-434.
- 57.** Haapaniemi E, Soinne L, Syrjala M, Kaste M. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110(4):242-7.
- 58.** Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, Aznar J. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Stroke* 2003;112(4):217-21.
- 59.** Misz M, Olah L, Kappelmayer J, Blasko G, Udvardy M, Fekete I, Csepány T, Ajzner E, Csiba L. Hemostatic abnormalities in ischemic stroke. *Orv Hetil* 1998 18;139(42):2503-7

60. 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.
61. Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Imai K, Nakamura T. Coagulation and fibrinolytic activation in lacunar infarct patients. *Rinsho Shinkeigaku.* 1999 Nov;39(11):1104-8.
62. Kataoka S, Hirose G, Hori A, Shirakawa T, Saigan T. *J Neurol Sci.* Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction. 2000 Dec 1;181(1-2):82-8.
63. Ohara T, Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Nakagawa M. Clinical classification for lacunar infarct. An investigation of 130 consecutive cases of lacunar infarctions. *Rinsho Shinkeigaku.* 2005 Jan;45(1):6-12.
64. İnce B, Bayram Ç, Harmancı H, Ulutin T. Etiyolojisi Tanımlanmamış İskemik Strok'da Hemostatik Faktörler. *Trombosis Research* 96 (1999)169-174.
65. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis*-1993;4:707-712.
66. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002; 117:399–404.
67. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol.* 1992; 14: 281–287.
68. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:157–161.
69. MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond).* 1994;87:253–257.
70. D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF. Platelet count,

mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990;227:11-14.

71. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995;26:995-999.

72. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, C.

Mannhalter, Lalouschek W. Elevated Mean Platelet Volume Associated

With a Worse Outcome in Patients With Acute Ischemic Cerebrovascular Events? *Stroke*. 2004;35:1688.

73. [McCabe DJ](#), [Harrison P](#), [Sidhu PS](#), [Brown MM](#), [Machin SJ](#). Circulating reticulated

platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. [Br J Haematol](#). 2004 Sep;126(6):861-9.

74. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, J. Marti-Fabregas, Ortin R, Tirado I, Souto C.J, Fontcuberta J. Risk of Ischemic Stroke Associated With Functional Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plasma Levels. *Stroke*. 2003;34:2387.

75. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina A. C, Alvarez-Sabin J. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:1038.

76. Fisher M, Francis R. Altered coagulation in cerebral ischemia: platelet, thrombin, and plasmin activity. *Arch Neurol*. 1990;47:1075-1079.

77. Feinberg WM, Bruck DC, Jeter MA, Corrigan JJ Jr. Fibrinolysis after acute ischemic stroke. *Thromb Res*. 1991;64:117-127.

78. [Beslac-Bumbasirevic L](#), [Kostic VS](#). Plasminogen activator inhibitor-1 in the evolution of

stroke. *Srp Arh Celok Lek.* 2004 May-Jun;132(5-6):143-7.

79. Lindgren A, Lindoff C, Noorving B et al. Tissue plasminogen activator and

plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke.* 1996;27:1066-1071.

80. [Haapaniemi E](#), [Tatlisumak T](#), [Soinne L](#), [Syrjala M](#), [Kaste M](#). Plasminogen activator

inhibitor-1 in patients with ischemic stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:277-8.

81. Tohgi H, Takahashi H, Chiba K, Tamura K. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke

patients receiving antiplatelet medication. *Stroke.* 1993;24:801-804.

82. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke.

Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD000029.

83. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Determinants of platelet activation in human

essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 64-70.

83. Preston RA, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet

microparticles. *Hypertension* 2003;41:211-7.

84. Paul Cherian, MBBS; Graeme J. Hankey, MD; John W. Eikelboom, MBBS; Jim Thom,

M(App)Sc; Ross I. Baker, MBBS; Andrew McQuillan, MBBS; Janelle Staton, PhD Qilong

Yi, PhD. Endothelial and Platelet Activation in Acute Ischemic Stroke and Its Etiological Subtypes. *Stroke*. 2003;34:2132.

85. Sunil K. Nadar, Gregory Y. H. Lip, Andrew D. Blann. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin i Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1995; 26: 1361–1364.

86. Fisher M, Francis R. Altered coagulation in cerebral ischemia: platelet, thrombin and plasmin activity. *Arch Neurol*. 1990;47:1075-1079.

87. Woo E, Huang C, Chan V, Chan Y, Yu Y, Chan T. Beta-thromboglobulin in cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:557-562.

88. Shyu K-G, Chang H, Lin C-C. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol*. 1997; 244: 90–93. n acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004;92:1342-8.

89. Nagao T, Hamamoto M, Kanda A, Tsuganesawa T, Ueda M, Kobayashi K, Miyazaki T, Terashi A. Platelet Activation Is Not Involved in Acceleration of the Coagulation System in Acute Cardioembolic Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*.1995;26:1365-1368.

90. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E, Candelise L, Mannucci PM, Nobile Orazio E, Morabito A. Hypercoagulability in acute stroke: prognostic significance. *Neurology*. 1987;37:1667-1671.

91. De Caterina R, Gazzetti P, Mazzone A, Marzilli M, L'Abbate A. Platelet activation in angina at rest: evidence of paired measurement of plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Eur Heart J*. 1988;9:913-922.

92. [Shah AB](#), [Beamer N](#), [Coull BM](#). Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 1985 Jul-Aug;16(4):643-7.

