

# İSKEMİK İNME ve HEMATOLOJİ

Okay Sarıbaş\*

*İskemik inmeye neden olabilecek bir düzineden fazla hematolojik hastalık vardır. Bunların bir kısmı herediter, bir kısmı ise akkizdir. Ayrıca doğrudan inmeye bağlı veya inmeye neden olan diğer faktörün yol açtığı trombosit fonksiyonlarında, koagülasyon veya fibrinolizisde değişiklikler de çoğu kez transient olarak bu hastalarda tespit edilebilmektedir. Bu makalede inme ve hematolojik parametrelerin karmaşık ilişkisi son literatür bilgisi ışığında gözden geçirilmektedir.*

## **Hematologic disorders and ischemic stroke: A selective review**

*More than a dozen primary hematologic disease have been associated with ischemic stroke. Both inherited and acquired states may cause ischemic stroke. Acquired, perhaps transient, platelets abnormalities, coagulation inhibition, and fibrinolysis may contribute importantly to brain ischemic events in synergy with other etiological reasons or primarily arising from stroke. In this paper, the complex relationship between hematologic parameters and stroke were discussed.*

İskemik inmelerin, gençlerde %4, erişkinlerde ise yaklaşık olarak %1 oranındaki kısmının nedeni hematolojik hastalıklardır (42,62,75). İnmeye neden olan bir düzineden fazla primer hematolojik hastalık bulunmaktadır (42). Bunların yanında trombosit aktivitesi, koagülasyon veya fibrinolizis sistemindeki bozukluklar, eritrositlerin yapısal anomalileri, myeloproliferatif hastalıklar, hiperviskoziteye neden olan durumlar ile antifosfolipid antikor oluşumu ile giden akkiz hastalıklar da inmeye neden olabilir. Ayrıca gerek inmenin kendisinin gerekse altta yatan etyolojik etmenin indüklediği çeşitli hemostatik değişiklikler de hastalarda tespit edilebilmektedir (9,23,101).

### **İnmede 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. Hematolojik parametrelerin geçici iskemik atakların (TIA) 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 (104). Ayrıca mevsimsel ve sirkadyan ritme göre de belirgin değişim göstermektedir (3,103).

Hemostazın bütün safhaları inme sırasında ve sonrasında çeşitli fonksiyonel değişiklikler göstermektedir. İnme için iyi bilinen bir risk faktörü olan ve hemostazın birinci fazını oluşturan trombosit aktivasyonunda da inme esnasında ve sonrasında değişimler olmaktadır. Genel olarak trombosit agregabilitesi rekürrent olarak inme sonrasında artar (69,98). Burada rol oynayan en önemli faktörün trombin oluşumunun artması olduğu sanılmaktadır (23).

Trombin artışı trombosit aktivasyonu yanında, protrombinin parçalanmasıyla F1+2 fragmanları ile fibrinopeptid A oluşmasına ve trombin-antitrombin kompleksinin (TAT) meydana gelmesine de neden olmaktadır. Dolayısıyla antitrombin-III (AT-III) ve protein C'de kullanıma bağlı azalma olmaktadır (91,101).

Fibrinolitik sistem normal hemostaz ve tromboz gelişimi arasında kilit rol oynar. Bu sistemin regülasyonunda önemli olan "tissue-type" plazminojen aktivator (t-PA) ve plazminojen aktivator inhibitör (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 sınırlandırılır. Düşük derecede fibrinolizis normal endotel yüzeyinde devamlı olarak işleyen bir süreçtir ve PAI ile antiplazminler aracılığıyla regüle edilmektedir. Fibrinolitik aktivite, plazmadaki D-dimer (Dd), t-PA, PAI ve plazmin-alfa2-antiplazmin kompleksi (PAP) düzeyleri ile ölçülür. Bu faktörlerde inme tipine göre çeşitli değişiklikler olmaktadır (101). Genel olarak inmeyi takiben PAI-1 ve tPA düzeylerinde meydana gelen değişimler üzerine çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. PAI-1'de değişim olmadığı (31) ve akut dönemde arttığı (27)

\* Prof Dr, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

bildirilmiştir. tPA düzeyinin ise normal düzeyde kaldığını gösteren çalışmaların yanı sıra akut dönemde yükselbildiği de gösterilmiştir (60,77). tPA yükselmesinin erken rekürrens (80) ve fibrinolitik tedaviyi takiben kanama komplikasyonu insidansı artışı ile ilgili olabileceği (60) sanılmaktadır.

### **İnme sonrası koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişikliklerin inme etyolojisi ile ilişkisi:**

Kardiyembolik inmelerde akut devrede, trombin üretimi artar, protein C aktivitesi düzeyi ise kullanılmaya bağlı olarak azalır (38,104). Ayrıca D-d, PAP, ve TAT düzeyleri akut olarak yükselir (104). Antikoagülan tedavi uygulandığında ise trombin jenerasyonunun devam ettiğini gösteren ve kardiyembolik inmelerde yükselen hematolojik parametreler olan F1+2, fibrinopeptid-A, fibrinopeptid-B-beta-15-42, D-d ve TAT düzeylerinde azalma saptanır (7,36,76, 88,105). Oysa antiplatelet tedavi ile böyle bir etki gözlenmez. (96,101). Ancak hem aspirin hem de ticlopidin PAI-1 düzeyinde belirgin ve tPA düzeyinde daha az derecede olmak üzere azalma yaparlar (96). Bazı çalışmalarda ise kardiyembolik inmeyi takiben koagülasyon sistemindeki aktivasyonun trombosit hiperaggregabilitesine yol açmadığı, dolayısıyla fibrin-trombosit pıhtısından çok staz ile ilgili trombus gelişiminin ön planda olduğu, bu nedenle akut dönemde antiagreganların etkin olmayacağı saptanmıştır (70). Bu bulgular kardiyembolik inmelerde antikoagülan tedavi kullanımının rasyonellerinden biridir.

Aterotrombotik inmelerde ise trombin jenerasyonunda bir değişiklik olmaksızın, D-d düzeyinde artma görülmektedir (92,95,104). D-d artışı aterotrombotik inme için nisbi spesivite göstermektedir (104). Kardiyembolik inmelerde ise tPA ve TAT düzeylerinin artışı ile korelasyon saptanmıştır (2). Protein C düzeyinde ise kardiyembolik inmeleri takiben oluşan azalmanın aterotrombotiklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca tPA ve PAI-1 düzeylerinin ateroskleroz risk faktörlerinden olan hiperlipidemi ile pozitif korelasyonu söz konusudur; bu nedenle aterotrombotik inmelerde yüksek olmaya meyillidirler(60).

Laküner infarktlerde genellikle hematolojik parametrelerin hiç birinde değişiklik beklenmemektedir (101). Ancak bazı çalışmalarda laküner infarktlerde da AT-III ve protein-C antijen düşüklüğü gelişebileceği gösterilmiştir (51,104). Bir çalışmada ise hemiplejik hastalarda protein C düzeyi yüksek ise bunun laküner olma olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (2).

TIA'larda ise fibrinopeptid-A, D-d ve TAT düzeyleri akut devrede artmaktadır (32).

### **İnmeyi takiben hemostatik faktörlerin zaman içindeki değişimi:**

TIA'larda fibrinopeptid-A ve TAT düzeyleri akut olarak artar, ancak transient olma eğilimindedir, birinci ayın sonuna doğru normal düzeylere inerler (32). Oysa D-d düzeylerindeki yükselme daha uzun süre kalıcılık gösterir (58).

Kardiyembolik inmeleri takiben akut ve subakut fazda fibrinopeptid-A, TAT düzeyi yüksek olup kronik dönemde azalma gösterir. Oysa D-d kronik dönemde de yüksek kalmaktadır (104).

Laküner infarktlerde oluşan protein C antijen düşüklüğü uzun süre devam eder (104).

Aterotrombotik inmeyi takiben D-d yükselmesi de uzun süre devam etmektedir (104). tPA ve PAI-1'in artmış düzeylerinde de zaman içinde belirgin değişiklik olmamaktadır (60).

### **İnme sonrasında hemostatik faktörlerde oluşan değişikliklerin nedeni:**

Hemostatik parametrelerden bir kısmının ( tPA, PAI-1, fibrinojen, fibrinopeptid-A ) akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir (60). Anjina pektorisli hastalarda düzeylerin CRP ile korelasyon göstermesi bunu desteklemiştir. Ancak akut faz reaksiyonu sonucu bu faktörlerin yükselmesi oldukça kısa sürmekte ve takriben 24 saat içinde sona ermektedir (32). Bu nedenle sadece akut faz reaksiyonu ile hemostatik değişiklikler açıklanamaz. Diğer bir açıklamada bu faktörlerdeki değişimin inme sonucu değil nedeni olduğudur (28,80). En tutarlı açıklama inmede düşük şiddetli intravasküler koagülasyon olduğu şeklindeki tezdır (28).

Fibrinolizis aktivatörlerinin inhibitörlerinin (en önemlisi PAI-1) yüksek düzeyleri prematüre myokard infarktüsü için risk faktörüdür. Bunun inmedeki rolü ise henüz belli değildir. İnmeden sonra, TAT ve plazmin-antiplazmin kompleksi düzeyleri yükselir ve uzun bir süre boyunca da yüksek kalır, bu sürenin uzunluğu inmedeki inflamatuvar teoriyle uyuşmamaktadır. Anti-platelet ilaç (ticlopidin veya aspirin) almayan hastalarda PAI-1 de devamlı yüksek kalmaktadır. Ancak bu ilaçları alanlarda düzeyi normal sınırlara inmektedir. Dolayısıyla platelet aktivasyonunun tiklopidin veya aspirinle inhibe edilmesinin yanında bu ilaçlar PAI-1'i azaltarak fibrinolizisi artırmakta ve ek yarar sağlayabilmektedir (78).

Paradoksal olarak, profibrinolitik faktörlerin artması, hastalarda ateromatöz inme riskini de artırmaktadır, bunun bozulan endotel duvarına bağlı olduğu ve endotel fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ateromatöz intima bozukluğu olan arterlerde



t-PA ve fibrinolitik aktivite artmaktadır. Yükselmiş t-PA antijeninin erken karotid arter ateromatöz darlığı ile korele olduğu gösterilmiştir (83). Yapılan çalışmalar, yükselmiş t-PA düzeyinin, inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (61). Lipoprotein (a) nın da inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (71,85,102). Lipoprotein (a) plazminojene yapısal olarak benzemektedir ve plazminojen aktivitesini bloke ederek fibrinolizisi inhibe edebilmektedir. Lipoprotein(a) yüksekliğinin ayrıca koroner arter hastalığı için de risk faktörü olduğu sanılmaktadır (79). Ancak Lipoprotein (a) düzeyi aterotrombotik inmeleri takiben yükselebilmektedir (50).

Trombin gibi proteazların artışının endotelde kontraksiyon yaparak ödem oluşumunu artırdığını bildirilmiştir. Özellikle trombotik inmelerde bu artışın fibrinolizis tedavisi sırasında sorun teşkil etmesi söz konusudur (73).

### **Hereditör Trombofil ve inme:**

Başka serebrovasküler hastalık riski bulunmayan hastalarda, özellikle gençlerde, hereditör tromboza eğilimi gösteren hematolojik parametreler için incelemeler yapılmalıdır. Disfibrinojemi veya plazminojen defekti nadiren arteriel tıkanmaya neden olur (72). Daha sık olarak fizyolojik antitrombotik sistem defektleri görülür. Bunların başlıcaları homosistini, antitrombin-III, protein C ve protein S eksikliği ile koagülasyon faktörlerinden faktör-V'in anormal formlarıdır. Ancak hereditör trombofililerde klinik genel olarak tekrarlayıcı venöz trombus olup arteriyel trombus nadirdir .

Antitrombin-III (AT-III) serin proteaz inhibitörüdür. Trombin ile inaktive olmaktadır. Kandaki anti-trombin aktivitesinin %70'ini AT-III oluşturmaktadır. Diğerleri ise a2-makroglobulin ve a1-antitripsindir. AT-III'ün konjenital eksikliği olan 400'den fazla hasta bildirilmiştir ve bunların %20'sinde inme vardır (6). Arteriyel trombus, homozigot vakalarda nispeten daha sıktır (26). Heparin AT-III düzeyini düşürür. Heparin alan bir hastada heparinin kesiminden 96 saat sonra AT-III düzeyi normale döner. Ancak tromboz varsa düzeyi azalır ve bu durumda ya aile üyelerinde ya da 6 hafta sonra bakılmalıdır. İki tipi vardır; Birinde AT-III düzeyi %50-70 azalmıştır, diğerinde ise düzey normal olduğu halde heparinin bağlandığı yerde nokta mutasyonu olduğu için sadece fonksiyon bozukluğu vardır. Hereditör antitrombin III eksikliğinde eksikliklerde warfarin kullanılır. Son zamanlarda antitrombin III replasman tedavisi de uygulanmaktadır. karaciğer hastalığı ya da nefrotik sendrom gibi sekonder AT-III eksikliğine neden olan durumlarda ise AT-III düzeyi çok düşüktür ve bu hastalarda heparin-rezistansı gelişmiş olabilir. Bu durumlarda da AT-III replasman tedavisi yararlı olabilir (42).

Protein-C, endojen bir antikoagülandır. Protein-C ve kofaktörü protein-S, karaciğerde vitamin-K'ya bağımlı olarak sentez edilirler. Protein-C trombin tarafından aktive edildiğinde endotel yüzeyinde trombomoduline bağlanarak faktör Va ve VIII a'yı inhibe eder. Aktive protein-C (APC)-protein S sistemi antikoagülan etkisi yanında fibrinolizi de aktive eder. Eksikliklerinde venöz trombuslar, pulmoner tromboembolizm, nadiren arteriel embolizm oluşur (6,14,20,24,53,55,64,65). Büyük arter tıkanıklığı sonucu gelişen inmelrde protein C ve serbest protein S düzeyi düşmektedir. Bir çalışmada bu düşüşün kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (4). Protein C'deki düşme kullanım artımına bağlıdır. Serbest protein S düşüşü ise bir akut faz reaktanı olan ve inme olunca artan C4bBP (C4b-Binding Protein)'e protein S'nin bağlanmasıdır (4).

Özellikle hipertansiyon gibi başka risk faktörlerinin bulunduğu heterozigot protein C eksikliği olan hastalarda inme riskinde ek bir artış olur (42). Hiperhomosisteinemi de gerek venöz trombus gerekse prematüre ateroskleroz için risk faktörüdür (17,33). Homosistein Protein-C aktivasyonunu engellemektedir. Bu inhibisyon direkt olabileceği gibi protein-C'nin vasküler kofaktörü olan trombomodülin üzerinden indirekt de olabilir. Ancak akut inmeyi takiben plazma homosistein düzeyinde de düşme olmaktadır. Ölçüm için kan bir kaç hafta sonra alınmalıdır (59,99).

Son yıllarda familial trombofililerin % 50'sinin aktive protein-C resistansına (APCR) bağlı olduğu ve venöz trombozların en az % 40'ında saptandığı bildirilmektedir (39,90). APCR'de faktör-V'deki nokta mutasyonu nedeniyle arginin 506'nın yerine glisin geçmekte ve protein-C faktör-V arasındaki etkileşim bozulmaktadır (8,38,41). Bu mutant faktör-5'e "faktör-5 Leiden" denir. Mutant Faktör-V'in prokoagülan etkisi normal olduğu halde, bu mutasyon nedeniyle APC'nin antikoagülan etkisinde önemli olan ko-faktör özelliğinde bozulma olmaktadır. Sonuçta tromboza meyil artmaktadır (17,89). Arteriyel trombozdaki önemi ise bilinmemektedir (21,78). Bazı çalışmalarda inme risk faktörü olduğu belirtilmiş (40) iken başka çalışmalarda doğrulanmamıştır (13,34,63,78). Akut myokard infarktüsü için ise risk faktörü olabileceği de tartışmalıdır (25,44,81,84). APCR'de heterozigotlarda venöz trombus riskinde 3 ila 10 kat artış olmaktadır (54,81,90). Homozigot hastalarda da risk normalden fazla olup özellikle hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve protein-C eksikliği gibi komkomitan faktörlerin varlığında daha da fazlalaşmaktadır (52,97). Bu hastalarda antikoagülan tedaviye direnç olabilir; bu nedenle akıldaki bulundurulması gereklidir (26). APCR'nin inme etyopatogenezindeki rolü halen tartışmalıdır. Son aylarda genetik çalışmaların inme etyolojisinde APCR'nin rol oynamadığı yönündeki sonuçlar (13,34,57,63,78) ile koagülasyon yöntemine dayanan çalışmaların (40,30,86) en



az %9.5-20 hastada risk faktörü olabileceği yönündeki sonuç farklılıkları açığa kavuşmuştur. Leiden tipi yani tipik faktör V mutasyonu olan APCR'nın inme etyolojisinde önemli olmadığı buna karşın faktör V bağımsız APCR'nın inmede önemli olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (30). Faktör Va'nın mutant olmadığı bu durumda faktör-VIII mutasyonu, artmış faktör VIII düzeyi, protein-S'de olası bir fonksiyonoyapısal bozukluk, oral kontraseptifler, migren, LAC ya da APL, APCR'ye neden olabilmektedir (10). İskemik inmede APC'nin hızlı aktivasyon sonucu düzeyinin hızla düştüğü (30) ve beyinde trombomodulinin (Endotelden salınıp, trombinin protein-C'yi aktive etmesinde önemli rolü olan kofaktör) düşük düzeyi (48) relatif APCR'ye neden olabilir. Bu gün için özellikle genetik temelli APCR tayininin rutin olarak inme etyoloji araştırma protokollerinde kullanımı önerilmemektedir. Ancak venöz tromboembolizm öyküsü olanlarda, tüm intrakranial venöz sinüs trombozlarında, oral kontraseptif, migren ya da APL ile ilişkilendirilen inmelerde koagülasyon yöntemleri ile APCR araştırılması uygun olabilir (30).

Fibrinojen yüksekliğinin karotis arter duvarı kalınlaşması ile, faktör VII ve plazma fibrinojen düzeylerinin artımının ise erken koroner arter hastalıklarıyla ilgili olduğu belirlenmiştir (101).

#### **Orak hücreli anemi ve inme:**

İskemik inmelerin özellikle 15 yaş altındaki çocuklarda % 5-17 oranında nedeni "sickle cell" anemi (SCA: Orak hücreli anemi)'dir. Genç erikinlerde SCA ayrıca parankimal kanamaların da en önemli nedenlerden biridir. Asemptomatik SCA'li hastalarda bile magnetik rezonans anjiyografide ve doppler ultrasonografide büyük arterlerde duvar irregülaritesi sık olarak görülmekte olup, inme için predispozisyon oluşturmaktadır (56). Oraklaşmış eritrosit in vivo ve in vitroda çeşitli mekanizmalar ile endotelle etkileşir. Endotelin "integrin" reseptörlerine "adhezif arginin-glisin-asparajin" peptidi içeren glikoproteinler aracılığıyla kolayca bağlanabilmeleri, integrin reseptörlerinin dolaşımdaki seviyelerinin artışı, aktive trombositlerden salınan trombospodin, büyük von Willebrandt faktörü multimerleri ve ICAM-1 bu etkileşimde önemlidir. Orak hücreler direkt olarak endotel kaynaklı vazodilatasyonu da bozarak, hemoglobinin sızması ve süper oksit salınmasına neden olurlar ve bu suretle de vazodilatör etkisi olan nitrik oksit azaltırlar. Bu gün için hidroksi-üre'nin teorik olarak etkin olabileceği düşünülse de orak hücrelerin endotele yapışmasını azaltan özgün bir tedavi yoktur (1). Eğer SCA tedavi edilmezse inme rekürrensi %50'nin üzerindedir ve bu hastalığın tedavisinde sadece hipertransfüzyon yararlı olabilmektedir. Bu tedavi uygulanırken hastaların transkranyal doppler ile

takibi yapılabilir (16). Ancak bu tedavi ile ya da kemik iliği transplantasyonu uygulansa bile damar tahribi nedeniyle SCA'li hastalarda erişkin yaşlarda serebral kanama riski azalmamaktadır. Kronik hidroksi-üre ve eritropoietin kombinasyonunun sonuçları ise henüz belli olmamıştır (47).

#### **Antifosfolipid antikorların inmedeki rolü:**

Anti-fosfolipid antikorlar (APL)'ler normal hemostazi etkilerler. APL antikorların diğer risk faktörleri olmayan hastalarda rekürren tromboz ve serebral infarkt için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12,15,18,19,93). APL düşük düzeyde olmak üzere normal popülasyonda %1-2 oranında bulunabilir, ayrıca kalp operasyonları, doku travmaları, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar ile yükselebilir (15,18,87). Ancak bu durumlarda genellikle tromboz görülmez (15,19).

Lupus antikoagülanı (LAC) ilk defa sistemik lupus eritematosus (SLE)'lu hastalarda gösterilmiş olup APTT'yi uzatıp venöz ve arteriyel trombozlara neden olmaktadır. Kardiolipin gibi diğer negatif yüklü fosfolipidlere karşı antikor (ACL) gelişimi de LAC gibi tromboz gelişimine yol açabilmektedir. LAC ve ACL birlikte aynı hastada bulunabilecekleri gibi ayrı ayrı da bulunabilirler (74). APL nedenli trombozların özelliği persistans ve sık rekürrens göstermeleri (82) olup daha çok IgG yapısındaki antikorların bu olayda önemi vardır. IgG yapısındaki antikorlar IgM'lerin aksine negatif yüklü fosfolipidler ile kross-reaksiyona girebilmektedir (100).

APL antikorlar SLE gibi otoimmün hastalıklarda bulunabilmektedir. Bunun yanısıra lupus olmayan hastalarda rekürren arteriyel ve/veya venöz trombus, trombositopeni ve sıklıkla gebelik komplikasyonları ile giden "primer APL sendromu"nda bulunurlar. APL antikorların bulunduğu bir diğer hastalık da "Sneddon sendromu"dur. Burada ise APL pozitifliği yanı sıra rekürren serebral infarktlar ile livedo retikülaris ve livedo rasemoza gibi deri lezyonları bulunmaktadır (5).

Antifosfolipid antikorların patolojik mi yoksa serebral tromboz veya inmenin altında yatan bozulmuş trombosit ve endotel fonksiyonunu bir göstergesi mi olduğu bilinmemektedir (22). APL yüksek titrelerinde meningeal arteriollerde trombotik mikroangiopati gelişebildiği gösterilmiştir (45). APL antikorların tromboza yol açmasında rol oynayabilecek mekanizmalar olarak protein-C, protein-S veya trombomodulin inhibisyonu, endotelde prostasiklin sentezinin blokajı veya antikardiyolipinlere bağlanıp anti-trombotik etki gösteren beta2-glikoproteinin inhibisyonu önerilmiştir. Ayrıca APL içeren endotel seralarında sıklıkla "anti-endotel antikor" bulunduğu ve normal endotel hücrelerine bağlanan immunglobulin oranının yükseldiği saptanmıştır (29,43).



APL daha çok venöz tromboza neden olmaktadır (66). Ancak hem serebral hem de arteriyel trombozlara neden olabilecekleri de gösterilmiştir (93,94). APASS çalışmasında ilk kez inme geçiren hastalarda APL pozitifliği oranı %9.7 iken kontrollerde %4.3'dür. Rekürren inmeli hastalarda ise %11,8'e kadar çıkmaktadır. Bu çalışmada APL pozitifliği saptanan 24 hastanın sadece 2'sinde başka inme risk faktörü bulunması APL'nin inme riskini artıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (93,94). APL pozitif hastalarda libman Sachs tipi mitral valvüler lezyon nedeniyle kardioembolik inme de olabileceği belirlenmiştir (49).

Pek çok küçük çaplı çalışmada diğer risk faktörlerinin olmadığı genç inmeli hastalarda APL yüksekliğinin neden olabileceği konusunda birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir (67,68).

Sneddon Sendromunda ise APL antikorlar %30'a varan oranlarda saptanmasına rağmen bir çalışmada (5) 7 sneddonlu hastadan sadece birinde pozitif bulunmuş ve tüm hastalarda artmış trombosit ve endotelial aktivite saptanmıştır. Bu da başka faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Rekürren inme ve APL pozitifliği olan hastaların tedavisi tartışmalıdır. Aspirin tek başına yetersizdir ancak kesilmesi durumunda rebound tromboz oluşmaktadır (11,46). Bu nedenle antikoagülan tedavi mutlaka uygulanmalıdır. İmmunosupresif tedavinin yeri ise tartışmalıdır. Bu gün için bu hastalığın tedavisinde 300 mg/gün aspirin ve İNR'yi 3.0-3.5'de tutacak şekilde warfarin uygulanması doğru yaklaşımdır.

#### Kaynaklar:

- 1- Adragna N, Foncisa P, Lauf O. Hydroxyurea affects cell morphology, cation transport and red blood cell adhesion in cultured vascular endothelial cells. *Blood*-1994; 83:553-530
- 2- Altes A, Abellan MT, Mateo J et al. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: A study of 86 patients. *Acta Hematol*-1994;94:10-15
- 3- Angelton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*-1989;79:101-106
- 4- Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke*-1993;24:1496-1500
- 5- Aznar J, Villa P, Yaya R et al. Sneddon's Syndrome and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*-1993;69:555-530
- 6- Barinagarmenteria F, Cantu-Brio C et al. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke*-1994;25:287-290
- 7- Bauer KA, Barzegar AW, Rosenberg RD. Influence of anticoagulants used in blood collection on plasma prothrombin fragment F1+2 measurements. *Thromb Res*-1991;63:617-628
- 8- Bertina RM, Koelman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *nature*-1994;369:64-67
- 9- Bick RL, Pegram M. Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: A review. *Semin Thromb Haemost*-1994;20:109-132
- 10- Bokarewa MI, Bremme K, Falk G et al. Studies on phospholipid antibodies. APC resistance and associated mutation in the coagulation factor V gene. *Thromb Res*-1995;78:193-200
- 11- Braune S, Siekmann R, Vaith R, Lucking C. Primary antiphospholipid antibody syndrome and cerebral ischaemia: Report on acute intervention in two cases and literature review with emphasis on therapeutic options. *Rheumatol Int*-1993;13:169-174
- 12- Bray RL, Hart Rg, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. *Neurology*-1990; 40:1190-1196
- 13- Caito A, Carter A et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to development of acute stroke. *Arterioscler Thromb*-1995;15:783-785 (Abstract)
- 14- Camerlingo M, Finazzi G et al. Inherited protein-C deficiency and non-hemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology*-1991; 41:1371-1373
- 15- Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanism, clinical features, and animal models. *Stroke*-1993/suppl-1: I-124-125
- 16- Cohen A, Martin M, Silber J. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood*-1992;79:1657-1661
- 17- Coull BM, Malinow MR, Beamer N et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*-1990;21:572-576
- 18- Coull BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies, thrombotic states and stroke. *Stroke*-1990;21:1370-1374
- 19- Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clinics*-1992;10:125-143
- 20- Cros D, Comp PC, Beltran G, Gum G. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with protein S deficiency. *Stroke*-1990; 21:633-636
- 21- Cushman M, Bhushan E, Bovill E, Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *thromb Haemost*-1994;72:647 (letter)
- 22- Czlonkowska A, Meurer M, Palasik W et al. Anticardiolipin antibodies, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in a younger patient population? *Acta Neurol Scand*-1992;86:304-307
- 23- Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. *Thromb Haemost*-1995;74:139-148
- 24- Davous P, Horellou M, Conrad J, Samama M. Cerebral infarction and familial protein-S deficiency. *Stroke*-1990;21:1730-1761
- 25- Emmerich J, Poirier O, Evans A et al. Myocardial infarction, arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet*-1995;345:321 (Letter)
- 26- Erneruth J, Olsson JE, Von Schenck H. Antithrombin-III deficiency in ischemic stroke. *Stroke*-1990;21:967-970
- 27- Feinberg WM, Bruck DC, Jetter MA, Corrigan JJ Jr. Fibrinolysis after acute ischemic stroke. *Thromb Res*-1991;64:117-127
- 28- Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ Jr. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. *Stroke*-1989;20:592-597
- 29- Ferro D, Quintarelli C, Rasura M et al. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patient with stroke. *Stroke*-1993;24:368-370
- 30- Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginin506 to glutamine mutation. *Stroke*-1996;27:1163-1166
- 31- Fisher M, Francis R. Altered coagulation in cerebral ischaemia: platelet, thrombin, and plasmin activity. *Arch Neurol*-1990;47:1075-1079



- 32- Fon EA, Mackey A, Cote R et al. Hemostatic markers in acute transient ischemic attacks. *Stroke*-1994;25:282-286
- 33- Franken DG, Vreugdenhil A, Boers GHJ et al. Familial cerebrovascular accidents due to concomitant hyperhomocysteinemia and protein C deficiency type 1. *Stroke*-1993;24:1599-1300
- 34- Forsyth PD, Dolan G. Activated protein C resistance in cases of cerebral infarction. *Lancet*-1995;345:795 (Letter)
- 35- Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S et al. Serial changes in hemostasis after intracranial surgery. *Neurosurgery*-1994;35:26-33
- 36- Georgiadis D, Mallinson A, Grosset DG, Lees KR. Coagulation activity and emboli counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke*-1994;25:1211-1214
- 37- Graeves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993; 56: 433-439
- 38- Greengard JS, Sun X, Xu X et al. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet*-1994;343:1361-1362
- 39- Griffin JH, Evatt B, Wiedeman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood*-1993;82:1989-1993
- 40- Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Fisher M. The prevalence of poor anticagulent response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood coagul fibrinolysis*-1994;5:51-57
- 41- Hajjar KA. Factor V Leiden: An unselfish gene? *NEJM*-1994;331:1585-1587
- 42- Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke*-1990;21:1111-1121
- 43- Hess D, Sheppard J, Adams R. Increased immunoglobulin binding to cerebral endothelium in patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke*-1993;24:994-999
- 44- Holm J, Zoller B, Svensson PJ et al. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet*-1994;344:952-953
- 45- Hughson M, McCarty G, Sholer C, Brumback R. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Mod pathol*-1993;6:644-653 (Abstract)
- 46- Huong D, Wechsler B, Edelman P et al. Postpartum cerebral infarction associated with aspirin withdrawal in the antiphospholipid antibody syndrome. *J rheumatol*-1993;20:1229-1232
- 47- Hurler-Jansen A, Prohnhick I, Pavlakis S, Piomelli S. Effect of total hemoglobin and hemoglobin-S concentration on cerebral blood flow during transfusion therapy to prevent stroke in sickle cell disease. *Stroke*-1994;25:1688-1692
- 48- Ishii H, Salem HH, Bell CE et al. Thrombomodulin, an endothelial anticoagulant protein, is absent from the human brain. *Blood*-1986;67:362-365
- 49- Jafar M, Morgan M, Gorcsan J. Transesophageal echocardiographic detection of multiple mitral valve masses in primary antiphospholipid syndrome with stroke. *AM Heart J*-1994;127:445-446
- 50- Jurgens G, Taddei-Peters WC, Köttinger P et al. Lipoprotein (a) serum concentration and apolipoprotein (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*-1995;26:1841-1848
- 51- Kilpatrick TJ, Metković Z, Davis SM et al. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke*-1993;24:1945-1950
- 52- Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood*-1994;84:1031-1035
- 53- Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reutern GM. Ischaemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke*-1990;21:1077-1080
- 54- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*-1993;342:1503-1506
- 55- Köller H, Sitzer M, Burk M et al. deficiency of both protein C and protein S in a family with ischemic strokes in young adults. *Neurology*-1994;44:1238-1240
- 56- Kugler S, Anderson B, Cross D et al. Abnormal cranial magnetic imaging scans in sickle cell anemia. *Arch Neurol*-1993;50:629-635
- 57- Lalouschek W, Süss E, Aull S et al. Clinical and laboratory data in heterozygous factor V Leiden mutation positive versus negative patients with TIA and minor stroke. *Stroke*-1995; 26: 1963-1964 (Letter)
- 58- Landi G, Barbarotto R, Morabito A et al. prognostic significance of fibrinogen A in survivors of cerebral infarction. *Stroke*-1990;21:424-427
- 59- Lindgren A, Brattström L, Norrving B et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke*-1995;26:795-800
- 60- Lindgren A, Lindoff C, Norrving B et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke*-1996;27:1066-1071
- 61- Margaglione M, Di Minno G, Grandone E et al. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischaemic stroke. *Atheroscler-Thromb*-1994;14:1741-1745
- 62- Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. report on 10 young adults. *Stroke*-1993;24:19-25
- 63- Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B et al. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet*-1995;345:526 (Letter)
- 64- Matsushita K, Kuriyama Y et al. Cerebral infarction associated with protein-C deficiency. *Stroke*-1992;23:611-614
- 65- Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case control study. *Stroke*-1993;24:224-227
- 66- Mokri B, Clifford RJ Jr, Petty GW. Pseudotumor syndrome associated with cerebral venous sinus occlusion and Antiphospholipid antibodies. *Stroke*-1993;24:469-472
- 67- Montalbán J, Codina A, Ordi J J et al. Antiphospholipids antibodies in cerebral ischemia. *Stroke*-1991;22:750-753
- 68- Montalbán J, Rio J, Khamastha M et al. value of immunologic testing in stroke patients: A prospective multicenter study. *Stroke*-1994;25:2412-2415
- 69- Murata S, Rosenblum WI, Shimizu T, Nelson GH. Delayed platelet adhesion / aggregation at sites of endothelial injury in mouse cerebral arterioles after transient elevations of blood pressure and shear. *Stroke*-1995;26:650-654
- 70- Nagao T, Hamamoto M, Kanda A et al. Platelet activation is not involved in acceleration of the coagulation system in acute cardioembolic stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*-1995;26:1365-1368
- 71- Nagayama M, Shirohara Y et al. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke*-1994;25:74-78
- 72- Nagayama T, Shinohara Y et al. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*-1993;24:2104-2107
- 73- Nagy Z, Kolev K, Csoska E et al. Contraction of human brain endothelial cells induced by thrombogenic and fibrinolytic factors. An in vitro cell culture model. *Stroke*-1995;26:265-270
- 74- Nencini P, Baruffi MC, Abbate R et al. Lupus anticoagulant and Anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischaemia. *Stroke*-1992;23:189-193
- 75- Niazi GA, Awada A, Al Rajeh S, Larbi E. Hematological values and their assessment as risk factor in Saudi patients with stroke. *Acta Neurol Scand*-1994;89:439-445

- 76- Ono N, Komaya T, Suehiro A et al. Influence of atrial fibrillation on coagulo-fibrinolytic markers in patients with cerebral infarction. *Int Angiol*-1992;11:298-303 (Abstract)
- 77- Pizzo SV, Petruska DB, Doman KA et al. Releasable vascular plasminogen activator and thrombotic strokes. *AM J Med*-1985;79:407-411
- 78- Press RD, Liu XY, Beamer N, Coull BM. Ischemic stroke in the elderly: Role of common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke*-1996;27:44-48
- 79- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and risk of myocardial infarction. *JAMA*-1993;270:2195-2199
- 80- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*-1994;343:940-943
- 81- Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *NEJM*-1995;332:912-917
- 82- Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid Thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med*-1992;117:303-308
- 83- Salomaa V, Stinson V, Kark JD et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*-1995;91:284-290
- 84- Smani NJ, Lodwick D, Martin D, Kimber P. Resistance to activated protein C and risk of premature myocardial infarction. *Lancet*-1994;344:1709-1710
- 85- Shintani S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke*-1993;24:965-969
- 86- Simioni P, de Ronde H, Prandoni P et al. Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance. *Stroke*-1995;26:885-890
- 87- Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M et al. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*-1992;339:451-452
- 88- Sobel M, Sternberg C, Marques D, Grimsdale AS. A comparative study of heparin responses in arterial and venous thromboembolism using molecular markers for thrombosis. *Circulation*-1993;88(Part-2):426-431
- 89- Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood*-1994;83:3120-3125
- 90- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *NEJM*-1994;330:517-522
- 91- Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Homae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*-1991;22:12-16
- 92- Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke*-1992;23:194-198
- 93- The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*-1993;43:2069-2073
- 94- The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Clinical, radiological and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipids antibodies. *Stroke*-1993;24:I-120-I-123
- 95- Toghi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke*-1990;21:1663-1667
- 96- Tohgi H, Takahashi H, Chiba K, Tamura K. Coagulation fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke*-1993;24:801-804
- 97- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*-1994;344:1453-1457
- 98- Van Kooten F, Ciabattoni G, Patrono C et al. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:278-281
- 99- Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*-1994;25:1924-1930
- 100- Vianna J, Khamastha M, Odi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med*-1994;96:3-9
- 101- Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995; 8:38-44
- 102- Woo J, Lau E, Lam CWK et al. Hypertension, lipoprotein (a), and apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke*-1991;22:203-208
- 103- 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
- 104- Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coag Fibrinolysis*-1993;4:707-712
- 105- Yasaka M, Beppu S. Hypercoagulability in the left atrium: Part II: Coagulation factors J Heart Valve Dis-1993;2:25-34 (abstract)