



Središnja medicinska knjižnica

Matijević, Vesna (2011) *Povezanost koncentracije urične kiseline u serumu i ishoda sustavnog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga alteplazom [Correlation of serum uric acid level and the efficacy of systemic thrombolyses with alteplase in acute ischemic stroke].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1007>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Vesna Matijević

POVEZANOST KONCENTRACIJE URIČNE
KISELINE U SERUMU I ISHODA SUSTAVNOG
TROMBOLITIČKOG LIJEČENJA AKUTNOG
INFARKTA MOZGA ALTEPLAZOM

Disertacija

Zagreb, travanj 2011. godine

SKRAĆENICE

IM-infarkt mozga

mL-mililitar

mg-miligram

ATP-adenozin trifosfat

MRI-Magnetic Resonance Imaging, *engl.*

AMPA-2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanolska kiselina

NMDA-N-Metil-D-aspartat

nNOS-neuronal nitric oxide synthase, *engl.*

TNF-tumor necrosis factor, *engl.*

TOAST-Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *engl.*

mm-Hg-milimetar stupca žive

FA-fibrilacija atrija

INR-international normalized ratio; *engl.*

TTE-transtorakalni ehokardiogram

TEE-transezofagealni ehokardiogram

LDL-low-density lipoprotein

RR-realtive risk, *engl.*

BMI-Body Mass Index, *engl.*

OR-odds ratio, *engl.*

CI-confidence interval, *engl.*

μmol-mikromol

CT-computed tomography

ARIC-Atherosclerosis Risk in Communities Study, *engl.*

CVB-cerebrovaskularne bolesti

mRS-modificirana Rankinova Skala

NIHSS-The National Institutes of Health Stroke Scale, *engl.*

GP-glikoprotein

t-PA-aktivator tkivnog plazminogena

rt-PA-rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena

r-PA-reteplaza

TNKase-tenekteplaza

NINDS-The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, *engl.*

ECASS-European Cooperative Acute Stroke Study,*engl.*

ATLANTIS-Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

FDA-Food and Drug Administration

DIAS-The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial, *engl.*

KBC-Klinički bolnički centar

SITS-MOST-Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, *engl.*

NMDA-N-Metil-D-aspartat

NAIP-neuronal apoptosis inhibitory protein, *engl.*

MSCT- multislice computed tomography, *engl.*

EKG-elektrokardiogram

SD-standardna devijacija

ROC-receiver operating curve, *engl.*

SBP_{adm}-sisolički tlak kod prijama

DBP_{adm}-dijastolički tlak kod prijama

AUC-area under the curve, *engl.*

EH-UH-Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj

ICH-intracerebralna hemoragija

SICH-simptomatska intracerebralna hemoragija

BBB-blood-brain barrier

mg-miligram

kg-kilogram

MRFIT-Multiple Risk Factor Intervention Trial

MMP-matriksna metaloproteinaza

HR-hazard ratio

TG-trigliceridi

HDL-C-HDL kolesterol

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1 Epidemiologija infarkta mozga	1
1.1.1 Infarkt mozga u svijetu	1
1.1.2 Infarkt mozga u Hrvatskoj	1
1.2 Infarkt mozga (IM)	2
1.2.1 Patofiziologija infarkta mozga	2
1.2.2 Ishemička kaskada	2
1.2.3 Mehanizmi stanične smrti	3
1.3 Mehanizmi nastanka moždanog infarkta	4
1.3.1 Embolički infarkti	4
1.3.2 Trombotički infarkti	4
1.3.3 Lakunarni infarkti	5
1.3.4 Infarkti razvođa	5
1.4. Čimbenici rizika	5
1.4.1. Arterijska hipertenzija	6
1.4.2 Srčane bolesti	6
1.4.3 Šećerna bolest	7
1.4.4 Hiperlipidemija	7
1.4.5 Stenoza karotidnih arterija	7
1.4.6 Pušenje	8
1.4.7 Uživanje alkohola	8
1.4.8 Fizička aktivnost i pretilost	9
1.4.9 Hiperhomocisteinemija	9
1.4.10 Hormonska nadomjesna terapija	9
1.5 Urična kiselina	9
1.5.1 Urična kiselina kao čimbenik rizika	10
1.5.2. Neuroprotektivno djelovanje urične kiseline	14
1.6 Tromboza	15
1.6.1. Patofiziološki mehanizam tromboze	16
1.6.2 Trombolitički preparati	16
1.6.3 Trombolitičko liječenje infarkta mozga	18
1.6.3.1 Alteplaza (rt-PA)	18
1.6.3.2 Ostali trombolitički preparati	19
1.6.4 Vremenski prozor	19
1.6.5 Kriteriji odabira bolesnika za sustavno trombolitičko liječenje	20
1.6.6 Komplikacije	21
1.6.7 Pognoza	22
1.6.8 Intraarterijsko trombolitičko liječenje	22
1.6.9 Tromboliza potpomognuta transkranijalnim ultrazvukom	23
1.6.10 SITS-MOST Registar	23
1.7 Neuroprotekcija	23
1.7.1 Modulatori glutamatskih receptora	24

1.7.2 Anestetici i antikonvulzivi	24
1.7.3 Inhibitori protein neuronalne apoptoze	24
1.7.4 Blokatori kalcijevih kanala	25
1.8 Modulacija oksidativnog stresa	25
1.9 Hipotermija	26
2. HIPOTEZA I CILJEVI	27
2.1 Hipoteza	27
2.2 Osnovni cilj	27
2.3 Specifični cilj	27
3. ISPITANICI I METODE	28
3.1 Odabir ispitanika	28
3.2 Obrada ispitanika	29
3.3 Aplikacija alteplaze	29
3.4. Određivanje razine urične kiseline u serumu	29
3.5 Definiranje čimbenika rizika	30
3.5.1 Arterijska hipertenzija	30
3.5.2 Hiperglikemija	30
3.5.3 Hiperlipidemija	30
3.5.4 Fibrilacija atrijska	30
3.6. Procjena neurološkog deficita	31
3.6.1 NIHSS	31
3.6.2 mRS	33
3.7 Statističke metode	33
3.8 Odobrenja	34
4. REZULTATI	35
4.1 Deskriptivna statistika kvantitativnih vrijednosti svih ispitanika	35
4.2 Deskriptivna statistika kategorijskih vrijednosti svih ispitanika	38
4.3 Osnovni cilj-dokazati je li povišena razina urata u krvi povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon sustavnog intravenskog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga?	41
4.4 Razlike u razinama serumske urične kiseline između pojedinih kategorijskih varijabli	47
4.5 Razlika u distribuciji smrtnih ishoda u odnosu na NIHSS skupine kod prijama	51
4.6 Povezanost učestalosti komplikacija hemoragizacije kod bolesnika s povišenom razinom serumskog urata liječenih alteplazom; određivanje granične („cut off“) vrijednosti serumske urične kiseline	55
4.7 Usporedba kvantitativnih vrijednosti između skupina s visokim i niskim vrijednostima urične kiseline	57
4.8 Usporedba kategorijskih vrijednosti između skupina s niskim i visokim vrijednostima urične kiseline	59
4.9 Odnos sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijama i ishoda liječenja u zbroju NIHSS, pojave intracerebralnog krvarenja i	62

smrtnog ishoda	
5. DISKUSIJA	67
6. ZAKLJUČAK	85
7. SAŽETAK	87
8. ABSTRACT	88
9. ŽIVOTOPIS	89
10. LITERATURA	90

1. UVOD

1.1 Epidemiologija infarkta mozga

1.1.1 Infarkt mozga u svijetu

Infarkt mozga je danas drugi vodeći uzrok smrtnosti, odgovaran za smrt 4,4 milijuna (9%) od ukupno 50,5 milijuna smrtnih slučajeva godišnje. Stopa smrtnosti razlikuje se u širokom spektru od najviših u Portugalu, Kini, Koreji i zemljama istočne Europe, do najnižih stopa u Švicarskoj, Kanadi i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). U industrijski razvijenim europskim zemljama, te u SAD-u treći je vodeći uzrok smrtnosti, te vodeći uzrok trajnog invaliditeta. (1)

Incidencija moždanog infarkta udvostručuje se svakih deset godina nakon navršene 45-te godine života, rastući s 104/100 000 godišnje u dobi od 45-54 godina na 1113/100 000 godišnje u dob između 75-84 godina starosti. 2/3 moždanih infarkta nastaje kod osoba životne dobi iznad 65 godina. Po procjenama Svjetske Zdravstvene Organizacije oko 15 milijuna ljudi godišnje doživi infarkt mozga, od kojih 5 milijuna ljudi umre, a 5 milijuna ostaje trajno invalidnima. (2)

1.1.2 Infarkt mozga u Hrvatskoj

Infarkt mozga drugi je vodeći uzrok smrti, te vodeći uzrok trajnog invaliditeta u Hrvatskoj. Godišnje oko 22 000 stanovnika Hrvatske oboli od infarkta mozga, što čini oko 1,5-2,5 na 1000 stanovnika godišnje. Od infarkta mozga je 2008. godine umrlo 5031 osoba, što predstavlja 9,6% svih smrti, s predominacijom ženskog spola (59,7:40,3%). Dobno specifične stope mortaliteta rastu s dobi i više su u muškaraca, da bi se u dobi iznad 70 godina izjednačile s onom u žena poradi značajno većeg broja žena te dobi. (3)

Usporedna analiza dobno specifičnih stopa mortaliteta od moždanog udara po desetogodišnjim dobnim skupinama za 1991. i 2008. godinu ukazuje na veće smanjenje stopa mortaliteta u svim dobnim skupinama u usporedbi sa smanjenjem stopa mortaliteta za akutni infarkt miokarda i to najviše u dobi 40-49 godina za 69,4%, u dobi 60-69 godina za 59,5%, te u dobi 50-59 godina za 48,6%. (3)

Raduje trend sniženja stope mortaliteta koji se polagano prati od 2000. godine, poglavito u grupi tzv. mlađih bolesnika u dobi 0-64 godine, te je 2008. u odnosu na 1990. godinu za 44,8% niži.(1990.godine 34,6, a 2008.g. 19,1/100 000). (3)

1.2. Infarkt mozga (IM)

1.2.1. Patofiziologija IM

Mozak je metabolički najaktivniji i najzahtjevniji organ u tijelu. Na njega otpada do 2% ukupne tjelesne mase, no čak 15-20% ukupnog minutnog srčanog volumena u mirovanju neophodno je da bi osiguralo potreban kisik i šećer za njegov rad. Kod odraslog čovjeka protok krvi kroz sivu moždanu tvar je oko 75 mL/100 mg u minuti (4) i održava se autoregulacijskim mehanizmom kojim se, zavisno o potrebama, krv preusmjerava u aktivna područja mozga. (5)

Infarkt mozga je klinički izraz za akutni prestanak opskrbe mozga krvlju, praćen gubitkom neurološke funkcije koju kontrolira zahvaćeno moždano područje. Karakteriziran je naglim nastankom žarišnog neurološkog ispada kao npr.: motoričkom slabošću, gubitkom osjeta ili govornim poteškoćama, a uzroci uključuju trombozu, emboliju ili hipoperfuziju.

1.2.2 Ishemička kaskada

Na staničnoj razini mehanizmi ishemičkih oštećenja imaju kaskadni slijed, s početkom unutar nekoliko minuta od prestanka opskrbe neurona kisikom i šećerom, uzrokujući poremećaj normalnog elektrofiziološkog funkcioniranja stanica. Neuronarno i glijalno oštećenje za posljedicu imaju stvaranje edema u satima i danima nakon infarkta mozga, a koji dovodi do daljnjeg oštećenja okolnog tkiva.

Područje ishemičkog oštećenja sastoji se od srži (engl. *core*) gdje protoka krvi nema ili je protok minimalan, te okolne penumbre s djelomično održanim protokom. (6) Opisana su dva načina smanjenja protoka kod ishemije: a) umjereno smanjenje funkcije neurona kod pada protoka krvi ispod 22 mL/mg tkiva u minuti, te b) nastup ireverzibilnog oštećenja tkiva kod značajnog pada minutnog protoka (<12 mL/mg/min) (7)

Ishemička kaskada objedinjuje niz međuzavisnih složenih staničnih i molekularnih događaja kojima prethodi pad protoka krvi kroz mozak. Ukoliko je prekid krvi potpun, unutar par minuta pada električna aktivnost neurona uz narušavanje energetske stanja i ionske homeostaze. U takvim stanjima nastali anaerobni metabolizam nije dostatan za osiguranje adenozin trifosfata (ATP) potrebnog za očuvanje integriteta membrane neurona. Potrošnja visokoenergetskih fosfata vodi do propadanja membranske ionske pumpe, (8) a prodor kalijevih i natrijevih iona uzrokuje unutarstanični edem. (9) Nakupljanje mliječne kiseline uzorkuje kiselost okoline, a energetska disbalans dovodi do otpuštanja ekscitatornih neurotransmitera u povišenim, štetnim koncentracijama, koji dodatno oštećuju neurone. (10) Penumbra je područje živog proučavanja, nakon što se nizom studija na životinjama i kliničkim ispitivanjima na ljudima ukazalo na mogućnost očuvanja penumbre ponovnom uspostavom cirkulacije, uz prevenciju stanične smrti uporabom neuroprotektivnih sredstava. „Spašavanje“ penumbre zahtjeva što raniji prekid ishemičke kaskade, a rezultati studije učinjene magnetskom rezonancijom (MRI) ukazuju da se neuroni u penumbri s smanjenom perfuzijom, ali očuvanom difuzijom mogu sačuvati, za razliku od srži infarkta gdje je u jednakoj mjeri narušena i perfuzija i difuzija. Proporcionalno različiti difuzija-perfuzija područja prikazanog MR-om veći su i izgledi za prekid kaskade ishemije i oporavka neuronalne funkcije. (11)

1.2.3 Mehanizmi stanične smrti

Objedinjuju više vrsta štetnih događaja unutar živčanih stanica. Oštećenje i moguća smrt živčane stanice uključuje otpuštanje viših koncentracija ekscitacijskih neurotransmitera-glutamata koji stimulacijom tzv AMPA receptora pogoduje pojačani ulazak natrija i stanični edem (9), dok stimulacijom NMDA receptora raste koncentracija kalcija u stanici i nastupa stanična smrt stvaranjem neurotoksičnih slobodnih radikala dušičnog oksida.

Porastom izvanstanične koncentracije kateholamina, kao posljedice oksidativnog stresa, širi se ishemičko oštećenje mozga. Dušični oksid posreduje u otpuštanju neurotransmitera, a istraživanja su pokazala da je to moguće spriječiti tzv nNOS inhibitorima, djelujući na taj način protektivno na moguće ishemičko oštećenje. (12).

Apoptoza ili programirana stanična smrt nastupa otvaranjem propusnih mitohondrijskih pora koji narušava transmembranski elektrokemijski gradijent, a stvaranje upalnih medijatora kao

npr. TNF (engl. *Tumor Necrosis Factor*) ima odlučnu ulogu u slijedu zbivanja koja vode ka staničnoj smrti. Reaktivni spojevi kisika nastali tijekom apoptoze potiču staničnu kaskadu preko proteolitičkog sustava, kojima se suprotstavljaju stanični antioksidativni sustavi. (npr. glutation, katalaza superoksid dismutaza), te vode u nekrozu stanice. (13)

1.3. Mehanizmi nastanka moždanog infarkta

Od više raspoloživih načina podjela infarkta mozga, ovdje ćemo se poslužiti uporabnom klasifikacijom ustanovljenu TOAST studijom (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (14) prema kojoj je nastanak akutnog moždanog udara temeljen na kliničkim znacima i rezultatima učinjene obrade. Razlikujemo: emboličke, trombotičke, lakunarne i infarkte razvođa.

1.3.1 Embolički infarkti

Karakterizira ih nagli nastanak, a radiološkim metodama prikazuju se infarkti u različitim vaskularnim područjima. Potječu iz srca ili arterija.

Među srčane uzroke spadaju: fibrilacija atrija, infarkt miokarda, bolesti valvularnog aparata-uključivši i ugrađene mehaničke valvule, endokaditis, muralni ugrušci, atrijski septalni defekti.

Uzroci arterijskog porijekla su: aterotrombotički i masni ugrušci iz luka aorte ili arterija vrata (npr. karotidne i vertebralne arterije).

1.3.2. Trombotički infarkti

Nastaju kao posljedica začepjenja na mjestu aterosklerotičnog oštećenja karotidnih, vertebralnih ili moždanih arterija kod bolesnika s rasprostranjenom aterosklerozom. Kod ostalih, poglavito mlađih bolesnika, treba isključiti ostale mogućnosti nastanka, kao npr.: stanja hiperkoagulabilnosti, bolest srpastih stanica, disekciju arterija glave i vrata, fibromuskularnu displaziju i vazokonstrikciju posljedičnu zlouporabi opojnih sredstava.

1.3.3 Lakunarni infarkti

Posljedični su začepljenju penetrantnih ogranaka srednje moždane, vertebralne, bazilarne arterije, odn. penetrantnih ogranaka Willisijevog kruga (15) i uzrokuju oko 20% moždanih infarkta. Najčešće su vezani uz postojanje arterijske hipertenzije, ali mogu ih uzrokovati i mikroateromi, fibrinoidna nekroza posljedična hipertenziji ili vaskulitisu, hijalina ateroskleroza ili amiloidna angiopatija.

1.3.4 Infarkti razvođa (engl. „watershed“)

Poznati i kao infarkti graničnih slivnih područja, nastaju zbog hipoperfuzije najudaljenijih opskrbnih arterijskih područja i mogu uzrokovati obostrane ispade. (16) Često nastaju u stanjima produžene hipotenzije, te perioperativno zbog hipoperfuzije.

Za 15-20% kliničkih slučajeva infarkta mozga nije moguće utvrditi točan mehanizam nastanka, unatoč detaljnoj kliničkoj obradi, pa takve infarkte obično nazivamo kriptogenima. Svakako i takvi infarkti imaju svoj mehanizam nastanka, najčešće on leži u kardijalnom ili aortnom izvoru ugruška koji se ne detektira, ili u neprepoznatoj disekciji arterija vrata ili glave u mlađih bolesnika, te ovdje ne bismo takve infarkte izdvajali kao zasebnu grupu.

1.4. Čimbenici rizika

Razlikujemo čimbenike rizika na koje možemo i one na koje ne možemo utjecati.

Identifikacija čimbenika rizika za svakog bolesnika ponaosob od izuzetnog je značaja kako za razumijevanje nastanka infarkta mozga, tako i za izbor najprikladnijeg načina liječenja i planiranja sekundarne prevencije.

Čimbenici rizika koji se nepromjenjivi su: dob, spol, rasa, etnička pripadnost, nasljeđe.(17)

Ipak, na značajniji broj čimbenika rizika možemo utjecati, a to su: arterijska hipertenzija-kao najznačajniji uzrok, šećerna bolest, srčane bolesti (fibrilacija atrijska, mitralna stenoza, bolesti zalistaka, strukturalni poremećaji), hiperlipidemija, stenoza karotidnih arterija,

hiperhomocistinemija, stil života (prekomjerno uživanje alkohola, duhana, pretilost, fizička neaktivnost), te oralni kontraceptivi.

1.4.1 Arterijska hipertenzija

Pogađa oko 30% svjetske populacije, a prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije hipertenzija je u Hrvatskoj vodeći čimbenik rizika za ukupnu smrtnost, s udjelom oko 26,4% (17).

Povišeni krvni tlak (>120/80 mm Hg) naj snažniji je neovisni čimbenik rizika vaskularnog, te ukupnog mortaliteta, a njegovo snižavanje smanjuje rizik nastanka infarkta mozga. Kod osoba starosne dobi između 40 i 69 godina svako povišenje sistoličkog tlaka za 20 mm Hg ili dijastoličkog za 10 mm Hg povezano je s dvostrukim porastom smrtnog ishoda infarkta mozga. (18,19)

Uz jasno definirano ulogu hipertenzije u nastanku infarkta mozga, postoje indicije da je arterijska hipertenzija i prognostički značajna za ishod liječenja. Akutni porast tlaka prisutan je u do 80% bolesnika unutar prva 24 sata od nastanka infarkta mozga, pogađa jednako i ranije normotenzivne i hipertenzivne bolesnike, a povezan je s lošijim ishodom. (20,21).

1.4.2 Srčane bolesti

Fibrilacija atrijska (FA) važan je čimbenik rizika za nastanak infarkta mozga, te ujedno predstavlja i najvažniji nalaz prilikom kardiološke obrade bolesnika. (22) Uvođenje antikoagulantnog liječenja (npr. warfarin, uz INR 2-3) osigurava 40% smanjenje rizika opetovanog infarkta mozga u poredbi s antiagregacijskim liječenjem. Smatra se, također da peroralni antikoagulansi utječu na bolji ishod liječenja ukoliko infarkt mozga nastaje u bolesnika s atrijskom fibrilacijom. (23) Posljednjih se godina kao mogući uzrok FA sve češće spominje upala i oksidativni stres uz usmjeravanje terapijskog pristupa ka lijekovima s antioksidativnim i protuupalnim svojstvima (24).

Ehokardiografijom smo u mogućnosti dokazati neke potencijalne uzroke infarkta mozga kao npr.: kardiogene izvore ugrušaka, moguće bolesti aorte, zalistaka, defekte atrijskih pregrada.

Transezofagealna ehokardiografija (TEE) smatra se osjetljivijom od transtorakalne (TTE) bez obzira na dob bolesnika (25), poglavito za prikaz luka aorte, lijevog atrija i atrijskog septuma

1.4.3 Šećerna bolest

Temeljem usporedbe epidemioloških podataka, šećerna bolesti tipa 2 smatra se neovisnim čimbenikom rizika za nastanak infarkta mozga (26), iako dokaza o direktnoj povezanosti kontrole glikemije s smanjenjem stope nastanka moždanog infarkta nema. (27) Unatoč spomenutog, kod dijabetičara je od velikog značaja snižavanje krvnog tlaka ispod 130/80 mm Hg (28), a koje onda sutječe na smanjenje broja neželjenih mikro i makro-vaskularnih događaja.

Uvođenje statina u liječenje bolesnika s dijabetesom smanjuje rizik nastanka infarkta mozga. (29)

1.4.4 Hiperlipidemija

Regulacijom masnoće u krvi, incidencija infarkta mozga smanjena je s 3,4% na 2,7% i to smanjujući udio nefatalnih infarkcija s 2,7% na 2,1%. (30) Podaci o prevenciji nastanka infarkta mozga statinima, ukoliko je vrijednost serumskih lipoproteina niske gustoće (LDL) ispod 3,9 mmol/L, nisu dostupni. (31)

1.4.5 Stenoza karotidnih arterija

Bolesnici s visokim rizikom za nastanak infarkta mozga (muškarci s stenozom iznad 80% i očekivanim trajanjem života više od 5 godina) mogu imati koristi od liječenja ukoliko se odluče za operativno liječenje u ustanovi u kojoj je stopa perioperativnih komplikacija ispod 3%. (32) Studije pokazuju da iako operativno liječenje asimptomatskih stenoza karotidnih arterija reducira pojavu istostranih IM (RR 0,47-0,54), apsolutna korist je mala (oko 1% godišnje). (32), dok je nastanak IM ili smrtni ishod kao komplikacija operacije 3%.

1.4.6. Pušenje

Navika prepoznata kao neovisan čimbenik rizika u oba spola, a koja udvostručuje rizik nastanka infarkta mozga (33). Osobe koje prestanu pušiti smanjuju isti rizik za 50%. (34)

1.4.7. Uživanje alkohola

Unos više od 60 grama alkohola dnevno povisuje rizik od nastanka infarkta mozga (RR 1,69; 95%), dok konzumacija manje od 12 grama alkohola dnevno smanjuje isti rizik (RR 0,80; 95%). (35) Najniži rizik razvoja infarkta mozga u odnosu na ostali alkohol ima uživanje crnog vina. (36).

Glavni posrednik između uživanja alkohola i nastanka infarkta mozga jest porast krvnog tlaka. (37)

1.4.8. Fizička aktivnost i pretilost

Indeks tjelesne mase (BMI od engl. *body mass index*) ≥ 25 nosi povećani rizik nastanka infarkta mozga kod oba spola, a posredovan je istovremeno prisutnom arterijskom hipertenzijom i dijabetesom. (38) Unatoč činjenice da gubitak tjelesne težine dovodi i do smanjenja krvnog tlaka (39), samostalno ne smanjuje rizik nastanka infarkta mozga (40). Fizički aktivne osobe imaju, prema rezultatima meta-analiza, niži rizik oboljevanja od infarkta mozga u odnosu na neaktivne osobe (RR 0,73; 95%) (41), poradi pozitivnog učinka aktivnosti na tjelesnu težinu, krvni tlak, serumski kolesterol i glikemiju.

Umjerena fizička aktivnost (2-5 sata tjedno) je neovisno povezana s smanjenjem težine infarkta kod prijama i boljim kratkoročnim ishodom liječenja. (42)

1.4.9. Hiperhomocisteinemija

Visoka razina homocisteina povezana je s povećanim rizikom IM (OR 1,19; 95%) (41), a nadoknadom folne kiseline prehranom moguće je smanjiti rizik nastanka IM (RR 0,82; 95%) (44).

1.4.10. Hormonska nadomjesna terapija

Rezultati provedenih studija nisu jedinstveni smislu povezanosti nastanka infarkta mozga s uzimanjem hormonske terapije, tako da je povezanost utvrđena naknadnim analizama i to kod žena koje uzimaju hormonalnu terapiju duže od pet godina (RR 1.32; 95% CI 1.12-1.56). (45)

1.5. Urična kiselina

Urična kiselina je slaba organska kiselina, a u tijelu se nalazi se uglavnom u obliku natrijevog urata kod fizioloških pH vrijednosti. Dugo je smatrana za metabolički inertan produkt razgradnje purina koji nastaje razgradnjom nukleinskih kiselina uz pomoć enzima ksantin oksidaze. Kod čovjeka i viših primata urična kiselina je krajnji oksidativni produkt katabolizma purina. Zahvaljujući evolucijskim mutacijama u ranih hominida, koji su rezultirali neutralizacijom urikaze, razina urata u čovjeka je približno deseterostruko viša od ostalih sisavaca kod kojih ga jetreni enzim urikaza razgrađuje u allantoin. (46, 47) Sumnja se da bi povećana razina serumskih urata mogla predstavljati selektivnu prednost u evolucijskom slijedu poradi njenih antioksidativnih učinaka. (48) Urična kiselina nalazi se u obliku natrijevog urata u vanstaničnom prostoru, odstranjuje se iz plazme putem bubrega, (49) a razina urične kiseline u serumu određena je kombinacijom metabolizma purina i bubrežne funkcije.

Posljednjih desetak godina mnogo se napora ulaže u bolje razumijevanje odnosa između serumске urične kiseline i kardio-, te cerebrovaskularnih bolesti. Rezultati nekih studija ukazuju na značajnu povezanost serumске urične kiseline s nastankom srčanog i moždanog infarkta, dok ostale, utemeljene na njegovom snažnom antioksidativnom svojstvu, izvješćuju o njegovom neuroprotektivnom djelovanju.

Kontroverza o štetnosti, ili pak neuroprotektivnosti urične kiseline još uvijek nije razrješena.

1.5.1 Urična kiselina kao čimbenik rizika

Povezanost urične kiseline i kardiovaskularnih bolesti na meti je istraživanja od 60-tih godina dvadesetog stoljeća. (50) Od tada, pa do današnjih dana postoji velik broj epidemioloških studija o mogućoj povezanosti razine serumskih urata s hipertenzijom, metaboličkim sindromom, koronarnom bolesti (51), cerebrovaskularnim bolestima (51,52), vaskularnom demencijom i bubrežnim bolestima. Proteklog desetljeća provodio se niz kliničkih studija s ciljem definiranja odnosa između urične kiseline i infarkta mozga, no nažalost, rezultati nisu sukladni, te utvrđenog odgovora na pitanje je li njihov međuođnos slučajan ili uvjetovan i dalje nema.

Neka istraživanja izvješćuju o povezanosti urata s kardiovaskularnim rizikom koja nije prisutna samo kod izražene hiperuricemije-definirane za vrijednosti iznad 360 $\mu\text{mol/L}$ za žene i 420 $\mu\text{mol/L}$ za muškarce, već i za vrijednosti serumske koncentracije koja se smatra fiziološkom (310-330 $\mu\text{mol/L}$) (53) Teškoća određivanja urata kao samostalnog čimbenika rizika proistječe iz činjenice da su njegove povišene koncentracije obično pridružene ostalim, već definiranim rizičnim čimbenicima. (54) Porast incidencije kardio i cerebrovaskularnih bolesti prati se s migracijom stanovništva iz sela u gradove, što također korelira s povišenim koncentracijama serumskog urata. Slično, izrazit porast hipertenzije, pretilosti, šećerne bolesti i bubrežnih bolesti u zapadnom svijetu unatrag 100 godina, prati i porast urične kiseline u serumu. Prosječna koncentracija urične kiseline koja je 1920.g. bila 210 $\mu\text{mol/L}$, narasla je na 360-390 $\mu\text{mol/L}$ 1970. godine, a kod žena je niža za 30-60 $\mu\text{mol/L}$, vjerojatno zahvaljujući urikozuričnom učinku estrogena (55) Moguća objašnjenja za sekularni porast razine urične kiseline objedinjuje način života i promjenu stila prehrane uvjetovane rastućim standardom, produljenim očekivanim trajanjem života, povećanom upotrebom antihipertenzivnih lijekova, kao i porastom starosne dobi opće populacije. (56)

Brojne studije potvrđuju postojanje povećanog rizika nastanka hipertenzije unutar 5 godina od postojanja hiperuricemije, neovisno o drugim čimbenicima rizika, a rezultati su kontinuirani, konzistentni i ujednačeni po snazi.

Hiperuricemija je češća kod esencijalne hipertenzije, nego kod sekundarne, poglavito u adolescenata, što govori u prilog činjenice da ona nije posljedica prethodno nastale

hipertenzije. (57) U rezultatima studije provedene prije par godina, u koju je bilo uključeno 30 adolescenata s hiperuricemijom i novootkrivenom hipertenzijom, liječenje alopurinolom utjecalo je na značajno smanjenje krvnog tlaka u poredbi na rezultate dobivene s placebom.

(58) Iako patološka uloga urične kiseline u razvoju hipertenzije nije potpuno rasvijetljena, postojeći podaci upućuju na povezanost s endotelijalnom disfunkcijom, lokalnim nastankom oksidansa, povišenim razinama cirkulirajućih upalnih medijatora (npr. interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis faktor- α), te proliferacijom glatkih mišića krvnih žila. (59, 60) Međudjelovanje vitamina D i urične kiseline također se intenzivno proučava. Među dijelom istraživača postoji sumnja se da je mogući mehanizam učinka urata na krvne žile putem inhibicije sinteze vitamina D, a koji se može spriječiti uvođenjem alopurinola. (61)

2003. objavljeni su rezultati praćenja 2498 bolesnika s akutnim infarktom mozga o neovisnom utjecaju serumskog urata kod prijama na lošiji ishod liječenja u 90-to dnevnom razdoblju, kao i o većoj stopi recidiva infarkta mozga. (62) Povišene koncentracije urata nađene su kod dijabetičara koji su razvili infarkt mozga, dok su ostali, s nižim vrijednostima urata, imali prolazne ishemičke atake. Objavljena je značajna i nezavisna povezanost povišenih serumskih urata s porastom rizika za nove vaskularne incidente kod dijabetičara s ranije preboljelim infarktom mozga. (63)

Zanimljivi su rezultati iz 2010. godine dobiveni na populaciji od 1577 bolesnika, a koji ukazuju na povezanost povišene razine serumskih urata s tzv. tihim infarktom mozga, pod čime podrazumijevamo slučajan nalaz infarkta na CT ili MR-u, a bez neurološkog ispada ili s diskretnim fizičkim ili kognitivnim oštećenjem. Autori smatraju da bi razina serumskog urata mogla poslužiti kao dobar marker za probir bolesnika s tihim moždanim infarktom ili onih s povećanim rizikom za opsežniji infarkt u budućnosti. (64)

Premda eksperimentalne studije navode korist od snižavanja razine urične kiseline, oporavak endotelijalne funkcije zapažen je samo kod bolesnika s hiperuricemijom u kombinaciji s hipertenzijom ili dijabetesom kojima su razine serumskih urata bile snižavane alopurinolom. Moguće objašnjenje leži u činjenici da su inhibitori ksantin oksidaze učinkovitiji od ostalih tvari u snižavanju unutarstaničnih vrijednosti urata i posljedično više utječu na intracelularnu regulaciju endotelijalne aktivnosti krvnih žila. (65)

Više velikih studija utvrdilo je povezanost između povišene razine serumske urične kiseline i rizika kardiovaskularne bolesti u općoj populaciji. Rezultati nekih govore da je urična kiselina prediktor nastanka kardiovaskularnih oboljenja, dok ostale nisu utvrdile važnost urične kiseline kao značajnog i neovisnog čimbenika rizika. (59)

Infarkt mozga je najučestalija klinička manifestacija cerebrovaskularnih oboljenja, a ispitivanje njegova međuodnosa s uričnom kiselinom daje proturječne rezultate. (51, 53, 66, 67, 68)

Zanimljivi su rezultati tzv. Rotterdamske prospektivne studije u koju je uključeno 4385 ispitanika starijih od 55 godina, a koji do uključanja u studiju nisu preboljeli niti infarkt mozga niti infarkt miokarda. Tijekom 8,4 godina praćenja bolesnika utvrđena je snažna povezanost između razine serumske urične kiseline i rizika oboljenja od infarkta mozga. Povezanost je bila neznatno manje izražena nakon eliminacije ostalih čimbenika rizika, a jače je bila izražena u ispitanika koji nisu imali arterijsku hipertenziju, nego kod ostalih. (51)

U velikoj studiji ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) uključeno je čak 13,413 ispitanika koji nisu do uključanja u studiju preboljeli infarkt mozga ili miokarda, a praćeni su tijekom 12,6 godina. Činjenica je da istraživači nisu utvrdili da više razine urične kiseline samostalno dovode do nastanka infarkta mozga, ali izvješćuju o neovisnoj prediktivnoj vrijednosti urične kiseline kod uključanja u studiju i incidencije infarkta mozga, isključujući ispitanike koji su uzimali diuretike, jer njihova primjena utječe na vrijednosti urata. (66)

Podrazumijevajući da gotovo svi koji uzimaju diuretike imaju i hipertenziju, ovi rezultati su sukladni s onima Rotterdamske studije, gdje je povezanost razine urične kiseline i infarkta mozga naglašenija kod normotenzivnih ispitanika. (51)

U populaciji starijih ispitanika utvrđeno je da povišena razina urične kiseline neovisno o ostalim čimbenicima rizika utječe na smrtni ishod nakon infarkta mozga, (69) a objavljeni su i rezultati studija koji govore o povezanosti čak i blago povišenih razina serumskog urata s većim volumenom infarkta mozga kod starijih od 65 godina. (70)

Želeći utvrditi je li viša razina serumske urične kiseline čimbenik rizika za razvoj cerebrovaskularne bolesti u osoba s inače niskim rizikom, provedena je studija na gotovo pola milijuna ispitanika (484 568 osoba) prosječne dobi $41,4 \pm 14,0$ godina, koji su praćeni tijekom 8,5 godina. Iz dobivenih rezultata autori zaključuju da je povišena razina serumskog urata manji, ali značajan čimbenik rizika kako za oboljenje, tako i za smrt od cerebrovaskularnog oboljenja, ponašajući se više kao mogući marker, ali ne i neovisan čimbenik rizika. (71)

U grupama visoko rizičnih bolesnika urična kiselina ima prediktivnu ulogu. Tako je diabetes mellitus poznat kao važan čimbenik rizika za nastanak cerebrovaskularne bolesti, a prospektivna studija na 1017 inzulín-neovisnih dijabetičara pokazala je jaku, neovisnu o ostalim čimbenicima rizika, povezanost s hiperuricemijom i nastankom infarkta mozga tijekom 7-godišnjeg praćenja. (53)

2009. godine objavljeni su rezultati vrlo opsežne meta-analize koja je uključivala 16 studija s ukupno 238 449 ispitanika. Utvrđeno je da je hiperuricemija povezana s značajno većim rizikom kako nastupa infarkta mozga, tako i smrtnog ishoda. I nakon analize kojom su se isključili ostali poznati čimbenici rizika kao dob, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, rezultat je ostao isti. (54) Lista rezultata studija koji govore u prilog povezanosti hiperuricemije i rizika oboljenja od cerebrovaskularnih bolesti mogla bi se još dugo nastaviti. S druge pak strane, postoji približno jednako velik broj rezultata studija koje negira bilo kakav utjecaj urične kiseline na nastanak cerebrovaskularnih oboljenja. Tako i rezultati Syst-Eur Trial kojom su uključeni bolesnici starije dobi s izoliranom arterijskom hipertenzijom ne nalaze povezanost nakon isključenja ostalih čimbenika rizika. (70) Niti objavljeni rezultati studije The Systolic Hypertension in the Elderly Program ne nalaze povezanost urične kiseline s infarktom mozga u starijih osoba. (72) Studija koja je uključila 9125 sredovječna muškarca bez znakova cerebrovaskularne bolesti kod uključanja u studiju i pratila ih tijekom 23 godine, tkđ. nije potvrdila rezultate povezanosti hiperuricemije i infarkta mozga. (73) Koji je razlog razilaženja rezultata među studijama? Neke od studija koje nalaze povezanost urične kiseline i učestalost nastanka cerebrovaskularne bolesti, iako ne sve, uključuju rizične bolesnike s npr. dijabetesom, starije dobi, ili starije s poznatom, izoliranom hipertenzijom kao čimbenikom rizika. Studije koje ne potvrđuju postojanje takve povezanosti uključuju mahom niskorizične bolesnike. Nisu nevažna niti ograničenja koja uključuju dizajn studije i populaciju (razni narodi imaju različiti rizik oboljenja od CVB). (63) Nadalje, statistička obrada podataka, odnosno vrste multivarijantnih analiza upotrijebljenih za razlikovanje ovisnih od neovisnih čimbenika rizika silno se razlikuju među studijama. Nedovoljna kontrola ili odmjeravanje poznatih čimbenika rizika za razvoj cerebrovaskularnih bolesti često je citiran kao razlog inkonzistentnih rezultata studija (65, 74) Kao argument protiv kauzalne uloge urične kiseline jest da oboje, kako promjene koje nastaju u bubregu kao posljedica hipertenzije, tako i lijekovi za kontrolu hipertenzije, dovode do hiperuricemije. S takve točke gledišta hiperuricemija je posljedica hipertenzije i oštećenja tkiva koja ona uzrokuje, a vode u kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna oboljenja i cerebrovaskularne bolesti. (75) Uz sve navedeno, važno je naglasiti da niti jedno profesionalno udruženje ne navodi povišenu razinu serumske urične kiseline kao čimbenik rizika za nastanak cerebrovaskularne bolesti, a ne postoje niti preporuke za snižavanje asimptomatske hiperuricemije.

1.5.2 Neuroprotektivno djelovanje urične kiseline

Urična kiselina izuzetno je snažan endogeni antioksidans, koji čini 2/3 ukupnog kapaciteta neutralizacije slobodnih radikala plazme. Oksidativni stres, uz oslobađanje slobodnih radikala važan je mehanizam oštećenja mozga kod infarkta, a prati ga porast razine urične kiseline. (63) Antioksidativna svojstva urične kiseline podjednako su snažna kao i ona askorbinske kiseline (76, 77) Mnogi su pozitivni učinci urične kiseline istraživani i objavljeni, među ostalima to su: spriječavanje nitrozacije bjelančevina posredovanih peroksinitritom (78), spriječavanje peroksidacije masti i lipida (79), te protekcija LDL kolesterola od oksidacije posredovane ionima bakra (Cu^{2+}) (80) Navedeni antioksidativni učinci predstavljaju temelj protektivnog učinka urične kiseline kod kardiovaskularnih bolesti, akutnog moždanog udara, starenja, te malignih oboljenja. (76)

Studije in vitro, te one na staničnim linijama ukazale su na moguću pro-oksidativnu ulogu urične kiseline, koja ovisi i o kemijskom mikrokolišu. Tako na primjer, iako urična kiselina može zaštititi LDL čestice od oksidacije posredovane Cu^{2+} , ona ujedno pojačava oksidaciju već ranije oksidiranih LDL čestica koje se nalaze unutar produkata peroksidacije masti (80,81), a čini se da je takva moguća dvostruka uloga urične kiseline zavisna o prisutnosti oblika iona metala. Ukoliko se dogodi da urična kiselina bude oksidirana putem peroksinitrita, radikali urata mogu pogodovati pro-oksidativnom djelovanju, (82), no u plazmi se odmah inaktiviraju putem reakcije s askorbinskom kiselinom, također jakim antioksidansom. (83) Tako npr. pad koncentracije askorbinske kiseline (vitamina C), dokazan kod infarkta mozga, može pogodovati pro-oksidativnim učincima urične kiseline. Sukladna ovoj tezi je eksperimentalna opservacija da kod akutnog infarkta mozga, oni s visokom koncentracijom urične kiseline i niskom koncentracijom askorbinske kiseline imaju najlošiju prognozu. (63) Ispitivanja na životinjskom modelu, gdje se prije eksperimentalno provedene ishemije aplicirala urična kiselina, pokazala su značajnu redukciju volumena infarkta i boljeg 24-satnog ishoda. (84) Potaknut navedenim, Chamorro je sa suradnicima objavio rezultate praćenja 881 bolesnika s infarktoma mozga i našao da su vrijednosti serumskih urata obrnuto proporcionalne neurološkom deficitu kao i volumenu mozga zahvaćenog infarktoma, a mjenog CT ili MR-om. (85) Nadalje, razine serumske urične kiseline pozitivno su utjecale na bolji ishod liječenja, neovisno o ostalim čimbenicima koji uključuju dob, upotrebu diuretika, bubrežnu funkciju ili prisutnost značajnijih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. Temeljem navedenog pomislilo se da se dodavanjem urične kiseline može unaprijediti

liječenje, te smanjiti troškovi liječenja oboljelih od infarkta mozga, pa su se u tom smjeru osmišljavale buduće studije. Objavljeni su rezultati pilot studije u kojoj je sustavna trombolitička terapija kombinirana s apliciranjem urične kiseline u liječenju akutnog infarkta mozga, a tako tretirani bolesnici nisu imali ozbiljnijih neželjenih komplikacija (86). Postavlja se pitanje da li endogeni urati utječu na trombolizu kod oboljelih od infarkta mozga, a na to pitanje odgovaraju autori studije provedene na 317 bolesnika. Autori studije izvješćuju o značajno višim vrijednostima serumskog urata kod bolesnika s dobrim ishodom liječenja (ocjenjenim modificiranom Rankinovu skalom; mRS), te o inverznoj korelaciji volumena mozga zahvaćenog infarktom s koncentracijom urata, bez obzira na dob, spol i bazični NIHSS zbroj. Značajno niže vrijednosti serumskog urata izmjerene su kod bolesnika s malignim infarktom srednje moždane arterije i parenhimskim krvarenjima nakon provedenog trombolitičkog liječenja. (87)

Činjenica jest, da je veći broj studija bliže dokazu o negativnom utjecaju hiperuricemije kako za nastanak, tako i za ishod infarkta mozga. Moguće objašnjenje za takav ishod je nestabilnost urične kiseline kao antioksidanta, koja može djelovati i kao promotor razvoja oksidansa u određenim patološkim uvjetima, pogotovo ukoliko je koncentracija nekih drugih antioksidanata niska. (63)

U uvjetima krajnjeg oksidativnog stresa, ravnoteža između pro- i antioksidativnih svojstava urične kiseline može se kretati u smjeru protekcije tkiva. Djelomično je ta tvrdnja točna, jer urati uništavaju oksidante kao što su peroksinitrit-čija je razina uobičajeno niska, osim u patogenim procesima kao što je ishemija. Iako paradoksalno, čini se da niska razina ponekad patogenog, oksidativnog stresa može biti cijena plaćena za zaštitnu prisutnost urata u kritičnim trenucima, kakav je infarkt mozga. (88)

1.6. Tromboza

Tromboza predstavlja važan sastavni dio hemostaze čija je uloga zaustavljanje krvarenja uzrokovanog oštećenjem krvnih žila. U fiziološkim uvjetima njezino je djelovanje uravnoteženo unutarnjim antitrombotičnim aktivnostima i fibrinolizom, te se nastali ugrušak ograničava na mjestu nastanka, kako ne bi začepio protok krvi u udaljena područja.

U patološkim uvjetima ugrušak može biti otplavljen optokom krvi u udaljena područja, te začepiti žilu, zalistak i ostale strukture neophodne za normalno hemodinamsko djelovanje. Najvažniji klinički sindromi koje uzrokuje jesu: akutni infarkt mozga, akutni infarkt

miokarda, duboka venska tromboza, plućna embolija, akutna periferna arterijska okluzija. (89)

1.6.1 Patofiziološki mehanizam tromboze

Tromboza, kao i hemostaza ovisi o koagulacijskoj kaskadi, integritetu stijenka žila i osobinama trombocita. Niz staničnih čimbenika odgovorno je za stvaranje ugruška. Pojavom oštećenja krvne žile nastupa brzi lokalni odgovor. Trombociti putuju prema oštećenom području gdje luče stanične faktore i medijatore koji pospješuju stvaranje ugruška. (89)

Ugrušak se sastoji od tri glavna sastojka: trombocita, trombina i fibrina. Svaki od njih potencijalna je terapijska meta. Tijekom oblikovanja ugruška, cirkulirajući se protrombin, pomoću trombocita aktivira u trombin, trombin pretvara fibrinogen u aktivni fibrin od kojega se stvara fibrinska mrežica. Tijekom navedenih zbivanja trombociti se sljubljuju i grupiraju. Aspirin, glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitori i klopidogrel djeluju inhibitorno na aktiviranje trombocita, te njihovo nakupljanje. (89)

Plazminogen se nakuplja unutar fibrinske mrežice, te biva pretvoren pomoću trombolitičkih lijekova u plazmin, što predstavlja važan stadij trombolize. Poznato je da se tromboliza najuspješnije odvija u svježe stvorenim ugrušcima, dok je kod starijih ugruška fibrin opsežno polimeriziran, te ih čini otpornima na trombolizu-odotle potječe ograničenje vremenskog prozora kod sustavnog liječenja trombolizom. (89)

Patološka tromboza može se javiti u bilo kojoj žili u tijelu, a na njenu pojavu može utjecati više stanja: ateroskleroza (ruptura plaka), promjena tijeka krvi, metaboličke promjene (dijabetes, hiperlipidemija), hiperkoagulabilnost, pušenje, trauma, opekotine. (89)

1.6.2 Trombolitički preparati

Njihov učinak temelji se na pretvorbi plazminogena u prirodnu fibrinolitičku tvar-plazmin, a plazmin otapa ugrušak cijepajući fibrin i fibrinogen. (89)

Povijest trombolitičke terapije seže u 1933. godinu, kada je otkriveno da filtrati staničnih linija bakterije beta-hemolitički streptokok mogu otopiti fibrinski ugrušak. (90) Streptokinaza se

počela promjenivati za liječenje fibroznih pleuralnih eksudata, hemotoraksa i tuberkuloznog meningitisa, (91) a 1958. prvi je put upotrijebljena za liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda, s čim započinje era novog terapijskog pristupa, te je 1986. registrirana za tu indikaciju.

Fibrinolitički potencijal humanog urina prvi je put opisan 1947. godine, a aktivna tvar nazvana je urokinaza. (90) Za razliku od streptokinaze, nije antigenična i direktno aktivira plazminogen u plazmin, Njezina sposobnost kataliziranja pretvorbe plazminogena u plazmin ovisna je o priutnosti lokalnog fibrinskog ugruška.

Tkivni aktivator plazminogena (t-PA) je prirodan fibrinolitički spoj, prisutan u stanicama endotela i dio je ravnoteže između stvaranja i otapanja ugruška. Visoko je fibrinski specifičan, te nakon što se veže na površinu fibrina započinju promjene koje pospješuju pretvorbu plazminogena u plazmin i otapanje ugruška. (90)

Fibrinolitici su podijeljni u dvije grupe: fibrin specifične tvari kao npr.: alteplaza, reteplaza i tenekteplaza čija je pretvorba plazminogena ograničena u odsutnosti fibrina. Drugu grupu čine fibrin nespecifične tvari kao npr. streptokinaza. Streptokinaza se upotrebljava kod akutnog infarkta miokarda, akutne masivne plućne embolije, duboke venske tromboze i arterijske tromboze u zemljama s nižim standardom poradi njene pristupačnije cijene. (89)

Fibrinolitici se mogu primjenjivati sustavno ili lokalno, na mjesto ugruška. Sustavna uporaba uvriježena je za liječenje akutnog infarkta srca i mozga, te u većini slučajeva akutne masivne plućne embolije, dok se za ugruške u perifernim arterijama i dubokim venama nogu najčešće rabi direktan pristup kateterom. (92)

Alteplaza je trenutno jedini litički preparat registriran u svijetu i u Hrvatskoj za liječenje akutnog infarkta mozga. Novi lijekovi se i dalje istražuju, a odabir optimalnog neophodno treba biti utemeljen na rezultatima kliničkih ispitivanja i vlastitog kliničkog iskustva.

Danas su poznati trombolitički lijekovi: alteplaza (t-PA), reteplaza (r-PA), tenekteplaza (TNKase), urokinaza, prourokinaza i streptokinaza

1.6.3 Trombolitičko liječenje infarkta mozga

1.6.3.1. Alteplaza (t-PA)

Prvi rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena istovjetan je prirodnom aktivatoru tkivnog plazminogena. *In vivo* ga luče stanice endotela krvnih žila i predstavlja fiziološku trombolitičku tvar odgovornu za glavninu ograničenja rasta ugruška u tijelu.

Vrijeme poluživota alteplaze u plazmi je 4-6 minuta i teoretski bi trebala biti učinkovita samo na površini fibrinskog ugruška, no u praksi je moguća i sustavna liza s manjim djelićima raspadnih produkata fibrina i rizikom pojave sustavnog krvarenja.

Primjena alteplaze treba biti u što kraćem vremenu od nastanka infarkta mozga, ona se ne ponaša antigeno i gotovo nikad ne izaziva alergijsku reakciju.(93)

Prva registracija rt-PA seže u 1996. kada je odobrena u SAD-u, a nakon objavljenih rezultata NINDS studije 1995.g., slijedi Kanada 1999.g., a registracija u Europskoj uniji uslijedila je 2002. g. Sistemska se tromboliza tako provodi uspješno u svijetu 15-tak godina, a u hrvatskim bolnicama unatrag 7 godina i postala je dijelom rutinske neurološke prakse, uz strogo pridržavanje propisanih smjernica (31, 94)

Rezultati NINDS studija 1 i 2 objavljeni su 1995., a cilj je bio ispitati mogući pozitivni učinak alteplaze unutar tri sata od nastanka infarkta mozga. (95) U tu randomiziranu, dvostruko slijepu studiju uključeno je 624 bolesnika, a rezultati su ukazivali da znatno veće izgleda za funkcionalnom neovisnošću, s minimalnim ili bez invaliditeta unutar 3 mjeseca od liječenja, imaju bolesnici liječeni rt-PA-om. Udio bolesnika bez ili s minimalnim invaliditetom, porastao je s 38% na placebo, na 50% liječenih alteplazom. Moždano krvarenje uzrokovano rt-PA uzrokovalo je značajno pogoršanje konačnog ishoda liječenja kod 1% bolesnika.

Ukupno, na svakih 100 liječenih bolesnika unutar 3 sata od nastanka infarkta, 32 je imalo bolji ishod, a 3 lošiji. (1) Slijedile su reanalize neovisnih studija (ECASS 1, ECASS II, ATLANTIS A i B) koje su potvrdile rezultate ranije navedenih studija (96), a temeljem svih njih US Food and Drug Administration (FDA) odobrilo je i registriralo rt-PA za liječenje akutnog infarkta mozga 1996.g.

Daljnijim potvrdama korisnog učinka novog lijeka pridonijele su studije u više od 650 centara diljem 25 zemalja, uz naglasak da je rt-PA jednako učinkovit kako u kliničkim studijama, tako i u kliničkoj praksi uz strogo pridržavanje kriterija odabira bolesnika. (97)

1.6.3.2. Ostali trombolitički preparati

Kliničke studije sa streptokinazom kod akutnog infarkta mozga zaustavljene su poradi visoke stope krvarenja i ne upotrebljava se u Hrvatskoj. (98)

Tenekteplaza obećava učinkovitosti s manje neželjenih krvarenja i dostupni su rezultati pilot-studija. (99)

Dezmoteplaza, također fibrin specifičan aktivator plazminogena, dobiven je genetskim inženjeringom iz sline šišmiša vampira. Ranije studije govore u prilog njegove učinkovitosti unutar 3-9 sati od nastanka infarkta mozga, koristeći MR razliku difuzije/perfuzije za identifikaciju prikladnih bolesnika. (100), dok to rezultati faze III (DIAS-2) nisu potvrdili. (101)

1.6.4 Vremenski prozor

„Vrijeme je mozak“ (engl. *Time is brain*) upozorava da gubitak vremena predstavlja i gubitak moždanih stanica u akutnom infarktu. S gubitkom reperfuzije kod infarkta srednje moždane arterije, svake minute 2 milijuna neurona je izgubljeno. Objavljeni rezultati studija provedenih na 3670 bolesnika upućuju na činjenicu da što se ranije započne liječenje rt-PA, veći je učinak liječenja. Na svakih 10 minuta odgađanja početka liječenja 1 bolesnik od 100 ima manje koristi. (102)

Vođeni željom da se liječenje omogući i bolesnicima koji ne stignu unutar tri sata od nastanka, European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III) studijom prikupljeni su podaci o liječenima unutar 3-4,5 sata od nastanka simptoma. U studiju je bio uključen 821 bolesnik, udio onih bez ili s minimalnim invaliditetom bio je 52% liječenih rt-PA-om u odnosu na 45% onih na placebo, značajna hemoragija bila je prisutna kod 2,4% liječenih rt-PA-om u odnosu na 0,2% na placebo, bez porasta mortaliteta. Konačno, na svakih 100 bolesnika liječenih rt-PA unutar 3-4,5 sata 16 je imalo bolji ishod, a 3 lošiji. Kriteriji uključivanja i isključivanja bolesnika u ECASS III identični su NINDS studiji, osim dopunskog isključenja bolesnika čiji je NIHSS zbroj iznad 25, onih na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji (bez obzira na INR), bolesnika s šećernom bolesti i preboljelim ranijim infarkt mozga, te starijih od 80 godina. (103)

Navedeni rezultati potaknuli su i druge centre širom svijeta na primjenu rt-PA u 3-4,5 satnom vremenskom prozoru, a rezultati upućuju da, uz striktno pridržavanje kriterija probira bolesnika, nema razloga za odustajanje. (103)

Prva tromboliza pri Klinici za neurologiju KBC Zagreb učinjena je u prosincu 2005.g., a unutar početnog 12-mjesečnog razdoblja primjene rt-PA tretiran je 21 bolesnik. U slijedećem 12-mjesečnom razdoblju tretiran je dvostruki broj bolesnika-45, što je posljedica bolje organiziranosti Hitne medicinske pomoći i prihvaćanja akutnog infarkta mozga kao medicinskog slučaja visokog prioriteta unutar prijамne službe u bolnici. (104)

Tijekom prve godine provođenja trombolize stopa komplikacija krvarenja ili smrtnog ishoda bila je prilično niska (1 intracerebralno krvarenje, 4 smrtna ishoda), da bi tijekom slijedeće godine neproporcionalno poraslo oboje (12 krvarenja i 8 umrljih). Razlog leži u manje kritičnom odabiru bolesnika-uključivani su i bolesnici s težim neurološkim ispadima. Naime, bolesnici s težom kliničkom slikom ranije su tražili medicinsku pomoć, a poznata je činjenica da je uspjeh trombolize veći je kad je NIHSS zbroj na početku liječenja manji. Drugi važan čimbenik jest tromboliza bolesnika koji su došli iza 3 sata od nastanka infarkta mozga i čiji je oporavak tkđ. bio manjeg stupnja. Značajna činjenica je da se broj bolesnika koji su sustavno trombolitički liječeni udvostručio tijekom druge godine, (104) iako je daleko ispod 20% oboljelih od akutnog infarkta mozga, koliko iznosi u dobro uhodanim Jedinicama za liječenje.

1.6.5 Kriteriji odabira bolesnika za sustavno trombolitičko liječenje

Najvažnije je precizno određivanje vremena nastanka infarkta mozga, jer je cilj započeti primjenu trombolize što ranije, a po mogućnosti unutar tri do 4.5 sata. Ponekad točno određivanje vremena početka simptoma infarkta mozga predstavlja problem, kao npr. kad se bolesnik probudi ujutro s neurološkim deficitom ili je nađen nakon neodređenog vremena, bez mogućnosti komunikacije, u tom slučaju vrijeme kad smo bolesnika vidjeli posljednji put zdravog, uzimamo kao vrijeme nastanka infarkta mozga.(31)

Bolesnik, kandidat za trombolizu treba imati jasan neurološki ispad. Bolesnici s minimalnom slabosti, izoliranom ataksijom, izoliranim ispadom osjeta ili ataksijom ugl. nisu kandidati za taj oblik liječenja. (31)

Za procjenu težine neuroloških ispada koristimo se NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale), (105) koja se sastoji od 13 točaka kojima se kvantificira neurološki pregled,

uključivši stanje svijesti, orijentacija, očni pokreti, vidno polje, oštećenje lične muskulature, slabost udova, oštećenje osjetilnog aparata, oštećenja jezika i govora, te ekstinkcija. Raspon varira od 0-bez neurološkog deficita do 42. Bolesnici s zbrojem iznad 22 imaju povećani rizik od neželjenog moždanog krvarenja ukoliko su liječeni t-PA-om, iako i oni mogu očekivati manji oporavak nakon takvog liječenja. (103)

Trombolizirati se mogu bolesnici u dobi od 18 godina naviše, uključujući i one starije od 80 godina. (106)

Svakako, odlučan trenutak pri odabiru bolesnika je rezultat neuroradiološke obrade-ugl. se radi o CT-u, rjeđe o MR-u, kojima je nužno isključiti bilo koji oblik intrakranijskog krvarenja ili tumorskog procesa. Rani znaci razvoja opsežnog infarkta mozga (edem, efekt masa, hipodenzitet više od trećine opskrbnog područja srednje moždane arterije, tzv. hiperdenzna srednja moždana arterija) znaci su koji upozoravaju na mogućnost pojave neželjenog krvarenja, no nisu apsolutan razlog za odustajanje od provođenja trombolitičkog liječenja. Za sustavnu trombolizu nećemo se odlučiti ukoliko je bolesnik prebolio raniji infarkt mozga ili težu traumu glavu prije 3 mjeseca, te veći operativni zahvat unutar 2 tjedna. Otpadaju i bolesnici s krvarenjem iz probavnog ili mokraćnog sustava unutar 3 tjedna, te oni kod kojih je učinjena arterijska ili lumbalna punkcija unutar tjedan dana.

Bolesnici koji su na antikoagulantnoj terapiji i čiji je INR veći od 1,7 nisu kandidati za sustavno trombolitičko liječenje, kao niti oni s trombocitima ispod $100 \times 10^9/L$.

Pozitivan test na trudnoću kontraindikacija je za provođenje trombolize.

Glede krvnog tlaka, vrijednosti iznad 185 mm Hg sistoličkog i 110 mm Hg dijastoličkog trebaju biti snižavane prije trombolize i zadržane tijekom prva 24 sata nakon liječenja.

Nepoštivanje tih granica povezano je s višom stopom smrtnih ishoda. (107)

1.6.6 Komplikacije

Svakako najčešća komplikacija trombolitičkog liječenja je moždano krvarenje koje može biti bez posljedica, tek usputni nalaz prilikom snimanja kontrolnog CT-a mozga. Pod značajnim krvarenjem podrazumijavamo ona koja dovode do pogoršanja neurološkog stanja mjerenog porastom za 4 boda NIHS ljestvice ili imaju za posljedicu smrtni ishod. Prema objavljenim rezultatima incidencija svih intracerebralnih krvarenja kod liječenih alteplazom 27% u odnosu

na neliječene 17,6%. Za simptomatsko krvarenje omjer je 2,4% prema 0,2% na štetu tromboliziranih bolesnika. (108)

Mogući čimbenici čija prisutnost utječe na viši rizik moždanog krvarenja jesu: povišena razina šećera u krvi, dijabetes u anamnezi, teža klinička slika, starija dob, produljeno vrijeme do početka liječenja, prethodna upotreba aspirina, srčano zatajenje u anamnezi. Niti jedan od navedenih čimbenika ne umanjuje ukupni koristan učinak trombolitičkog liječenja. (109)

Alteplaza se ne ponaša antigeno i gotovo nikad ne izaziva alergijsku reakciju (90), dok vrlo rijetko-u oko 2,2% tromboliziranih bolesnika kao komplikacija nastaje angioedem. (110)

1.6.7. Prognoza

U tromjesečnom razdoblju nakon preboljelog infarkta mozga oko 30% oboljelih ima blagi ili je bez neurološkog deficita, 30% ima umjereni deficit, a 20% ima umjereni do teži deficit, a 20% umire.

Glede funkcionalnog oporavka nakon tri mjeseca od liječenja oko 50% oboljelih je gotovo ili potpuno neovisno u provođenju dnevnih aktivnosti, 15% je umjereno ovisno o pomoći drugih osoba, 15% je potpuno ovisno o tuđoj pomoći, a 20% umire. (111)

1.6.8 Intraarterijsko trombolitičko liječenje

Još jedna mogućnost smanjenja posljedica akutnog infarkta mozga jest intraarterijska primjena trombolitika. Može se primijeniti kod akutne okluzije srednje moždane i bazilarne arterije unutar 6 sati od nastanka. (112) U poredbi s intravenskom primjenom njezina prednost je u postizanju veće koncentracije litičnog sastojka direktno na ugrušku uz posljedično višu stopu rekanalizacije, te paralelno smanjenu sustavnu izloženost lijeku. Nedostaci su produženo vrijeme do početka davanja terapije, te mogućnost izvođenja u specijaliziranim centrima gdje je angiografija dostupna.

1.6.9. Tromboliza potpomognuta transkranijskim ultrazvukom

Rezultati manje studije upućivali su na češću ranu rekanalizaciju začepjenih krvnih žila kod bolesnika kod kojih se primjenjivao kontinuirani transkranijski ultrazvuk tijekom trombolize (113), pospješujući prodor molekula lijeka unutar ugruška. (114)

1.6.10. SITS-MOST Registar

Nakon odobrenja i registracije alteplaze za liječenje akutnog infarkta mozga u Europi 2002. ustanovio se i registar za praćenje provođenja trombolize, uključujući i komplikacije kao što su pojave simptomatskog intracerebralnog krvarenja, te smrtni ishod. Njegov pun naziv jest: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). (115) To je neprofitabilna međunarodna mreža koja objedinjuje podatke preko 1200 centara diljem Europe, a krajem 2010. pridružio mu se i Maroko, s sjedištem u Karolinska Institutu u Švedskoj. U trenutku pisanja (ožujak 2011.) uključeno je više od 49 000 bolesnika sa svim relevantnim podacima u ovu interaktivnu i sigurnu internetsku mrežu. Uvidom u podatke kojima se pristupa pomoću lozinke, svaki liječnik, odn. centar koji provodi sustavno trombolitičko liječenje može usporediti vlastite rezultate liječenja s onima na državnom i europskom nivou. Iako je inicijalno registar osmišljen radi praćenja sigurnosti tijekom trombolitičkog liječenja, njegova se namjena proširila i danas služi kao opći registar infarkta mozga. (115)

1.7. Neuroprotekcija

Rezultati studija na životinjskim modelima obećavali su utjecaj raznih neuroprotektivnih tvari na smanjenje veličine infarkta, no slične studije na ljudima nisu te rezultate potvrdile. Ipak, doprinjele su boljem razumijevanju neuroprotekcija i osmišljavanju novih, boljih studija. Bolje razumijevanje mehanizma neuronalnog oštećenja kod ishemije mozga i kvalitetnije osmišljavanje kliničkih studija možda omoguće pronalazak učinkovite neuroprotekcije. (116)

1.7.1 Modulatori glutamatskih receptora

Antagonisti receptora glutamata kao etomidat i MK-801 učinkovito su reducirali neuronalno oštećenje u eksperimentalnih životinja. (117) Ostali preparati s antagonističkom aktivnosti NMDA receptora kao npr. aptiganel, dekstrometorfan, dekstrorfan, memantin i remacemid nisu pokazali pozitivan učinak na ishod liječenja akutnog infarkta mozga. (118)

1.7.2 Anestetici i antikonvulzivi

Mogu djelovati neuroprotektivno inhibirajući otpuštanje neurotransmitera u ishemijskoj kaskadi. Pentobarbital ispoljuje protektivni učinak ne samo zahvaljujući smanjenju metaboličkih potreba, već i inhibicijom otpuštanja kateholamina u strijatumu. (119)

Anestetici izofluran i etomidat inhibiraju otpuštanje neurotransmitera u ishemiji, što je izmjereno cerebralnom mikrodijalizom u štakora. (120)

Inhibitor otpuštanja glutamata u ishemiji-lubeluzol, imao je mali pozitivan učinak na ishod liječenja bolesnika unutar 6 sati od nastanka u inicijalnoj studiji (121), no takvi rezultati u slijedećim studijama nisu bili potvrđeni. (122)

Neurotransmiter glicin potencira djelovanje glutamata na NMDA receptoru, no studija antagonista glicina-gavestinel na uzorku od 1367 bolesnika s akutnim infarktom mozga nije pokazala značajnu veću učinkovitost gavestinel pred placebo. (123)

1.7.3 Inhibitorni protein neuronalne apoptoze

NAIP (engl. *neuronal apoptosis inhibitory protein*) suprimira smrt neurona uzrokovanu ishemijom. Sastojci koji induciraju ispoljavanje NAIP su antagonist dopamin D4 receptora L-745,870. (124) Na animalnom modelu djelovao je na smanjenje obima oštećenja neurona mehanizmom antiapoptotičnog djelovanja.

Jedan od potencijalnih mehanizama sprečavanja apoptoze je upotreba ubikvinona, koji uništava slobodne radikale. Jedan od njih-koenzim Q10 spriječava depolarizaciju mitohondrija bez obzira na aktivnost slobodnih radikala. (125)

1.7.4. Blokatori kalcijevih kanala

Priljev kalcija jedan je od oblika smrti neurona u ishemiji. L-tip blokatora kalcijevih kanala-nimodipin smanjuje obim ishemijskog oštećenja u životinja, (126) no primijenjen 24 do 48 sati nakon infarkta mozga kod ljudi nije imao učinka. Ipak, poznato je njegovo djelovanje na smanjenje posljedica ishemije koja nastaje zbog vazospazma kod subarahnoidalnog krvarenja. (127)

1.8. Modulacija oksidativnog stresa

Oblici neuronalnog oštećenja i smrti uključuju oksidativni stres kao posljedicu oslobađanja slobodnih radikala tijekom hipoksije i reperfuzije. Zaustavljanje ili preusmjeravanje oksidativnog stresa mogući je obećavajući mehanizam očuvanja neuronalnog tkiva. (128) Učinak nitronskog hvatača slobodnih radikala poznatog kao NXY-059 pokazao se protektivnim u glodavaca i primata, kako u prolaznoj, tako i u trajnoj ishemiji. Te spoznaje navele su na ideju da bi mogao biti učinkovit kao monoterapija, ali i u kombinaciji s tvari koja potiče reperfuziju, kao što je t-PA. (129) Rezultati nedavno provedenih studija s NXY-059 (130) kao i s magnezijevim sulfatom (131) bili su negativni. Citokolin, stabilizator membrane pokazao se utjecajan na bolji ishod infarkta mozga u preliminarnim rezultatima (132), no opsežnije kliničke studije s citokolinom su u planu. U tijeku je i faza III studije u kojoj se ispituje učinak dodavanja urične kiseline kao antioksidansa intravenskoj t-PA, a nadovezuje se na fazu II. (86)

1.9. Hipotermija

Moždana temperatura važan je čimbenik koji utječe na ishod ishemije, s porastom temperature raste i obim neuronalnog oštećenja i obratno. U eksperimentalno stvorenoj ishemiji kod štakora, blaga hipotermija ispoljava neuroprotektivan učinak u smislu preživljenja, otklona u ponašanju, te histopatoloških promjena u poredbi s uvjetima normalne temperature. (133)

Umjerena hipotermija (temperatura mozga 32-33°C) smanjuje mortalitet bolesnika s opsežnim infarktom područja opskrbe srednje moždane arterije, ali može prouzročiti ozbiljne nuspojave kao što su ponavljane krize porasta intrakranijskog tlaka tijekom ponovnog zagrijavanja bolesnika.(134)

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1 Hipoteza

Veća koncentracija urične kiseline u serumu bolesnika s akutnim infarkom mozga povezana je s lošijim kliničkim ishodom nakon provedenog intravenskog sustavnog trombolitičkog liječenja alteplazom.

2.2 Opći cilj

Dokazati je li povišena razina urata u krvi povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon intravenskog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga na našoj populaciji bolesnika.

2.3 Specifični cilj

Utvrđiti postoji li povezanost između učestalosti komplikacije hemoragizacije kod bolesnika sa povišenom razinom serumske urične kiseline liječenih alteplazom i utvrđiti koja je to granična vrijednost serumske urične kiseline.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Odabir ispitanika

U studiju su uključeni bolesnici s kliničkom slikom akutnog infarkta mozga, koji zadovoljavaju kriterije za sustavno liječenje alteplazom, a liječeni su pri Klinici za neurologiju-Jedinica intenzivnog liječenja KBC Zagreb u razdoblju od 15. ožujka 2009. godine, do 15. ožujka 2011. godine.

Ukupno je uključeno 103 bolesnika, od kojih je za 77 određena vrijednost razine urične kiseline u serumu, a koji su potpisom suglasnosti dozvolili da se iz uzoraka periferne krvi koja se vadi rutinski u sklopu algoritma obrade akutnog infarkta mozga odredi i vrijednost urične kiseline.

26 bolesnika nije ušlo u obradu korelacije vrijednosti urične kiseline i ishoda sustavnog trombolitičkog liječenja, jer za njih nije bilo moguće odrediti vrijednost urata unutar 24 sati od nastanka infarkta mozga, ili su uzimali alopurinol.

Za svakog ispitanika određeni su dob i spol, vrijednost krvnog tlaka kod dolaska u bolnicu, te neposredno pred početak aplikacije alteplaze. Određeni su NIHSS i mRS kod dolaska, nakon 2 sata od početka liječenja, nakon 7 dana, te je određena razlika NIHSS kod dolaska i nakon 7 dana izražena kao medijan.

Za svakog bolesnika poznato je vrijeme proteklo od nastanka simptoma do dolaska u bolnicu (tzv. „time to door“), te vrijeme od dolaska u bolnicu do početka infuzije alteplaze (tzv. „door to needle“) izraženo u minutama.

Veličina uzorka predviđena je analizom snage testa za logističku regresiju s predviđenim parametrima za prospektivno istraživanje: snaga testa 0,90; normalna distribucija, razina značajnosti 0.05, pretpostavljeni omjer izgleda da će skupina s višim razinama serumskog urata imati lošiji klinički ishod od 2,5 predviđen je ukupni uzorak od 68 ispitanika. Analiza snage testa napravljena je pomoću programa G*Power verzija 3.1.2.

3.2 Obrada ispitanika

Svim bolesnicima učinjen je hitni MSCT (engl. *multislice computed tomography*) neposredno po dolasku u Hitni prijam, te kontrolni unutar najviše 24 sata.

Uzorci periferne krvi uzimaju se unutar 24 sata od nastupa kliničkih znakova infarkta mozga, dio su algoritma obrade akutnog infarkta mozga i ne iziskuju posebno vađenje krvi.

Za svakog bolesnika odredili su se poznati čimbenici rizika za razvoj cerebrovaskularne bolesti: vrijednost krvnog tlaka, postojanje šećerne bolesti, hiperlipidemija, te fibrilacija atrijske. Ishod liječenja određen je za svakog bolesnika razlikom bodovanja NIHSS i mRS kod prijama, sat vremena nakon završetka sustavnog trombolitičkog liječenja, te nakon 7 dana. Klinički pregled svakog bolesnika izvršio je specijalist neurolog s iskustvom u provođenju trombolitičkog liječenja. Isti specijalist neurolog izvršio je i kontrolni neurološki pregled nakon dva sata od početka liječenja alteplazom, te bodovanje po NIHSS i mRS.

3.3 Aplikacija alteplaze

Svi bolesnici liječeni su alteplazom tvrtke Boehringer Ingelheim pod komercijalnim imenom Actylise u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne težine do maksimalno ukupno 90 mg. 10% ukupne doze dano je u bolusu, uz nastavak intravenske infuzije preostalom količinom lijeka u trajanju od 60 minuta. Tijekom infuzije, kao i u slijedećem 24-satnom razdoblju svi su bolesnici bili monitorirani i to slijedeće kategorije: EKG, respiracija, zasićenost periferne krvi kisikom, te tjelesna temperatura.

Krvni tlak mjeren je u intervalu od 15 minuta prva dva sata od početka liječenja, potom u intervalu od 30 minuta tijekom slijedeća 2 sata, te svaki sat u 24 razdoblju.

3.4 Određivanje razine urične kiseline u serumu

Vrijednost urične kiseline u serumu određivana je za svakog ispitanika metodom enzimatskog kolor testa na aparatu Olympus u Centralnom biokemijskom laboratoriju KBC Zagreb-

radilište Rebro unutar maksimalno 24 sata od nastupa infarkta mozga, vrijednost je izražena u $\mu\text{mol/L}$.

Raspon referentnih vrijednosti serumskih urata iznosi za žene 134-337 $\mu\text{mol/L}$, a za muškarce 182-403 $\mu\text{mol/L}$ i standardiziran je za hrvatsku populaciju.

3.5. Definiranje čimbenika rizika

3.5.1 Arterijska hipertenzija

Bolesnici kod kojih je potrebna primjena bilo kojeg oblika antihipertenzivne terapije da bi željene vrijednosti krvnog tlaka bile unutar vrijednosti 140/90 mm Hg.

3.5.2 Hiperglikemija

Bolesnici kod kojih su opetovana mjerenja razine šećera u krvi bila iznad 10,0 mmol/L, te oni koji su prije nastanka infarkta mozga bili na terapiji inzulinom ili peroralnim antidijabeticima.

3.5.3 Hiperlipidemija

Kao čimbenik rizika definirana je kod ispitanika kod kojih je vrijednost ukupnog kolesterola iznad 5,0; LDL kolesterola iznad 3,0; te triglicerida iznad 1,7 mmol/L.

3.5.4 Fibrilacija atrijska

Verificirana EKG-om, potvrđena od specijalista kardiologa, otkrivena kod nastupa znakova infarkta mozga ili poznata od ranije.

3.6 Procjena neurološkog deficita

Za ocjenu neurološkog statusa koristili smo se dvjema ocjenskim ljestvicama: NIHSS i mRS:

3.6.1 NIHSS (102)

The National Institute of Health Stroke Scale je standardizirana i široko prihvaćena metoda pomoću koje se objektivizira stupanj neurološkog oštećenja uzrokovan infarktom mozga. Uporaba NIHSS rasprostranjena je u istraživanjima, jer omogućuje objektivnu usporedbu učinkovitosti različitih vrsta liječenja posljedica infarkta mozga.

Sastoji se od 13 stavaka, a uključuje procjenu stanja svijesti, vida, osjetila, motorike, govora i razumijevanja u rasponu od 1-42. 0-bez oštećenja; 1-4 blaži infarkt, 5-15 umjereni, 16-20 teži i 21-42 težak infarkt mozga.

Tablica 1. NIHSS bodovna skala

1.a Stanje svijesti (kad nema reakcije na bol-3)	0-budan 1-somnolentan 2-sopor 3-koma
1.b Stanje svijesti-pitanja (koma, sopor, afazija-2, dizartriya, intubacija-1)	0-točan odgovor 1-1 točan odgovor 2-netočna oba odgovora
1.c Stanje svijesti.nalozi (koma-3)	0-izvršava sve naloge 1-izvršava 1 nalog 2-ne izvršava nalog
	Max 7 Min 0
2. Pokreti bulbusa (kod lezija n. III, IV i VI-1)	0-uredno 1-paraliza pogleda 2-paraliza i devijacija

3. Širina vidnog polja (koma-3)	0-uredno 1-parcijalna hemianopsija 2-potpuna hemianopsija 3-sljepoća
4. Mimična motorika (centralno oštećenje-2; koma-3)	0-uredno 1-minimalna pareza 2-parcijalna pareza 3-potpuna pareza
	Max 8 Min 0
5.a Motorika-neparetična strana ruke (koma-4, amputacija-0)	0-održava 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do podloge, moguć otpor 3-pada na podlogu, nema otpora 4-bez pokreta
5.b Motorika-paretična ruka	0-održava 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do podloge, moguć otpor 3-pada na podlogu, nema otpora 4-bez pokreta
6.a Motorika-neparetična noga	0-održava 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do podloge, moguć otpor 3-pada na podlogu, nema otpora 4-bez pokreta
6.b Motorika-paretična noga	0-održava 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do podloge, moguć otpor 3-pada na podlogu, nema otpora 4-bez pokreta
	Max 16 Min 0
7. Ataksija udova	0-ne postoji 1-postoji na 1 ekstremitetu

	2-postoji na 2 ekstremiteta
8. Osjetila (koma-2)	0-uredno 1-blago do umjereno oštećenje 2-težak ili potpun gubitak
9. Jezik	0-uredno 1-blaga do umjerena afazija 2-teška afazija 3-globalna afazija
10. Dizartrija	0-uredno 1-blaga do umjerena 2-teška
11. Ekstinkcija i pažnja	0-uredno 1-1 modalitet(vidni, slušni, taktilni) 2-više od 1 modaliteta

3.6.2 mRS (The Modified Rankin Scale)

Popularna ljestvica za ocjenu stadija invaliditeta i ovisnosti tijekom dnevnih aktivnosti kod oboljelih od infarkta mozga, sa širokom primjenom u kliničkom studijama. Osmislio ju je Rankin 1957. godine (131), a oblik koji se danas koristi uveo je van Swieten sa suradnicima 1988. godine. (132)

Raspon ljestvice je od 0-6, gdje 0 označujemo odutnost simptoma, 1-bez značajne nesposobnosti, 2-blaga nesposobnost, 3-umjerena, hoda bez pomoći, 4-teža, 5-teška, zahtijeva stalnu pomoć njegovatelja i 6-smrt.

3.7 Statističke metode

Prikupljeni podaci prikazali su se tablično i grafički. Analiza normaliteta distribucije napravljena je Smirnov-Kolmogorovljevom testom, a ovisno o dobivenim rezultatima primijenili su se odgovarajući parametrijski, odnosno neparametrijski testovi. Kvantitativne

vrijednosti prikazane su aritmetičkim sredinama i pripadajućim standardnim devijacijama, odnosno medijanama i interkvartilnim rasponima ako vrijednosti ne slijede normalnu distribuciju. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između dviju ispitivanih skupina analizirane su nezavisnim t testom ili Mann-Whitney U testom u slučaju raspodjele koja nije normalna. ROC (*receiver operating curve*) analizom se ustanovila klinički značajna granična ("*cut off*") vrijednosti za razinu urata u odnosu na prisutnost intracerebralnog krvarenja. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su X^2 testom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su se smatrale značajnima.

U analizi i grafičkom prikazu se koristila programska podrška SPSS for Windows verzija 19.0.01 (www.spss.com, Chicago IL) i MedCalc for Windows, verzija 11.5 (www.medcalc.be).

3.8 Odobrenja

Rad je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi su sudionici ispitivanja dali informirani pristanak nakon razgovora kojim su im objašnjene metode, ciljevi i očekivane koristi istraživanja.

4. REZULTATI

4.1 Deskriptivna statistika kvantitativnih vrijednosti svih ispitanika

Tablica 2.

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Dob (godine)	103	65,61	10,89	31	84	58,00	68,00	74,00
Urična kiselina (μmol/L)	77	284,08	96,76	116	577	221,50	271,00	329,50
Time to door (min)	103	78,64	37,75	20	223	50,00	75,00	105,00
Door to needle (min)	103	60,78	22,55	15	145	45,00	60,00	70,00
SBP adm (mmHg)	103	163,18	27,30	100	230	140,00	160,00	187,00
DBP adm (mmHg)	103	92,51	15,80	40	130	81,00	90,00	100,00
SBP preT (mmHg)	103	158,70	23,20	91	205	144,50	161,00	175,25
DBP pre T (mmHg)	103	87,87	14,88	56	124	76,50	88,00	98,25
MRS adm	103	4,14	0,96	1	5	4,00	4,00	5,00
MRS nakon 2 sata	103	3,75	1,23	0	5	3,00	4,00	5,00
MRS 7 dana	103	2,94	1,89	0	6	1,00	3,00	5,00
MRS razlika (kod prijema i nakon 7 dana)	103	1,19	1,55	-3	5	,00	1,00	2,00
NIHSS adm	103	10,61	4,75	4	22	7,00	10,00	14,00
NIHSS nakon 2 sata	103	8,18	5,27	0	22	4,00	7,00	12,00
NIHSS 7 danas	95	5,88	5,69	0	30	2,00	4,00	9,00
NIHSS razlika (kod prijema i nakon 7 dana)	95	5,25	3,31	0	22	3,00	5,00	7,00
Hospitalizacija (dani)	103	10,39	5,39	1	27	7,00	10,00	13,00

Tablica 2. prikazuje osnovne podatke o našim ispitanicima. Prikazane su prosječne vrijednosti i medijani s odgovarajućim mjerama centralne raspodjele (minimum, maksimum, standardna devijacija i interkvartilni raspon).

Crvenom su označene vrijednosti koje koristimo kao srednje, ovisno o kategoriji koju promatramo.

Ukupan broj naših ispitanika je 103, od toga 51 muškog i 52 ženskog spola, prosječne dobi $65,61 \pm 10,89$. Najmlađi bolesnik bio je star 31, a najstariji 84 godine.

Vrijednosti urične kiseline u serumu određene su za ukupno 77 bolesnika (za 26 nemamo podatke iz razloga da razina serumskih urata nije bila određena unutar 24 sata od nastanka infarkta mozga, ili su bolesnici bili na terapiji alopurinolom, ili pak nisu potpisali suglasnost za njegovo određivanje iz uzorka periferne krvi.)

Za svakog bolesnika poznato je vrijeme proteklo od nastanka simptoma infarkta mozga do dolaska u Hitnu prijamnu službu (Time to door), te vrijeme od dolaska u bolnicu do početka intravenske primjene rt-PA (Door to needle) izraženo u minutama.

Prosječno Time to door vrijeme bilo je 78,64 minuta; najkraće 20, a najduže 223 minuta.

Prosječno Door to needle time bilo je 60,78 minuta; najkraćeg trajanja 15, a najdužeg 145 minuta.

Vrijednosti krvnog tlaka izmjerene su za svakog bolesnika odmah kod dolaska (adm), te neposredno pred početak infuzije lijeka (preT), a izražene su u milimetrima stupca žive.

Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka kod dolaska bile su prosječno $163,18 \pm 27,30$ mm Hg, najniža 100, a najviša 230.

Vrijednosti dijastoličkog tlaka kod dolaska bile su u prosjeku $92,51 \pm 15,80$, u rasponu od najniže 40 do 130.

Povišene vrijednosti tlaka korigirale su se primjenom antihipertenzivne terapije, te je prosječan sistolički tlak uoči primjene lijeka bio $158,70 \pm 23,20$, u rasponu od najnižeg 91 do najvišeg 205 mm Hg. Slično je stanje s dijastoličkim tlakom, te je njegova prosječna vrijednost $87,87 \pm 14,88$, uz raspon najnižeg 56 do najvišeg 124 mm Hg.

Procjena neurološkog statusa određena je za svakog bolesnika kod dolaska prema dvjema ljestvicama., NIHSS i mRS.

Medijan mRS kod dolaska za naše bolesnike iznosio je 4,00; pojedinačne ocjene bile su u rasponu od 1 do 5.

Medijan mRS nakon 2 sata bio je 4,00, uz raspon od 0 do 5, a nakon 7 dana 3,00.

Medijan razlike bodova kod prijama i nakon 7 dana iznosi 1,00 (od pogoršanja stanja za 3 boda do poboljšanja za 5 boda).

Glede NIHSS bodovne ljestvice, medijan pri prijamu bio je 10,00; u rasponu od 4 do 22, nakon 2 sata iznosio je 7,00; 0-22 u rasponu, te nakon 7 dana bio je poznat za samo 95 bolesnika, jer je 8 bolesnika preminulo unutar naznačenog razdoblja, a njegov je medijan bio 5,00, u rasponu između 0 i 30.

Razlika NIHSS kod prijama i nakon 7 dana bila je 5,00, a raspon od 0-22.

Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 10,39 dana, od najkraćeg trajanja od 1 dana do najdužeg od 27 dana.

4.2 Deskriptivna statistika kategorijskih vrijednosti u svih ispitanika

Tablica 3.

		Frekvencija	Udio (%)
Spol	Muški	51	49,51%
	Ženski	52	50,49%
Intracerebralno krvarenje	Ne	87	84,47%
	Da	16	15,53%
Smrt	Ne	91	88,35%
	Da	12	11,65%
Fibrilacija atrijska	Ne	78	75,73%
	Da	25	24,27%
Diabetes mellitus	Ne	82	79,61%
	Da	21	20,39%
Hipertenzija	Ne	16	15,53%
	Da	87	84,47%
Hiperlipidemija	Ne	43	41,75%
	Da	60	58,25%

Tablica 3. prikazuje učestalosti i udjele pojedinih kategorijskih varijabli u odnosu na ukupni broj ispitanika.

Tablicom 3. prikazujemo distribuciju naših ispitanika prema spolu, pojavi intracerebralnog krvarenja, smrtnih ishoda.

Navedena je tkđ. i učestalost pojave poznatih čimbenika rizika za svakog od njih.

Vidljivo je da su oba spola podjednako zastupljena-52 ženska i 51 muški ispitanik. Od ukupno 103 bolesnika kod 16-oro se nakon terapije rt-PA pojavilo intracerebralno krvarenje, što čini 15,53%. Važno je napomenuti da se kod svih bolesnika ne radi o tzv. simptomatskom krvarenju koje dovodi ili do smrti ili pogoršanja neurološkog statusa, već su u obzir uzeti i bolesnici s diskretnim hemoragizacijama koje nisu bile popraćene pogoršanjem kliničkog nalaza, no bile su prikazane kontrolnim MSCT-om.

Od 16 ukupnih krvarenja 8 (7,8%) je bilo simptomatskih: 6 bolesnika je od posljedica umrlo, a 2 bolesnika imala su pogoršanje za više od 4 boda ocjenjeno prema NIHSS bodovnoj ljestvici,

Smrtni ishod zabilježen je kod ukupno 12 bolesnika-11,65%. Od ostalih 6 bolesnika, koji nisu preminuli zbog komplikacija intracerebralnog krvarenja, 2 je umrlo od posljedica opsežnog infarkta područja irigacije srednje moždane arterije, tzv. „maligna medija“, 2 od komplikacija pneumonije, 1 od kardijalnog zatajenja, te 1 od posljedica ponovnog infarkta mozga, a 6 preminulih bolesnika bilo je starije od 72 godine.

Glede čimbenika rizika, kod najvećeg broja bolesnika prisutna je bila arterijska hipertenzija-87-84,47%, slijedi ju hiperlipidemija kod 60-58,25% bolesnika.

Slijedeća po zastupljenosti je prisutnost fibrilacije atriya kod 25-24,27%, a među čimbenicima rizika najniža je učestalost šećerne bolesti, koja je bila prisutna kod 21 bolesnika, što iznosi 20,39%.

Zastupljenost čimbenika rizika kod 12-toro umrlih bolesnika bila je: hipertenzija kod 10, hiperlipidemija kod 6, šećerna bolest kod 5, te fibrilacija atriya kod 3 bolesnika. Kombinaciju hipertenzije i hiperlipidemije imalo je 5 preminulih; hipertenziju i šećernu bolest 4; hiperlipidemiju i šećernu bolest 3, a kombinaciju hipertenzije, hiperlipidemije i šećerne bolesti 2 preminula bolesnika. (podaci nisu grafički, niti tabelarno prikazani)

Glede zastupljenosti čimbenika rizika kod bolesnika kod kojih je oporavak nakon 7 dana ocijenjen mRS ljestvicom 3-4 boda (umjerena i teža nesposobnost), od njih ukupno 33,

najveći broj imalo je arterijsku hipertenziju 30; hiperlipidemiju 22, fibrilaciju atrijsku 9, te šećernu bolest 5. Kombinaciju hipertenzije i fibrilacije uočili smo kod 9 bolesnika, a kombinaciju hipertenzije i diabetesa, te hiperlipidemije kod 5 bolesnika.

Analizirajući čimbenike rizika grupe bolesnika s ishodom mRS 5-6 (stalna pomoć njegovatelja i smrt) nakon 7 dana liječenja od ukupno 26 bolesnika, 23 je imalo arterijsku hipertenziju, 12 hiperlipidemiju, te po 8 bolesnika šećernu bolest i fibrilaciju atrijsku. Kombinaciju čimbenika rizika imalo je: 8 bolesnika hipertenziju i fibrilaciju, 7 hipertenziju i diabetes, 6 hiperlipidemiju i diabetes, te 4 hipertenziju, diabetes i hiperlipidemiju. (nema tabelarnog niti slikovnog prikaza).

4.3. Osnovni cilj-dokazati je li povišena razina urata u krvi povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon sustavnog intravenskog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga?

Tablica 4. Povezanost razine urata s pojedinim kvantitativnim varijablama: Spearmanov koeficijent korelacije rho

Korelacije		Urična kiselina ($\mu\text{mol/L}$)
Dob (godine)	Korelacijski koeficijent	0,068
	P	0,280
	N	77
Time to door (min)	Korelacijski koeficijent	0,000
	P	0,499
	N	77
Door to needle (min)	Korelacijski koeficijent	0,046
	P	0,347
	N	77
SBP adm (mmHg)*	Korelacijski koeficijent	0,259
	P	0,012
	N	77
DBP adm (mmHg)*	Korelacijski koeficijent	0,234
	P	0,020
	N	77
SBP preT (mmHg)*	Korelacijski koeficijent	0,202
	P	0,040
	N	77
DBP pre T (mmHg)	Korelacijski koeficijent	0,171
	P	0,070
	N	77

Tablica 4. prikazuje korelacijske koeficijente između razine urične kiseline i pojedinih kliničkih parametara.

Značajne korelacije (označene crveno) nalaze se sa sistoličkim i dijastoličkim tlakom pri prijemu, te sistoličkim tlakom prije terapije alteplazom. Najjača pozitivna značajna je korelacija s sistoličkim tlakom kod prijama ($\rho=0,259$, $P=0,012$), što upućuje na to da je veći sistolički tlak povezan s većim razinama urata (i obrnuto).

Tablica 4 (nastavak): Povezanost razine urata s pojedinim kvantitativnim varijablama: Spearmanov koeficijent korelacije rho

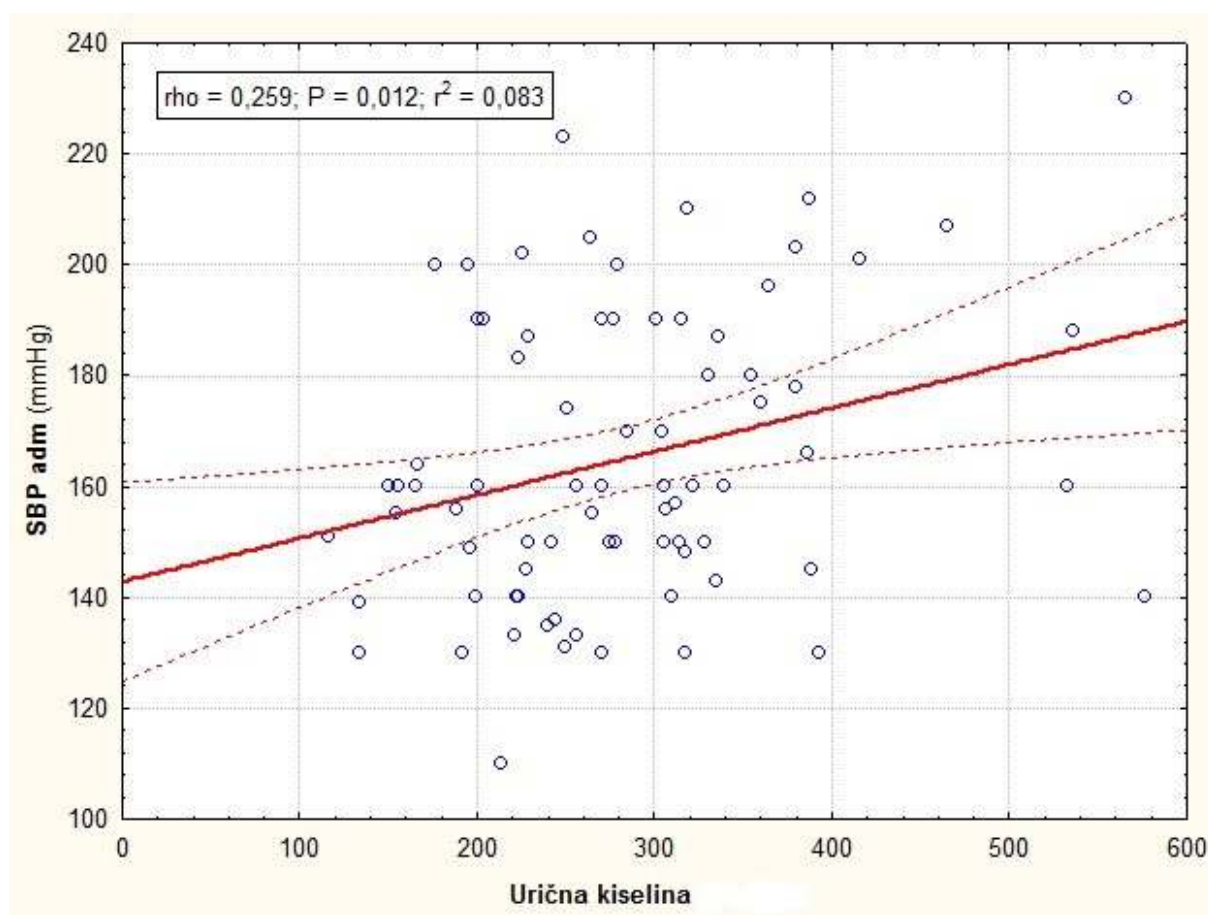
Korelacije		Urična kiselina
MRS adm	Korelacijski koeficijent	-0,110
	P	0,170
	N	77
MRS nakon 2 sata	Korelacijski koeficijent	-0,034
	P	0,386
	N	76
MRS 7 dana	Korelacijski koeficijent	-0,094
	P	0,209
	N	76
MRS razlika (kod prijema i nakon 7 dana)	Korelacijski koeficijent	0,063
	P	0,295
	N	76
NIHSS adm*	Korelacijski koeficijent	-0,202
	P	0,039
	N	77
NIHSS nakon 2 sata	Korelacijski koeficijent	-0,100
	P	0,196
	N	76
NIHSS 7 dana	Korelacijski koeficijent	-0,070
	P	0,279
	N	72
NIHSS razlika (kod prijema i nakon 7 dana)	Korelacijski koeficijent	-0,012
	P	0,461
	N	72
Hospitalizacija (dani)	Korelacijski koeficijent	0,121
	P	0,147
	N	77

Tablica 4. prikazuje korelacije pojedinih kliničkih parametara s razinom urične kiseline.

Jedina značajna je negativna korelacija s NIHSS bodovnom zbroju kod prijama ($\rho = -0,202$, $P = 0,039$) što upućuje na to da je niži NIHSS zbroj povezan s višim vrijednostima serumske urične kiseline (i obratno).

Značajne korelacije iz Tablice 4. prikazane su na Slikama 1. do 4.

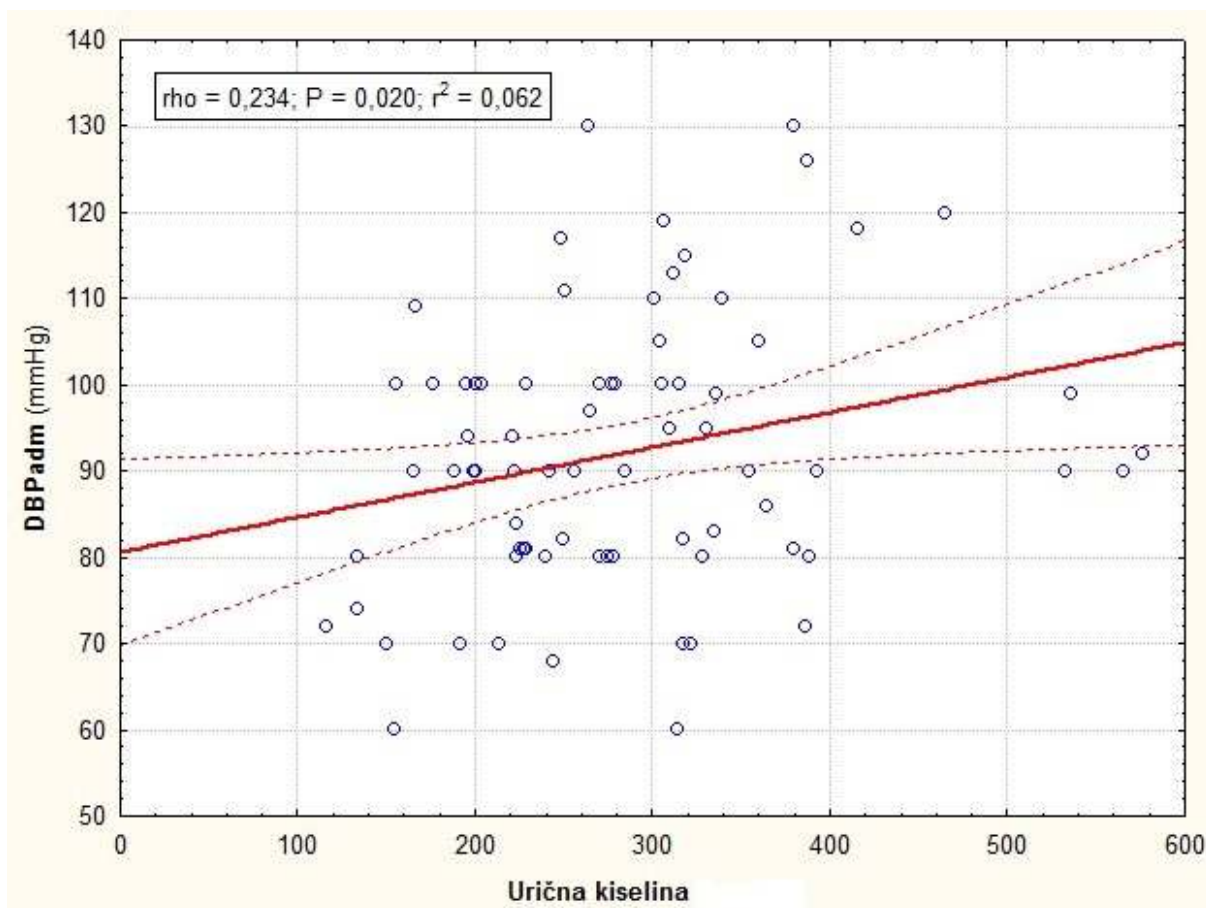
Slika 1: Dijagram raspršenja (*Scatter plot*) korelacije između sistoličkog tlaka pri prijama i razine urične kiseline u serumu



Najjača značajna pozitivna korelacija postoji između serumske urične kiseline i sistoličkog tlaka pri prijama ($\rho = 0,259$, $P = 0,012$), te upućuje na to da je viši sistolički tlak kod prijama povezan s većim razinama serumske urične kiseline.

Vrijedi i obrnuta korelacija, dakle niže vrijednosti serumske urične kiseline prate niže vrijednosti sistoličkog tlaka pri prijama.

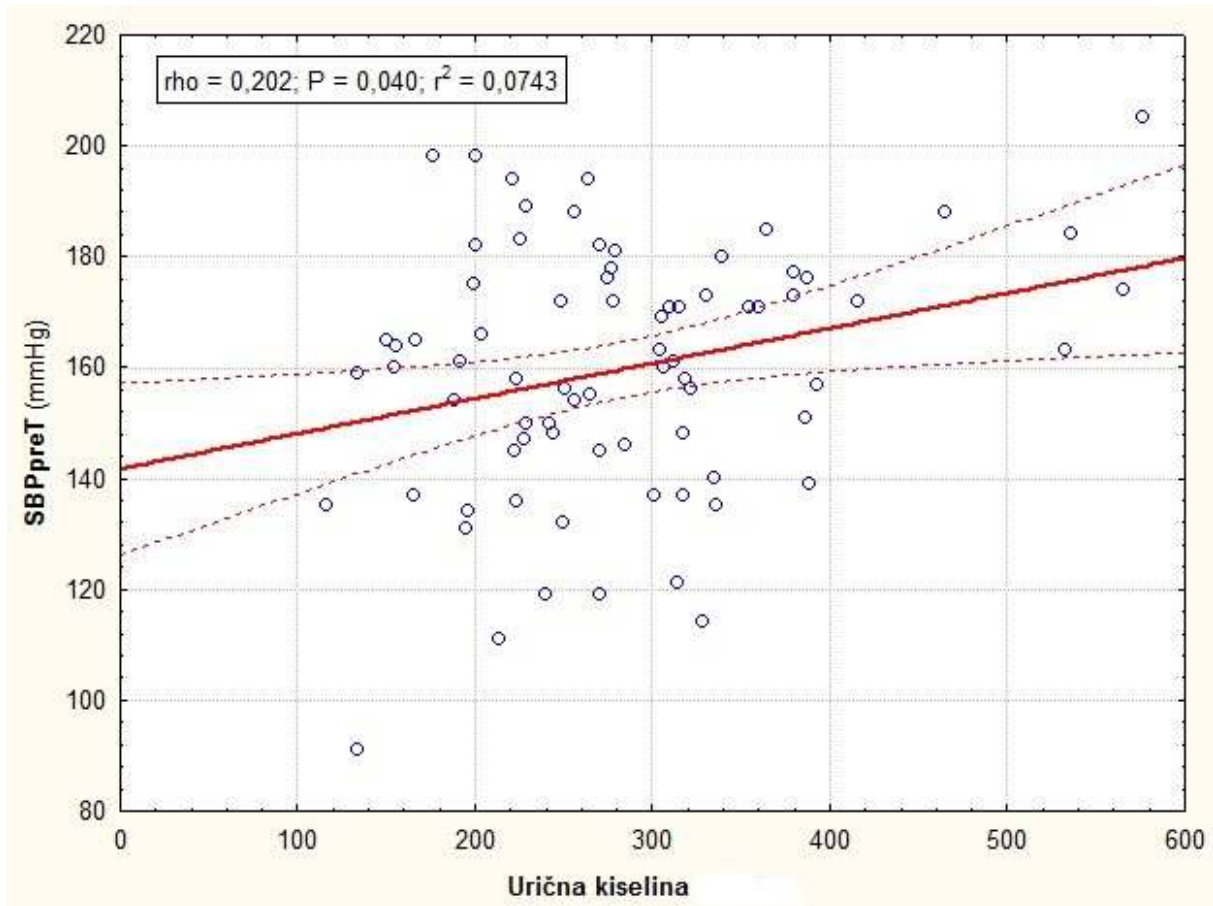
Slika 2: Dijagram raspršenja korelacije između dijastoličkog tlaka pri prijama i razine serumske urične kiseline



Značajna pozitivna korelacija postoji i s dijastoličkim tlakom pri prijama ($\rho=0,234, P=0,020$), što upućuje na to da je viši dijastolički tlak povezan s višim razinama serumske urične kiseline.

Vrijedi i obratno, dakle niže vrijednosti dijastoličkog tlaka pri prijama povezane su s nižim vrijednostima razine urične kiseline u serumu.

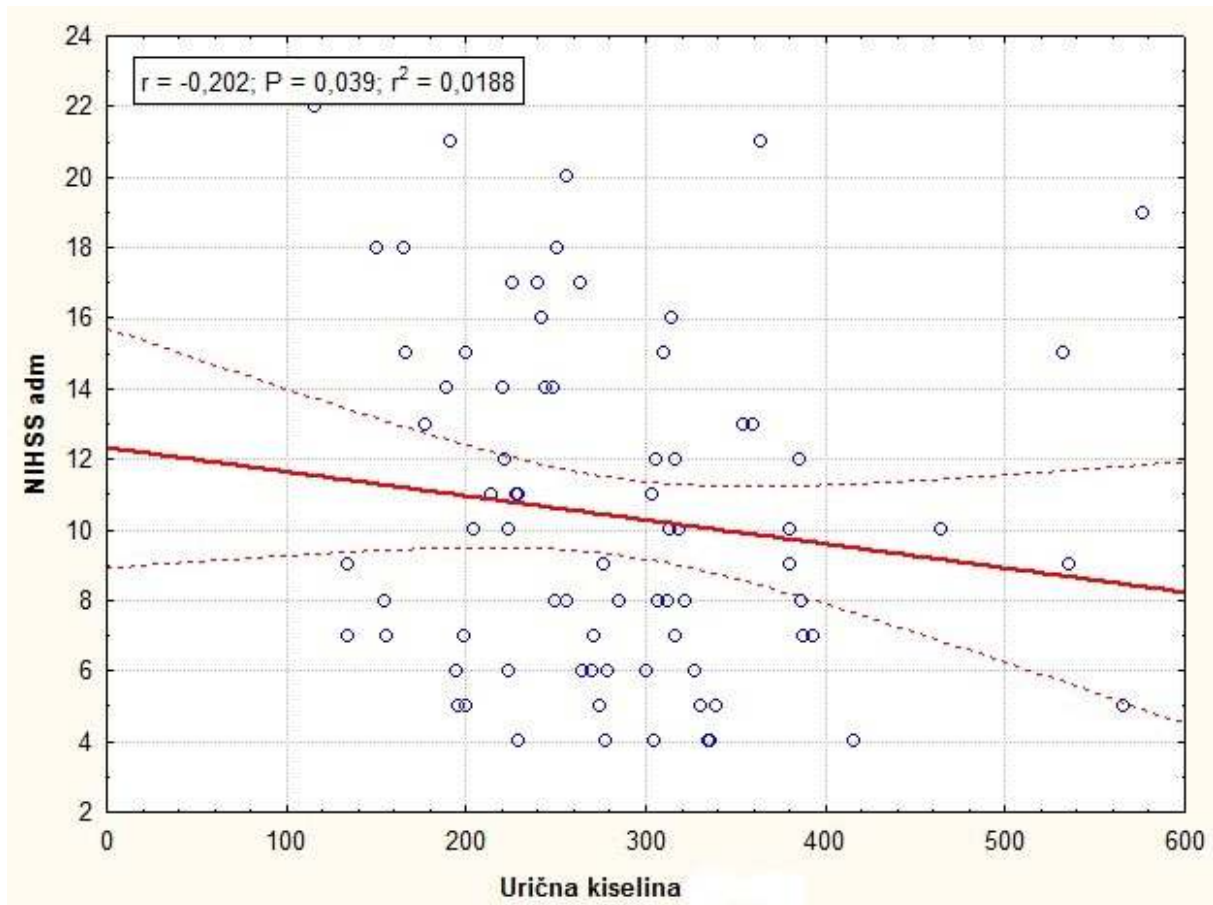
Slika 3: Dijagram raspršenja korelacije između sistoličkog tlaka prije terapije i razine serumske urične kiseline



Značajna pozitivna korelacija postoji i s sistoličkim tlakom prije početka terapije ($\rho=0,202$, $P=0,040$), što upućuje na to da je viši sistolički tlak povezan s višim razinama serumske urične kiseline.

Vrijedi i obratno, dakle niže vrijednosti sistoličkog tlaka prije početka terapije povezane su s nižim vrijednostima razine urične kiseline u serumu.

Slika 4: Scatter plot korelacije između NIHSS ljestvice pri prijemu i razine urične kiseline



Jedina značajna negativna korelacija je s NIHSS bodovnim zbroju kod prijama ($\rho = -0,202$, $P = 0,039$) što upućuje na to da je niži NIHSS zbroj povezan s višim vrijednostima urata. Jednako tako vrijedi i obrnuto, dakle, viši NIHSS zbroj kod prijama povezan je s nižim razinama serumske urične kiseline.

4.4 Razlike u razinama serumske urične kiseline između pojedinih kategorijskih varijabli

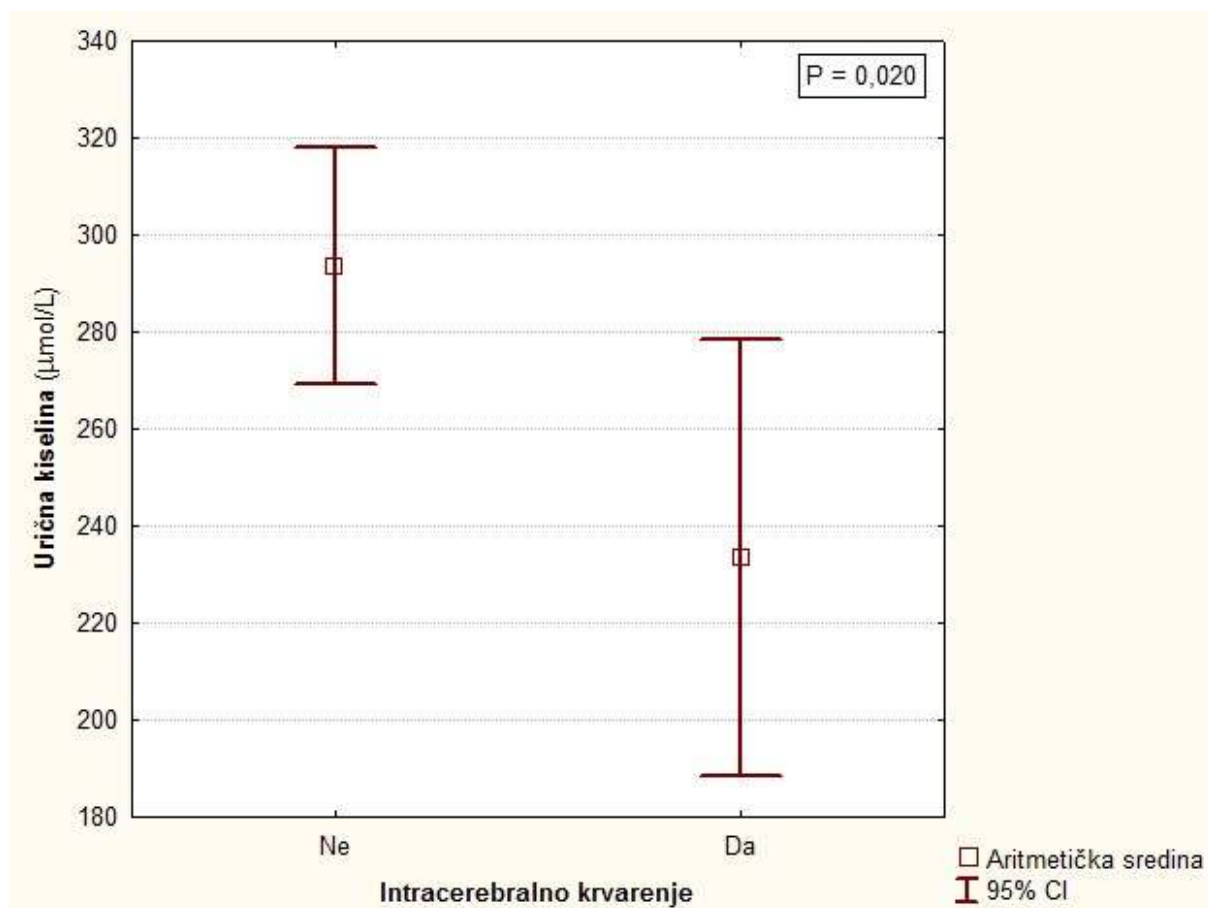
Tablica 5.

		Urična kiselina ($\mu\text{mol/L}$)					t	P
		N	Min	Max	Aritmetička sredina	SD		
Spol	Muški	37	116	577	293,46	88,99	0,821	0,414
	Ženski	40	134	566	275,40	103,81		
Intracerebralno krvarenje	Ne	65	134	577	293,45	98,44	2,53	0,020
	Da	12	116	393	233,33	70,66		
Smrt	Ne	71	134	577	286,52	97,95	0,87	0,415
	Da	6	116	355	255,17	83,25		
Fibrilacija atriya	Ne	59	116	566	265,31	92,32	-3,38	0,002
	Da	18	167	577	345,61	86,89		
Diabetes mellitus	Ne	62	134	577	281,84	92,56	-0,36	0,724
	Da	15	116	533	293,33	115,71		
Hipertenzija	Ne	12	116	388	248,50	76,03	-1,6	0,111
	Da	65	134	577	290,65	99,22		
Hiperlipidemija	Ne	32	134	577	309,88	105,49	1,94	0,047
	Da	45	116	566	265,73	86,63		

Tablica 5. prikazuje razlike u prosječnim vrijednostima serumske urične kiseline u odnosu na pojedine kliničke i socio-demografske odrednice; *nezavisni t-test*

Značajne razlike (označeno crvenom) su u odnosu na prisustvo intracerebralnog krvarenja (veće vrijednosti u ispitanika koji nisu imali krvarenje), fibrilaciju atriya (veće vrijednosti u ispitanika s fibrilacijom atriya) i hiperlipidemiju (manje vrijednosti u ispitanika s hiperlipidemijom). Obzirom da razina urata nije značajno korelirala s dobi bolesnika, te nema značajnih razlika u spolu, možemo tvrditi da su naši rezultati kontrolirani na te dvije varijable. Značajne razlike iz Tablice 5. prikazane su na Slikama 5.- 7.

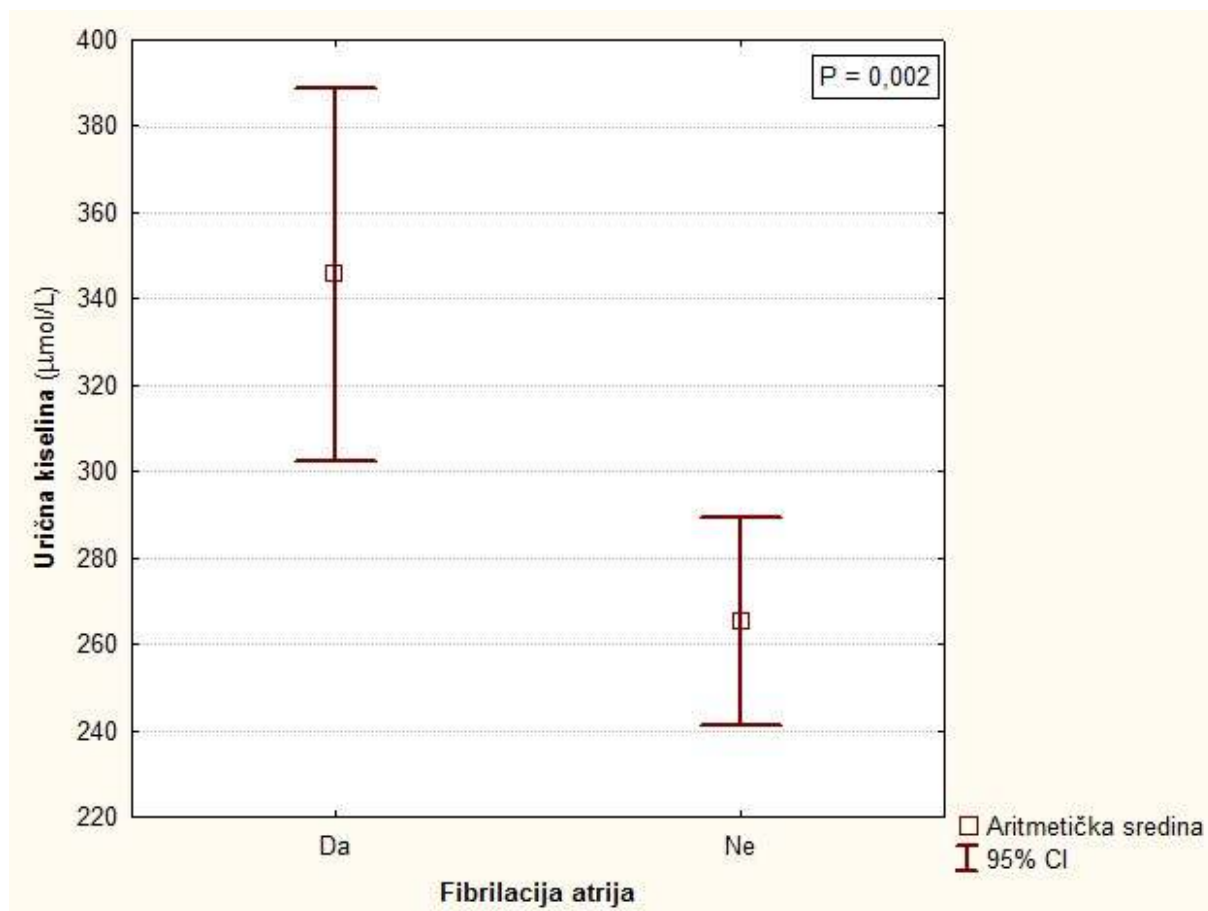
Slika 5. Box i Whiskerov graf razlika u razini serumske urične kiseline između skupine koja je imala i koja nije imala intracerebralno krvarenje: *nezavisni t-test*



Prikaz značajne razlike u razini serumske urične kiseline i pojave intracerebralnog krvarenja, s tim da su više vrijednosti urične kiseline izmjerene u ispitanika kod kojih intracerebralnog krvarenja nije bilo. ($t=2,53$, $P=0,020$)

Prisutnost intracerebralnog krvarenja nađena je u 12 bolesnika, aritmetička sredina razine serumske urične kiseline bila je $233,33 \pm 70,66$ µmol/L (najniža vrijednost 116, a najviša 393 µmol/L). Kod 65 bolesnika nije bilo intracerebralnog krvarenja, a kod njih je aritmetička sredina vrijednosti serumske urične kiseline iznosila $293,45 \pm 98,44$ µmol/L (najniža izmjerena vrijednost bila je 134 µmol/L, a najviša 577 µmol/L).

Slika 6. Box i Whiskerov graf razlika u razini urične kiseline između skupine koja je imala i koja nije imala fibrilaciju atrijske: nezavisni t-test



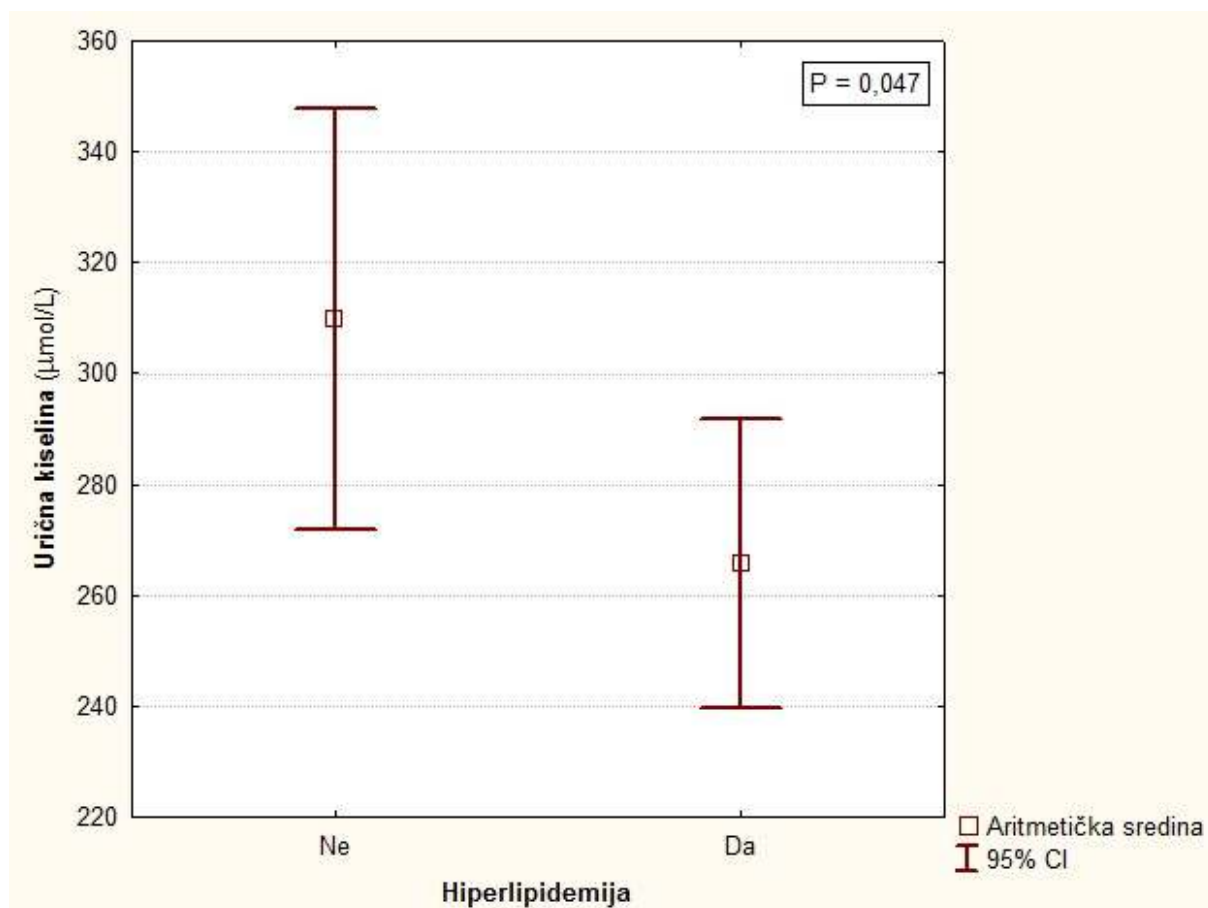
Prikaz značajne razlike u razini serumske urične kiseline i prisutnosti fibrilacije atrijske, s tim da su više vrijednosti nađene u ispitanika kod kojih je postojala fibrilacija atrijske.

($t=-3,38$, $P=0,002$)

Fibrilacija atrijske bila je prisutan čimbenik rizika kod 18 bolesnika, uz aritmetičku sredinu serumske urične kiseline $345,61 \pm 86,89 \mu\text{mol/L}$. Raspon urične kiseline kretao se od najnižeg 167 do najvišega od 577 $\mu\text{mol/L}$.

Kod 59 bolesnika fibrilacija atrijske nije bila registrirana, u toj grupi je aritmetička sredina razine urične kiseline iznosila $265,31 \pm 92,32 \mu\text{mol/L}$, u rasponu od 116 do 566 $\mu\text{mol/L}$.

Slika 7. Box i Whiskerov graf razlika u razini serumske urične kiseline između skupine koja je imala i koja nije imala hiperlipidemiju: nezavisni t-test



Prikaz značajne razlike u razini serumske urične kiseline i prisutnosti hiperlipidemije, s tim da su više vrijednosti urata nađene u ispitanika kod kojih je postojala hiperlipidemija. (t=1,94, P=0,047)

Hiperlipidemija bila je prisutan čimbenik rizika kod 45 bolesnika, uz aritmetičku sredinu serumske urične kiseline $265,73 \pm 86,83$ µmol/L. Raspon urične kiseline kretao se od najnižeg 116 do najvišega od 566 µmol/L.

Kod 32 bolesnika hiperlipidemije nije bilo, a u toj grupi je aritmetička sredina razine urične kiseline bila $309,88 \pm 105,49$ µmol/L, u rasponu od 134 do 577 µmol/L.

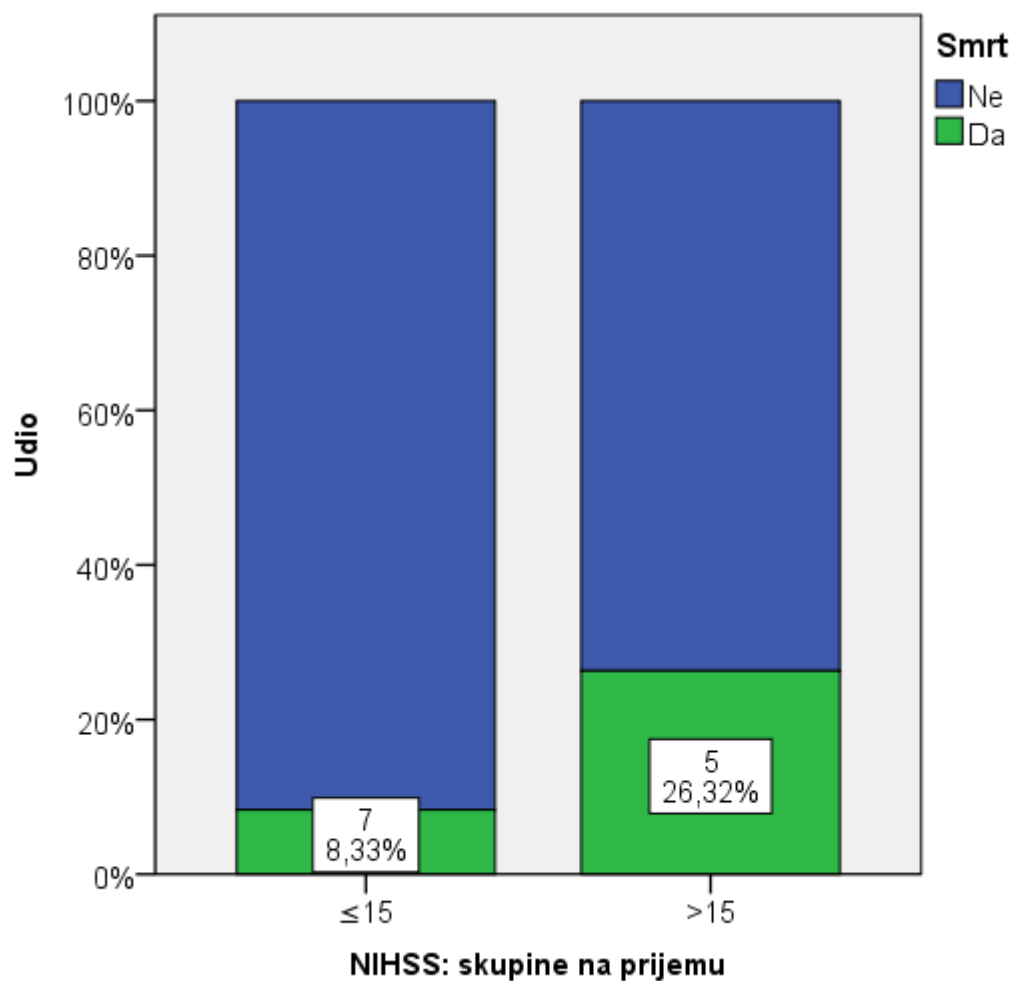
4.5 Razlika u distribuciji smrtnih ishoda u odnosu na NIHSS skupine kod prijama

Tablica 6. Razlika u distribuciji umrlih u odnosu na NIHSS skupine pri prijemu

			Smrt		Total
			Ne	Da	
NIHSS: skupine pri prijemu	≤15	N %	77 91,7%	7 8,3%	84 100,0%
	>15	N %	14 73,7%	5 26,3%	19 100,0%
Total		N %	91 88,3%	12 11,7%	103 100,0%
Pearson $X^2=4,87$; $df=1$; $P=0,027$					

Tablica 6 i Slika 8 (slijedeća stranica) prikazuju razlike u distribuciji smrtnog ishoda u odnosu na NIHSS bodovne skupine pri prijemu, gdje je zbroj bodova 15 uzet kao granična vrijednost. U NIHSS skupini s bodovnim zbrojem većim od 15 bilo je značajno više smrtnih ishoda (26,3% prema 8,3%, $P=0,027$).

Slika 8. Razlika u distribuciji umrlih u odnosu na NIHSS skupine pri prijemu



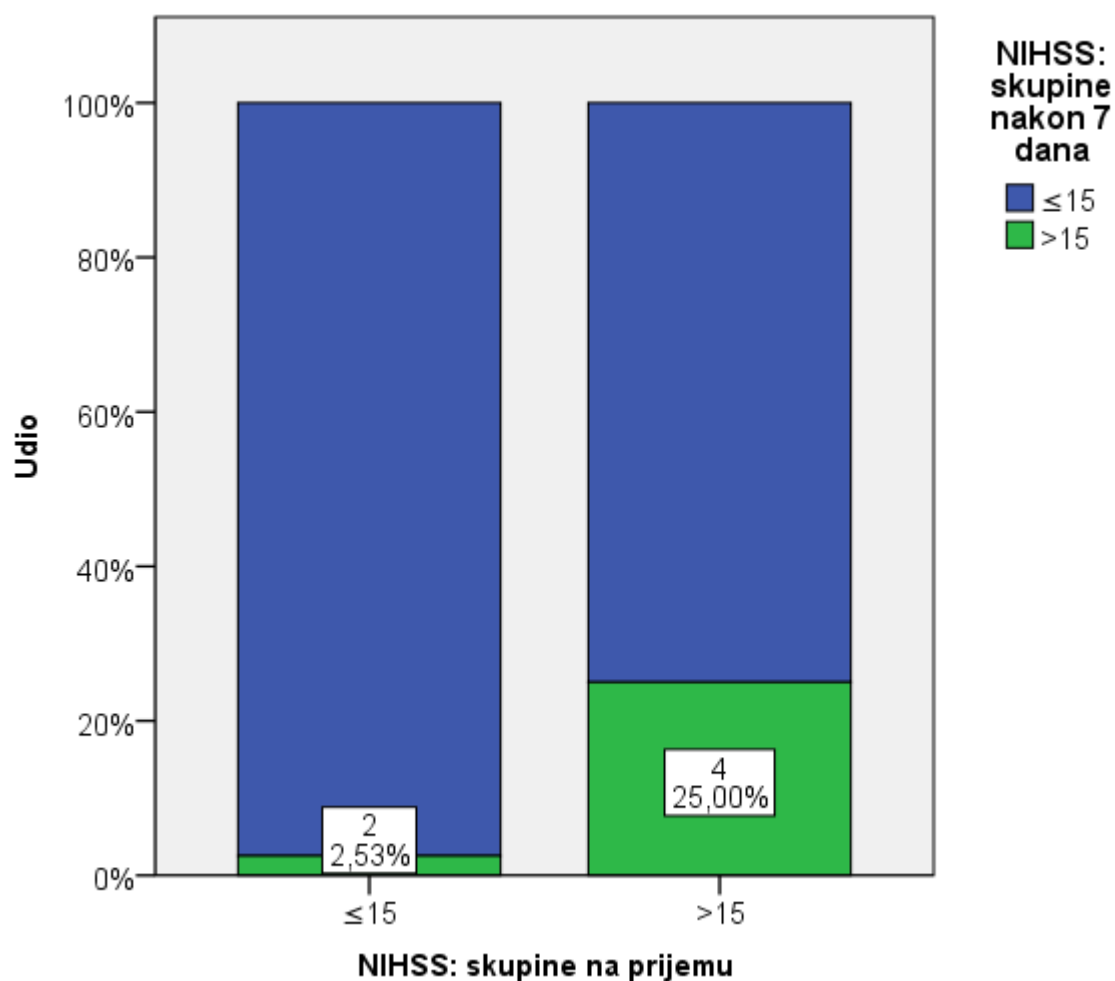
U grupi bolesnika čiji je NIHSS bodovni zbroj kod prijama bio veći od 15 značajno je veći udio smrtnih ishoda (5 bolesnika od ukupno 19 ili 26,32%) za razliku od grupe bolesnika kod kojih je NIHSS zbroj pri prijemu bio jednak ili niži od 15, gdje je umrlo 7 od ukupno 84 bolesnika ili 8,33%.

Slično, značajno više bolesnika koji su imali viši NIHSS bodovni zbroj (>15) pri prijemu, imalo je i lošiji NIHSS zbroj u kontrolnom razdoblju nakon 7 dana (25,0% prema 2,5%, P=0,002; Tablica 7 i Slika 9.-slijedeća stranica)

Tablica 7. Razlika u distribuciji NIHSS nakon 7 dana u odnosu na NIHSS skupine pri prijemu

			NIHSS: skupine nakon 7 dana		Total
			≤15	>15	
NIHSS: skupine na prijemu	≤15	N	77	2	79
		%	97,5%	2,5%	100,0%
	>15	N	12	4	16
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Total		N	89	6	95
		%	93,7%	6,3%	100,0%
Pearson X ² =4,87; df=1; P=0,002					

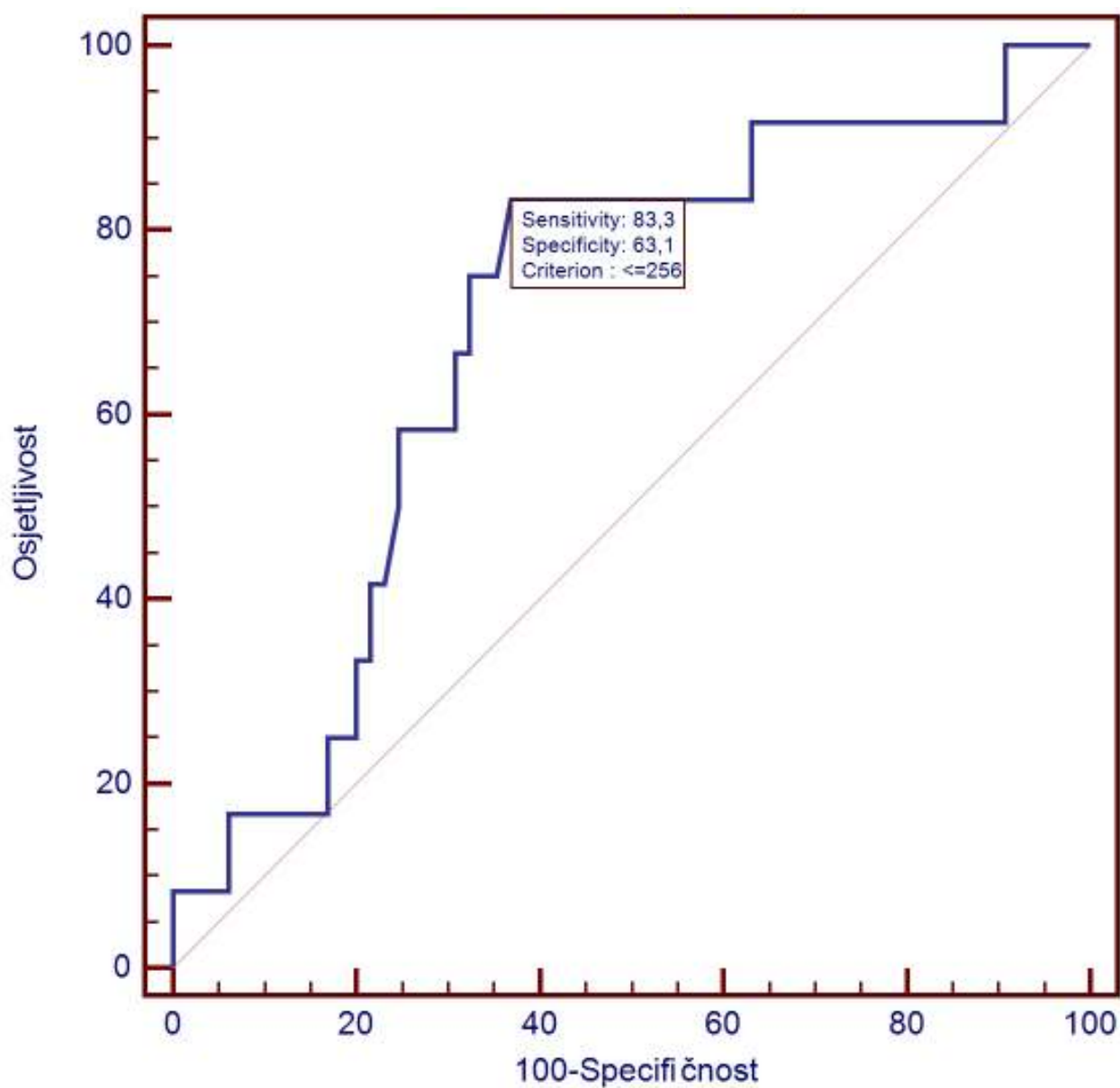
Slika 9. Razlika u distribuciji NIHSS nakon 7 dana u odnosu na NIHSS skupine pri prijemu



Grafički prikaz razlike u distribuciji NIHSS zbroja nakon 7 dana u odnosu na NIHSS zbroj kod prijama ukazuje na značajno lošiji ishod liječenja (25%) kod bolesnika kod kojih je u početku bila teža klinička slika-NIHSS veći od 15 (4 od 16 bolesnika), dok je u drugoj grupi bolesnika s NIHSS zbrojem jednakim ili manjim od 15 samo 2,53% (2 od ukupno 79) bolesnika imalo lošiji ishod liječenja od 15 bodova NIHSS.

4.6 Povezanost učestalosti komplikacija hemoragizacije kod bolesnika sa povišenom koncentracijom serumskog urata liječenih alteplazom, određenje granične (*cut off*) vrijednosti serumske urične kiseline

Slika 10. ROC krivulja predikcije granične vrijednosti serumske urične kiseline u odnosu na intracerebralna krvarenja



Tablica 8. Statistika ROC krivulje granične vrijednosti urične kiseline u odnosu na prisutnost intracerebralnog krvarenja

Uzorak		77
Pozitivna skupina :	Intracerebralno krvarenje = 1	12
Negativna skupina:	Intracerebralno krvarenje = 0	65

Područje ispod ROC krivulje (AUC)	0,695
Standardna greška	0,0807
95% interval pouzdanosti	0,579 to 0,795
z statistika	2,415
Granična vrijednost	256 $\mu\text{mol/L}$
Razina značajnosti P	0,0157

Slika 10. i Tablica 8. prikazuju ROC (*receiver operating characteristic*) analizu kojom se pokušala utvrditi značajna granična vrijednost serumske urične kiseline u predikciji nastanka intracerebralnog krvarenja. Kao granična vrijednost urične kiseline s obzirom na rezultate ROC analize uzeta je **256** $\mu\text{mol/L}$ (osjetljivost od 83% i specifičnost od 63%, $P=0,0157$) i time su definirane skupine s niskom razinom urata ($\leq 256 \mu\text{mol/L}$) i s visokom razinom urata ($>256 \mu\text{mol/L}$).

4.7 Usporedba kvantitativnih vrijednosti između skupina s niskim i visokim vrijednostima urične kiseline (*nezavisni t-test i Mann-Whitney U test*)

Tablica 9.

		Urična kiselina: skupine								P
		N	Min	Max	Aritmetička sredina	SD	25. percentila	Medijan	75. percentila	
Dob (godine)	≤256	34	43	84	66,24	10,89	59,00	69,00	73,00	0,770
	>256	43	31	83	65,51	10,61	59,00	67,00	74,00	
Time to door (min)	≤256	34	30	189	84,71	36,88	55,00	78,00	105,00	0,317
	>256	43	20	150	76,56	33,86	50,00	75,00	100,00	
Door to needle (min)	≤256	34	15	100	56,53	18,85	40,00	55,00	70,00	0,436
	>256	43	25	145	60,35	22,95	45,00	60,00	69,00	
SBP adm (mmHg)	≤256	34	110	223	157,82	25,91	139,00	153,00	174,00	0,031
	>256	43	130	230	170,74	25,45	150,00	166,00	190,00	
DBP adm (mmHg)	≤256	34	60	117	87,59	13,23	80,00	90,00	100,00	0,025
	>256	43	60	130	95,63	16,73	81,00	95,00	105,00	
SBP preT (mmHg)	≤256	34	91	198	156,09	24,83	137,00	157,00	172,00	0,217
	>256	43	114	205	162,57	20,53	148,00	170,00	176,00	
DBP pre T (mmHg)	≤256	34	56	118	84,59	15,07	75,00	85,00	94,00	0,057
	>256	43	64	124	91,52	15,87	79,00	91,50	104,00	
MRS adm*	≤256	34	2	5	4,32	,81	4,00	4,50	5,00	0,096
	>256	43	1	5	3,91	1,09	3,00	4,00	5,00	
MRS nakon 2 sata*	≤256	34	1	5	3,85	1,26	3,00	4,00	5,00	0,194
	>256	43	0	5	3,55	1,25	3,00	4,00	4,00	
MRS 7 dana*	≤256	34	0	6	3,18	1,82	1,00	4,00	5,00	0,128
	>256	43	0	6	2,57	1,80	1,00	3,00	4,00	
MRS razlika*	≤256	34	-1	5	1,15	1,50	,00	1,00	2,00	0,301
	>256	43	-3	5	1,31	1,57	1,00	1,00	2,00	
NIHSS adm*	≤256	34	4	22	12,09	5,02	8,00	11,50	16,00	0,006
	>256	43	4	21	9,02	4,24	6,00	8,00	12,00	
NIHSS nakon 2 sata*	≤256	34	1	22	8,94	5,79	4,00	8,00	13,00	0,142
	>256	43	0	17	6,76	4,29	4,00	5,00	9,00	
NIHSS 7 dana*	≤256	34	0	23	6,69	5,58	2,50	6,00	10,00	0,078
	>256	43	0	19	4,58	4,52	1,00	3,00	6,50	
NIHSS razlika*	≤256	34	1	13	5,16	3,14	2,50	5,00	8,00	0,534
	>256	43	0	10	4,48	2,36	3,00	4,00	6,50	
Hospitalizacija (dani)	≤256	34	1	20	10,00	4,75	6,00	9,50	13,00	0,523
	>256	43	2	20	10,70	4,74	7,00	11,00	14,00	

* obilježene varijable obrađene su Mann-Whitney U test-om

Tablica 9. prikazuje razlike između skupina s niskim i visokim uratima u odnosu na pojedine kliničke parametre.

Značajne razlike, koje su usporedive s prethodno napravljenim korelacijama (Tablica 4.), odnose se na sistolički i dijastolički tlak pri prijama, te NIHSS zbroj bodova pri prijama. Oba, sistolički i dijastolički tlak veći su u skupini s višom razinom urata, dok je NIHSS zbroj bodova kod prijama manji u skupini s većom razinom urata.

Obzirom na raspodjelu varijable označene s * analizirane su neparametrijskim Mann-Whitney U testom i pri njihovoj interpretaciji treba gledati razlike u medijanima i odgovarajućim interkvartilnim rasponima.

Ostale varijable su analizirane nezavisnim t-testom i kod njih pratimo aritmetičke sredine i standardne devijacije.

4.8 Usporedba kategorijskih vrijednosti između skupina s niskim i visokim vrijednostima urične kiseline: χ^2 test razlika distribucija

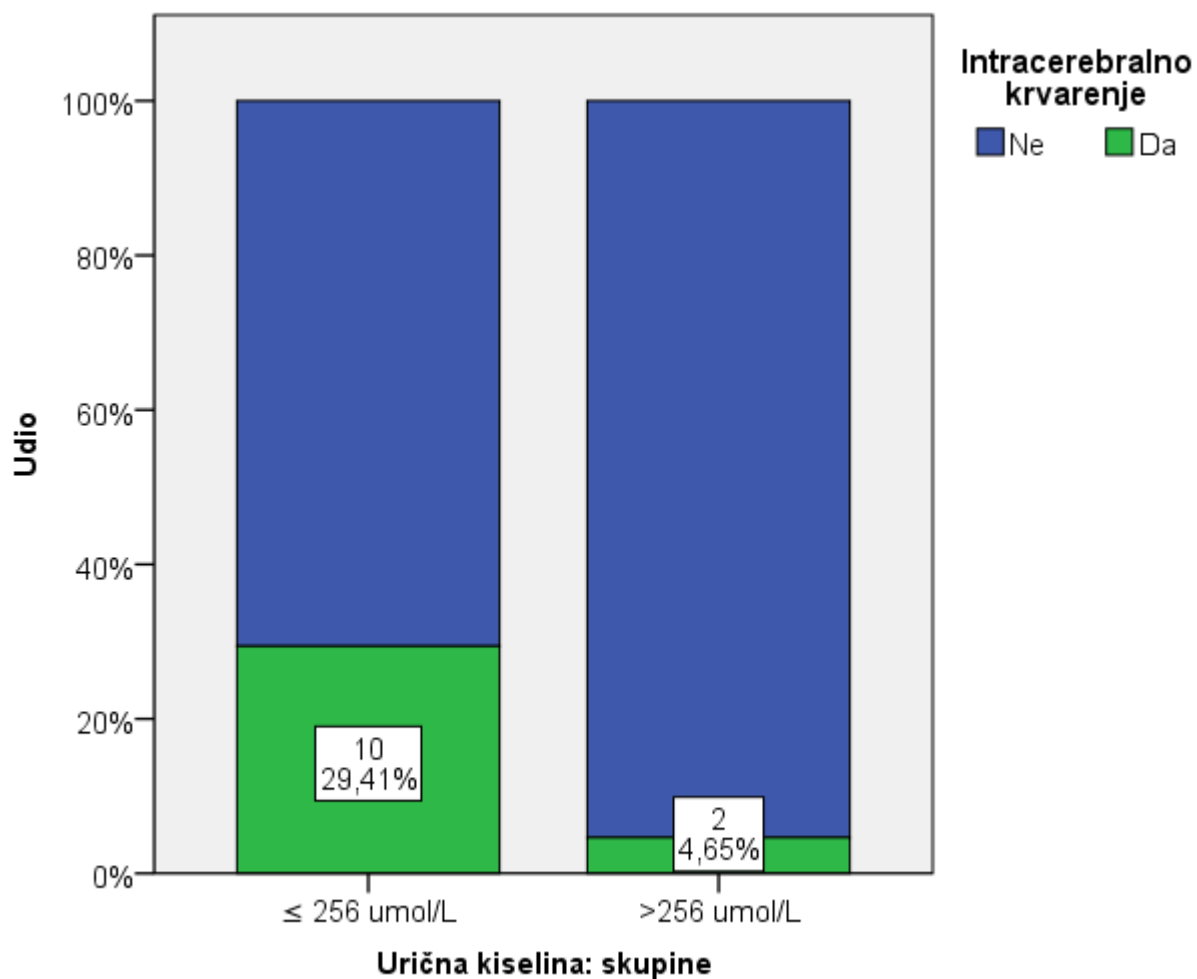
Tablica 10.

		Urična kiselina: skupine				X ²	df	P
		≤256 μmol/L N=34		>256 μmol/L N=43				
		N	%	N	%			
Spol	Muški	14	41,18%	23	53,49%	1,15	1	0,283
	Ženski	20	58,82%	20	46,51%			
Intracerebralno krvarenje	Ne	24	70,59%	41	95,35%	8,84	1	0,003
	Da	10	29,41%	2	4,65%			
Smrt	Ne	31	91,18%	40	93,02%	0,09	1	0,764
	Da	3	8,82%	3	6,98%			
Fibrilacija atrijska	Ne	31	91,18%	28	65,12%	7,19	1	0,007
	Da	3	8,82%	15	34,88%			
Diabetes mellitus	Ne	28	82,35%	34	79,07%	0,13	1	0,718
	Da	6	17,65%	9	20,93%			
Hipertenzija	Ne	7	20,59%	5	11,63%	1,15	1	0,282
	Da	27	79,41%	38	88,37%			
Hiperlipidemija	Ne	12	35,29%	20	46,51%	0,984	1	0,321
	Da	22	64,71%	23	53,49%			

Tablica 10. prikazuje razliku u distribuciji pojedinih kategorijskih varijabli u odnosu na nisku i visoku razinu urata (granična vrijednost 256 μmol/L)

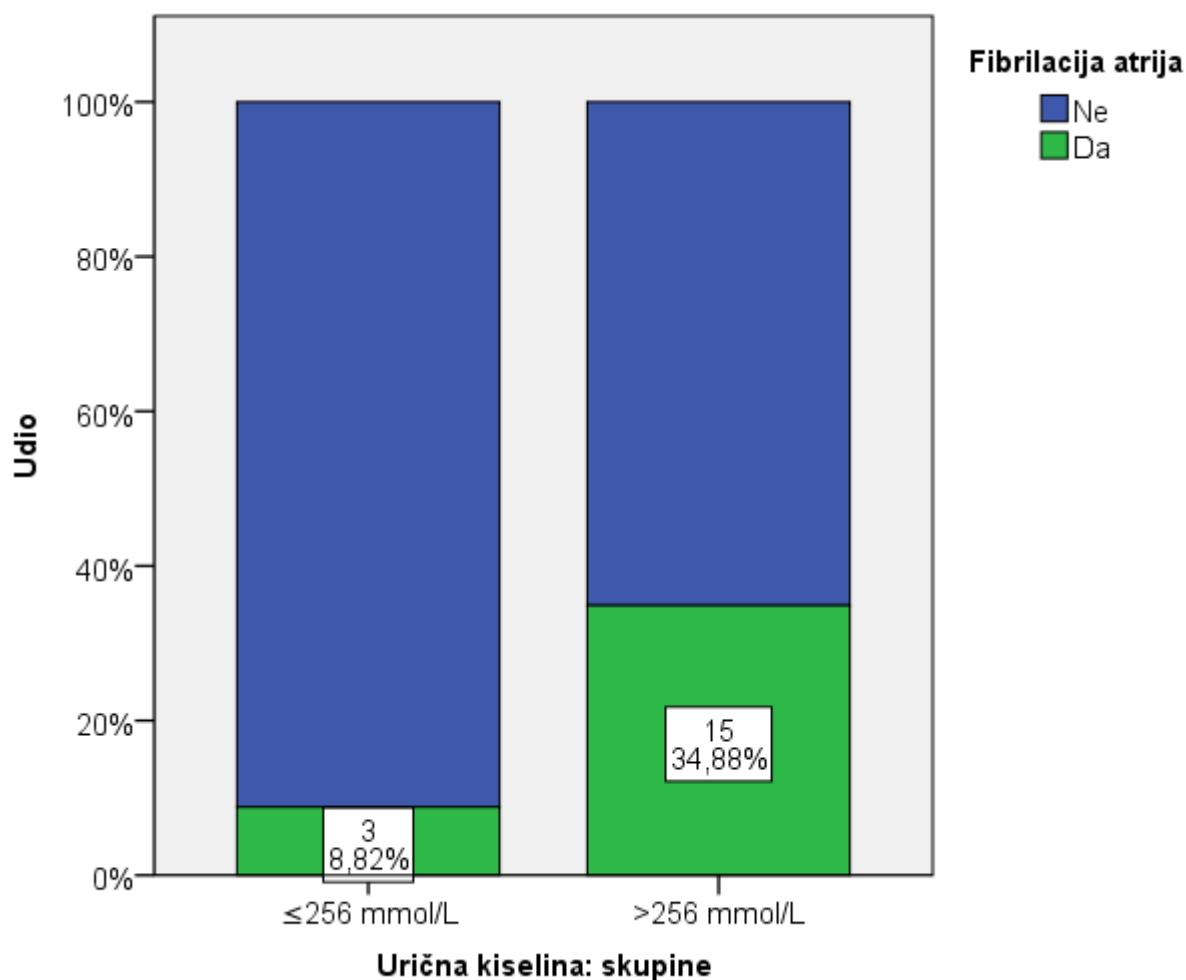
Značajne su razlike (označene crvenom) učestalosti intracerebralnog krvarenja (29,4% prema 4,6%) i fibrilacije atrijske (8,8% prema 34,9%) što je prikazano na Slikama 11. i 12. (slijedeća stranica), dok ostale varijable nisu ukazivale na statistički značajnu razliku distribucije.

Slika 11. Razlika u raspodjeli pojave intracerebralnog krvarenja u odnosu na skupine urične kiseline u serumu



Iz slike je razvidno da unutar grupe bolesnika čija koncentracija urične kiseline iznosi jednako ili manje od 256 $\mu\text{mol/L}$ ima značajno više intracerebralnog krvarenja (10 bolesnika od ukupno 34, što čini 29,41%), dok su u grupi od 43 bolesnika čija je razina urične kiseline viša od 256 $\mu\text{mol/L}$ bila samo 2 slučaja krvarenja, odn. 4,65%.

Slika 12. Razlika u raspodjeli fibrilacije atrijske u odnosu na skupine urične kiseline



Slika prikazuje distribuciju pojave atrijske fibrilacije koja je sa statističkom značajnosti učestalija u grupi bolesnika s razinom urične kiseline u serumu iznad 256 $\mu\text{mol/L}$ i 256 $\mu\text{mol/L}$ prisutna je u 15 od ukupno 43 bolesnika, što čini 34,88%.

U grupi bolesnika s vrijednostima urične kiseline ispod 256 $\mu\text{mol/L}$ fibrilacija je značajno rjeđa i nalazi se u samo 3 bolesnika od ukupno 34, što u postocima iznosi 8,82%.

4.9 Odnos sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijama i ishoda liječenja u zbroju NIHSS, pojave intracerebralnog krvarenja i smrtnog ishoda

Temeljem dobivenih rezultata o povezanosti razine serumske urične kiseline s vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijama, te sistoličkog tlaka uoči provođenja trombolitičkog liječenja koji su prikazani u Tablici 4, te Slikama 1-3, zanimalo nas je kakav kakav je ishod bolesnika s povišenim tlakom kod prijama u odnosu na one bez hipertenzije. Korelirali smo zbroj bodova NIHSS nakon 7 dana, pojavu intracerebralnog krvarenja, te smrtni ishod.

Tablica 11. Odnos sistoličkog tlaka pri prijemu i ishoda liječenja prema NIHSS zbroju nakon 7 dana

Sistolički tlak pri prijemu * NIHSS: skupine nakon 7 dana

		Crosstab		Ukupno
		NIHSS: skupine nakon 7 dana		
		≤15	>15	
Sistolički tlak pri prijemu	<140 mmHg	N 14	N 2	N 16
		% 87,5%	% 12,5%	% 100,0%
	≥140 mmHg	N 75	N 4	N 79
		% 94,9%	% 5,1%	% 100,0%
Ukupno		N 89	N 6	N 95
		% 93,7%	% 6,3%	% 100,0%
Pearsonov X2 test=1,244, df=1, P=0,265				

Iz Tablice 11. je vidljivo da značajne korelacije između vrijednosti normalnog i povišenog tlaka, te ishoda liječenja nema.

Većina bolesnika, 75 od 79 (94,9%) s hipertenzijom ima nakon sedam dana NIHSS zbroj manji od 15, a unutar grupe normotenzivnih bolesnika 14 od ukupno 16 ima ishod manji od 15 bodova NIHSS.

Tablica 12. Odnos dijastoličkog tlaka pri prijemu i ishoda liječenja prema NIHSS zbroju nakon 7 dana

Dijastolički tlak pri prijemu * NIHSS: skupine nakon 7 dana

Crosstab

			NIHSS: skupine nakon 7 dana		Ukupno
			≤15	>15	
Dijastolički tlak pri prijemu	<90 mmHg	N	31	3	34
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	≥90 mmHg	N	58	3	61
		%	95,1%	4,9%	100,0%
Ukupno		N	89	6	95
		%	93,7%	6,3%	100,0%
Pearsonov X2 test=0,56, df=1, P=0,453					

Podaci prikazani u Tablici 12 ne ukazuju na povezanost povišenog dijastoličkog tlaka kod prijama s lošijim ishodom liječenja nakon 7 dana.

Vidljivo je da u grupi hipertoničara, od njih ukupno 61 samo 3 (4,9%) ima ishod veći od 15 bodova NIHSS. U grupi bolesnika s dijastoličkim tlakom nižim od 90 mm Hg, od njih ukupno 34, samo 3 (8,8%) ima ishod iznad 15 bodova NIHSS.

Tablica 13. Odnos sistoličkog tlaka pri prijemu i pojave intracerebralnog krvarenja

Sistolički tlak pri prijemu * Intracerebralno krvarenje

Crosstab

			Intracerebralno krvarenje		Ukupno
			Ne	Da	
Sistolički tlak pri prijemu	<140 mmHg	N	14	3	17
		%	82,4%	17,6%	100,0%
	≥140 mmHg	N	73	13	86
		%	84,9%	15,1%	100,0%
Ukupno		N	87	16	103
		%	84,5%	15,5%	100,0%

Pearsonov X2 test=0,69, df=1, P=0,792

Iz Tablice 13. ne vidimo povezanost hipertenzije pri prijemu s pojavom intracerebralnog krvarenja nakon liječenja trombolizom. Od ukupno 86 bolesnika s hipertenzijom kod prijama kod njih 13 bilo je krvarenja, što predstavlja 15,1%.

U grupi normotenzivnih bolesnika, njih 17, krvarenja je bilo kod 3 bolesnika, dakle u 17,6% slučajeva.

Tablica 14. Odnos dijastoličkog tlaka pri prijemu i pojave intracerebralnog krvarenja

Dijastolički tlak pri prijemu * Intracerebralno krvarenje

Crosstab

			Intracerebralno krvarenje		Ukupno
			Ne	Da	
Dijastolički tlak pri prijemu	<90 mmHg	N	30	5	35
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	≥90 mmHg	N	57	11	68
		%	83,8%	16,2%	100,0%
Ukupno		N	87	16	103
		%	84,5%	15,5%	100,0%

Pearsonov X2 test=0,63, df=1, P=0,802

Kod 11 bolesnika s povišenim dijastoličkim tlakom kod prijama od njih ukupno 68 (16,2%) nađeno je krvarenje, dok je u grupi bolesnika s normalnim vrijednostima dijastoličkog tlaka, krvarenje bilo u 5 od 35 bolesnika (14,3%) što ne ukazuje na statistički značajnu različitost.

Tablica 15. Odnos sistoličkog tlaka i smrtnog ishoda

Sistolički tlak pri prijemu * Smrt

Crosstab

			Smrt		Ukupno
			Ne	Da	
Sistolički tlak pri prijemu	<140 mmHg	N	15	2	17
		%	88,2%	11,8%	100,0%
	≥140 mmHg	N	76	10	86
		%	88,4%	11,6%	100,0%
Ukupno		N	91	12	103
		%	88,3%	11,7%	100,0%
Pearsonov X2 test=0,00, df=1, P=0,987					

Podaci prikazani u Tablici 15. na govore u prilog povezanosti povišenog sistoličkog tlaka i smrtnog ishoda. Od 86 hipertenzivnih bolesnika 10 je umrlo (11,6%), dok je u grupi normotenzivnih, od njih ukupno 17 umrlo 2 (11,8%).

Tablica 16. Odnos dijastoličkog tlaka i smrtnog ishoda

Crosstab

			Smrt		Ukupno
			Ne	Da	
Dijastolički tlak pri prijemu	<90 mmHg	N	32	3	35
		%	91,4%	8,6%	100,0%
	>=90 mmHg	N	59	9	68
		%	86,8%	13,2%	100,0%
Ukupno		N	91	12	103
		%	88,3%	11,7%	100,0%
Pearsonov X2 test=0,48, df=1, P=0,485					

Niti podaci iz posljednje Tablice 16. ne ukazuju na povezanost tlaka kod prijama i smrtnog ishoda. Iz grupe od ukupno 68 bolesnika s povišenim dijastoličkim tlakom kod prijama, njih 9 (11,7%) je umrlo.

U grupi bolesnika s normalnim dijastoličkim tlakom kod prijama, od njih ukupno 35, umrlo je 3 (8,6%).

5. DISKUSIJA

U ovo ispitivanje uključeno je ukupno 103 bolesnika, 51 muškog spola i 52 ženskog spola, prosječne životne dobi $65,61 \pm 10,89$ godina, što je neznatno niže u odnosu na podatke dostupne iz SITS-MOST registra za isto razdoblje, a iznosi 67 godina za sve slučajeve trombolizirane u Hrvatskoj i 68 u Europi u istom razdoblju. (137)

Zapažamo podjednaki udio oba spola, iako je u Hrvatskoj, prema epidemiološkim podacima za infarkt mozga 2008. godine, prevalencija ženskog spola 59,7% (3). Uspoređujući pak podatke s onima iz SITS-MOST-a za referentno razdoblje, dominira muški spol kako u Hrvatskoj (55%), tako i u svim europskim centrima (56%).(137)

Aritmetička sredina vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka kod dolaska u bolnicu iznosila je $163,18 \pm 27,30$ mm Hg, što je oko 13 mm Hg više od prosjeka za Hrvatsku i 12 mm Hg više od europskih podataka. Glede vrijednosti dijastoličkog tlaka kod prijama, aritmetička sredina bila je $92,51 \pm 15,80$ mm Hg, što je uspoređujući s vrijednostima na razine Hrvatske 7,5 mm Hg, a Europe 10,5 mm Hg viša vrijednost. Objašnjenje ovako velike razlike u tlakovima kod prijama teško je objasniti, poglavito jer je ona vrlo mala kad se uspoređuju vrijednosti svih hrvatskih centara i europskih (Hrvatska 150/85 mm Hg; Europa 151/82 mm Hg), te se na temelju iznesenog stječe dojam da je najveći broj nereguliranih hipertoničara u našem centru. Nužno je ovdje napomenuti da je među ispitanicima bilo i onih koji nisu kontrolirali svoj tlak ranije, niti uzimali antihipertenzivnu terapiju, te je razvoj infarkta mozga bio ujedno i početak liječenja hipertenzije. U SITS registru ne postoje podaci o vrijednostima tlakova bolesnika odmah po dolasku u bolnicu, već samo prije početka infuzije alteplaze, te pretpostavljamo da su to terapijom korigirane vrijednosti tlakova, te da su i u ostalim centrima njihove vrijednosti više.

Tijekom 2005 godine provedena je studija „Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj“ (EH-UH) u koju je uključeno 1447 ispitanika iz cijele zemlje. (138). Po iznesenim rezultatima prevalencija hipertenzije prilagođene dobi iznosila je 37,5%, a sukladna je dobivenim rezultatima u zapadnoeuropskim zemljama (Italija 37,7%, Njemačka 55,3%, Poljska 44,5%) (139, 140, 141) U našoj populaciji, kao i u većini ostalih, prevalencija hipertenzije raste s dobi u oba spola, izrazitija je u muškaraca prije pete dekade života, a nakon toga razdoblja u žena. Isti izvor navodi kako je 59% hipertoničara liječeno

antihipertenzivima, što bi govorilo da je u Hrvatskoj više bolesnika liječenih antihipertenzivima i da postoji veća svjesnost o hipertenziji od europskog prosjeka (Njemačka 26,1; Italija 32%) U EH-UH zapažene su i regionalne razlike u prevalenciji hipertenzije (142) Tako je sveukupna prevalencija hipertenzije niža u mediteranskoj regiji (mediteranska vs. kontinentalna Hrvatska=35% vs. 38%) s najnižom prevalencijom u Istri i Hrvatskom primorju (29%), a najvišom u sjeverozapadnoj Hrvatskoj (43,5%). Navedene regionalne razlike objašnjavaju se najnižim indeksom tjelesne mase u istarskoj regiji, kao i najvišim mjesečnim primanjima i najvišim stupnjem obrazovanja.

Nadalje, utvrđeno je da akutni hipertenzivni odgovor nastaje u više od 50% bolesnika s akutnim infarktom mozga, a uključuje i prethodno normotenzivne i hipertenzivne bolesnike.(21) Primarni razlog takvog zbivanja je oštećenje ili pritisak moždanih područja koja reguliraju aktivnost autonomnog živčanog sustava.(143) Prethodno postojeća hipertenzija, diabetes i povišena razina serumskog kreatinina dopunski utječu na porast tlaka. Glavobolja, retencija mokraće, infekcija i stres vezan uz dolazak u bolnicu, vode do poremećaja ravnoteže autonomnog živčanog sustava (144), aktivirajući simpatičku adrenomedularnu osovinu, te podižu razinu cirkulirajućih kateholamina i upalnih citokina koji doprinose hipertenzivnom odgovoru.(145)

Iako vrijednosti krvnog tlaka kod dolaska znatno odudaraju od prosjeka ostalih hrvatskih i europskih podataka, vrijednosti izmjerene neposredno pred početak infuzije alteplaze su niže. Prosječan sistolički tlak (SBP preT) je $158,70 \pm 23,20$ mm Hg, a dijastolički (DBP preT) $87,87 \pm 14,88$ mm Hg, za razliku od hrvatskog prosjeka 150/85 mm Hg i europskog 151/82 mm Hg. Potreba za daljnim spuštanjem krvnog tlaka u kliničkoj praksi često je ograničena tzv „vremenskim prozorom“.

Vrijeme proteklo od nastanka simptoma infarkta mozga do dolaska u bolnicu, tzv. „time to door“ iznosi prosječnih $78,64 \pm 37,75$ minuta i za 7,5 minute je duže od europskog prosjeka od 71 minuta.

Vrijeme proteklo od dolaska bolesnika u Hitnu prijamnu službu, do početka primanja lijeka (engl. „door to needle time“) značajno je kraće od ostalih hrvatskih centara gdje ono iznosi 80 minuta, te europskih sa prosjekom od 65 minuta, i iznosi $60,78 \pm 22,55$ minuta.

Ovako kratko vrijeme potrebno za obradu bolesnika, rezultat je višegodišnjih napora neurologa u osvješćivanju kolega i svih pratećih službi unutar bolesnice glede prihvaćanja infarkta mozga kao medicinskog slučaja visokog prioriteta i hitnoće.

Iako je „vremenski prozor“ produžen na vrijeme od 4 i pol sata, kako bi liječenje alteplazom bilo dostupno što većem broju oboljelih, potrebno je uložiti maksimalan napor da bi liječenje alteplazom započelo što ranije. Podaci iz SITS-MOST-a govore da se nakon produženja „vremenskog prozora“ na 4,5 sata povećao broj tromboliziranih bolesnika, ali ne i vrijeme potrebno za obradu bolesnika nakon dolaska u bolnicu, tzv. „door to needle“. Prema objavljenim rezultatima ECASS III (The European Cooperative Acute Stroke Study III) alteplaza aplicirana između 3 i 4,5 sata nakon nastanka simptoma značajno poboljšava klinički ishod u poredbi s placebo (103), apsolutno poboljšanje bilo je 7,2%, a prilagođeni OR dobrog ishoda (mRS 0-1) bio je 1.42, 1.02-1.98. Mortalitet se nije značajno razlikovao (7,7% vs. 8,4%), ali bilo je više signifikantnih intracerebralnih krvarenja u grupi koja je liječena alteplazom (2,4% vs. 0,2%). Korist liječenja je to veća što se ranije započne. Potreban broj liječenih da bi jedan bolesnik imao povoljan ishod raste s 4,5 tijekom prvih 90 minuta, na 9 tijekom tri sata, sve do 14 bolesnika liječenih između 3 i 4,5 sata, a da bi jedan od njih imao povoljan ishod liječenja. (146)

Među ispitanicima u ovom istraživanju, ukupno njih 16 trombolizirano je nakon 3 sata od početnih znakova infarkta mozga, prosječnog vremena 207,38 minuta (u rasponu od 185 do 240 minuta). Od njih 16, dvoje bolesnika imalo je nesimptomatsko intracerebralno krvarenje, s oporavkom prema bodovnoj skali mRS 3 i 4. Troje bolesnika je umrlo (tromboliziran u 190'-umro 9. dan liječenja, 200'-umro 2. dan i 265'-umro 4. dan). Niti jedan iz grupe preminulih bolesnika tromboliziranih unutar 3-4,5 sata po nastanku infarkta mozga nije imao nikakav oblik intracerebralnog krvarenja. Broj ispitanika je daleko premalen da bismo na temelju njega donosili zaključke o eventualnoj sigurnosti i/ili djelotvornosti trombolitičke terapije primijenjene nakon 3 sata.

Analizirajući čimbenike rizika svaki zasebno, dominira svakako arterijska hipertenzija, prisutna kao čimbenik rizika u 84,3% bolesnika, koji je blizak postotoku navedenom za sve hrvatske centre i iznosi 82%, a premašuje podatke iz SITS registra za Europu gdje je hipertenzija zastupljena kod 63% bolesnika. (Tablica 3.)

Krvni tlak predstavlja najkonzistentniji i najsnažniji čimbenik predviđanja infarkta mozga, a na koji se može utjecati. Uzevši u obzir prikupljene rezultate ukupno 61 studije, the Prospective Studies Collaboration prikazala je jaku log-linearnu povezanost između infarkta mozga s smrtnim ishodom i krvnog tlaka. U životnoj dobi od 40 do 69 godina, svaka razlika

od 20 mm Hg sistoličkog, te 10 mm Hg dijastoličkog tlaka povezana je s više od dvostrukog porasta razlike u mortalitetu. (147) O sličnim je rezultatima izvjestila i Asian Pacific Cohort Studies Collaboration, koje nalazi da u oba spola sistolički krvni tlak ima veću prediktivnu vrijednost od dijastoličkoga u svim dobnim skupinama, osim u grupi muškaraca mlađih od 50 godina. (148) Zanimljivi su i rezultati Ohasama studije koji nalaze da na svako povećanje od 10 mm Hg sistoličkog ili 5 mm Hg dijastoličkog krvnog tlaka raste i rizik infarkta mozga za 30% odn. 20%. (149)

I da se ponovo vratimo SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register), u objavljenim retrospektivnim analizama ishoda liječenja alteplazom 10 812 bolesnika u kojima su multivarijantnim analizama došli do zaključka da sistolički krvni tlak, kao kontinuirana varijabla (srednje vrijednosti 151 mm Hg) predviđa lošiji ishod liječenja ($P < 0,001$). Kao kategorijska varijabla, sistolički krvni tlak pokazuje linearnu povezanost s simptomatskim intracerebralnom krvarenjem, a tzv U-oblikom povezanosti s smrtnim ishodom i ovisnošću o drugoj osobi u prvom tromjesečju nakon preboljelog infarkta mozga. Sistolički krvni tlak u rasponu od 141-150 mm Hg povezan je s najboljim ishodom liječenja ($p < 0,05$). (150) Iako najznačajniji čimbenik rizika, na njega je moguće utjecati izborom iz širokog repertoara postojeće terapije.

Slijedeća po zastupljenosti čimbenika rizika jest hiperlipidemija s udjelom od 58,25%, što je ponovno znatno veći postotak od onog za Hrvatsku (31%) i evropske centre u kojima je zastupljena s 33%. I ovdje treba napomenuti da je taj čimbenik rizika kod mnogih bolesnika otkriven tek prilikom obrade nakon nastanka infarkta mozga, a da za nju nisu ranije znali, niti uzimali statine. Osvrtom na zbirne rezultate ukupno 26 studija sa statinima a koje su uključivale 95 000 bolesnika, incidencija infarkta mozga smanjena je s 3,4% na 2,7% (30), i to na račun smanjenja onih oblika infarkta mozga koji ostavljaju blaže posljedice s 2,7% na 2,1%.

Na trećem mjestu po zastupljenosti čimbenika rizika nalazi se fibrilacija atriya, prisutna kod naših 25 bolesnika ili 24,27% i ovim podacima uklapamo se u hrvatski i europski prosjek koji imaju 24% udjela fibrilacije atriya među čimbenicima rizika. I ovdje se nalazi znatan udio bolesnika koji prije nastanka infarkta mozga nisu znali za taj poremećaj i nisu bili na antikoagulantnoj terapiji. Relativno visok postotak otkrivanja fibrilacije atriya rezultat je odluke da svakom bolesniku tijekom obrade učinimo 24-satni Holter EKG. Takav stav

temeljimo na objavljenim podacima da u oko 5% bolesnika s akutnim infarktom mozga i urednim klasičnim EKG-om, Holter EKG-om se utvrdi fibrilacija atrijska. (151)

Iako je fibrilacija atrijska najčešći kardiološki uzrok nastanka akutnog infarkta mozga, veliki broj bolesnika nije niti na antiagregacijskoj, niti na antikoagulantnoj terapiji, a određeni broj onih na antikoagulantnoj terapiji su terapijski subdozirani, odn. njihov INR je niži od minimalno protektivnih 2,00.

O'Donnell i suradnici objavili su rezultate studije na 948 bolesnika s fibrilacijom atrijska s raznim opcijama liječenja. Poređujući učinak antiagregacijskog liječenja (OR 0.7; 95% CI 0.5-0.995) i warfarina u terapijskoj širini (OR 0.4; CI 0.2-0.6) u odnosu na bolesnike koji nisu uzimali antitrombotsku terapiju, našli su značajno smanjenje smrtnog ishoda ili teže ovisnosti (R 0.5; 0.3-0.9) kod onih liječenih, s manjim pozitivnim učinkom antiagregacijskog liječenja u odnosu na warfarin. (23)

Među najmanje zastupljenim čimbenikom rizika je šećerna bolest, u ovom istraživanju prisutna kod 21 bolesnika ili 20,39%. Šećerna bolest je čimbenik rizika najmanje zastupljen i u svim Hrvatskim centrima (18%), i u Europi (17%). Činjenica jest da ne postoje čvrsti dokazi o smanjenju incidencije infarkta mozga kontrolom glikemije (27), no rezultati PROACT II studije (152) ukazuju na povećani rizik SICH u bolesnika s glikemijom većom od 11,1 mmol/L kod nastanka infarkta mozga. Mehanizam povezanosti hiperglikemije i ICH nije sasvim jasna. Brojna istraživanja na životinjama dokazuju da hiperglikemija utječe na nastanak mikrovaskularnih oštećenja, te na oštećenja krvno-moždane barijere (BBB), što za posljedicu ima hemorašku tranziciju područja mozga prethodno pogođenog infarktom. Suprotno, Sylaja sa suradnicima (153) ne nalazi postojanje diabetesa kao čimbenika rizika za nastanak SICH, unatoč činjenice da mnogi bolesnici koji imaju šećernu bolest imaju povišenu glukozu pri pojavi znakova akutnog infarkta mozga. Nagada se da je razina glikemije kod prijama, a ne šećerna bolest sama po sebi, prediktivna za nastanak ICH. (154)

Pojava intracerebralnog krvarenja utvrđena je kontrolnim snimanjem MSCT-om unutar maksimalno 24 sata od provođenja sustavne trombolitičke terapije kod 16 naših bolesnika, odn. 15,53%. No, kao što je navedeno ranije u Rezultatima, kod 8 bolesnika radilo se o simptomatskom krvarenju (SICH), koje je kod 6 bolesnika imalo za posljedicu smrtni ishod, a kod 2 bolesnika pogoršanje NIHSS za više od 4 boda. (7,7%) Kod ostalih 8 bolesnika krvarenja su bila manje hemoraške tranzicije i nisu značajno pogoršale neurološko stanje. U

odnosu na SITS registar, gdje za sve hrvatske centre učestalost SICH 2,3%, kao i za Europu opažamo veliko odstupanje u našoj grupi liječenih bolesnika.

Unatoč činjenice da su komplikacije krvarenja rjeđe od propuštenih prilika za rekanalizaciju začepjenih moždanih arterija, među kliničarima strah od neželjenog ICH predstavlja najveću prepreku za odluku o provođenju trombolize. Krvarenje obično nastaje unutar jezgre infarkta, u čijoj podlozi je ishemičko oštećenje. Hemoraška tranzicija događa se i spontano, kod bolesnika koji nisu liječeni alteplazom, ali rjeđe, dok kod onih koji su dobili alteplazu. (155) ICH spektar varira od benignih petehijalnih krvarenja koja mogu biti posljedična reperfuziji, pa do velikih parenhimskih krvarenja s opsežnim „mass efektom“. Od niza potencijalnih uzroka za nastanak intracerebralnog krvarenja, dob bolesnika je svakako faktor oko kojeg se slaže većina studija. (156) ECASS II studija među prvima nudi rezultate o dobi kao jedinom neovisnom prediktivnom čimbeniku za nastanak parenhimskog krvarenja, pri čemu je omjer izgled (OR) 1.3 za svaki porast od 10 godina života. (157) Rezultati studije objavljene kasnije upućuju da stopa SICH raste s dobi od 4,9% kod bolesnika mlađih od 55 godina do 10,3% kod onih starijih od 75 godina. (158) 2009. objavljeni su rezultati koju poređuju one iz SITS-MOST-a i ostalih randomiziranih kontroliranih studija kako bi se dao usklađen odgovor na pitanje koji bolesnici imaju veće izgleda za bolji oporavak. Značajne razlike nije se našlo, naime obje na prvo mjesto predikcije mogućeg SICH stavljaju težinu kliničke slike kod dolaska, bodovanu po NIHSS-u.

Tako je NIHSS između 15-18 kod prijama u bolnicu najčešće povezan s SICH-om (OR 2,98; CI 1,48-6,03), slijedi ga NIHSS 8-14 (OR 2,61; CI 1,34-5,07), a ostali manje utjecajni pokazatelji su dob, glikemija, težina i vrijednost sistoličkog tlaka. (159)

Gledajući u svijetlu tih podataka, možemo donekle objasniti visoku stopu SICH kod naše grupe ispitanika. Od ukupno 16 bolesnika s krvarenjima, a njih 8 s SICH-om, 4 je imao viši početni NIHSS od 15, a ostalih 4 imalo je početni NIHSS između 8 i 14. mRS kod dolaska u bolnicu bila je za sve ispitanike te grupe 4-5. Među 8 bolesnika s SICH-om svi su bili stariji od 70 godina, 3 je imalo glikemiju kod dolaska višu od 10,0 mmol/L, te su svi imali tlakove kod dolaska iznad 180/90 mm Hg. Imajući sad pred sobom izlistane sve te podatke, te da postoji druga prilika, pitanje je bi li odluka o provođenju sustavne trombolize bila identična.

Gledajući grupu naših ispitanika, smrtni ishod bio je kod 12 bolesnika ili 11,65%, nešto više od svih hrvatskih centara gdje je 9%, te od europskih gdje je 7%. Kako je navedeno ranije 6 bolesnika umrlo je od posljedica simptomatskog intracerebralnog krvarenja. Od ostalih 6

preminulih bolesnika, 2 je umrlo od posljedica opsežnog infarkta područja irigacije srednje moždane arterije, tzv. „maligna medija“, 2 od komplikacija pneumonije, 1 od kardijalnog zatajenja, te 1 od posljedica ponovnog infarkta mozga. 6 preminulih bolesnika bilo je starije od 72 godine.

Uz pokazatelje koji povećavaju mogućnost komplikacije SICH-e, a koji su navedeni više, dakle uz stariju životnu dob, povišenu glikemiju, veći NIHSS bodovni zbroj kod prijama, prediktori smrtnog ishoda su i: vidljiv infarkt na inicijalnom MSCT-u mozga kod prijama, preegzistirajući invaliditet (mRS 2-5), dijastolički tlak viši od 90 mm Hg, antiagregacija (osim aspirina), srčano zatajenje, muški spol, liječenje u centru s početnim iskustvima, te niža koncentracija alteplaze po mg/kg težine. (115)

Glede naših umrlih ispitanika, kod 4 je NIHSS kod dolaska bio ≥ 18 , a kod 3 između 14-18. Što se tiče dijastoličkog tlaka kao prediktora smrtnog ishoda kod 9 bolesnika bio je iznad 90 mm Hg kod prijama u bolnicu. Kod 3 bolesnika na inicijalnom MSCT-u bila je vidljiva tzv. „hiperdenzna medija“, znak da se radi o opsežnom infarktu opskrbnog područja srednje moždane arterije. Povišena glikemija iznad 10,0 mmol/L prisutna je bila kod 5 preminulih bolesnika. Evidentno je da su kod bolesnika s smrtnim ishodom bili u početku liječenja prisutni višestruki čimbenici koji utječu na smanjenje mogućnosti uspješnog trombolitičkog liječenja, no niti jedan od njih nije predstavljao prepreku za pokušaj istoga.

Naš osnovni cilj bio je dokazati je li viša razina serumske urične kiseline povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon sustavnog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga.

Da bismo odgovorili na to pitanje korelirali smo serumske vrijednosti urične kiseline naših ispitanika s kvantitativnim varijablama kao što su životna dob, vrijeme proteklo od nastanka simptoma infarkta mozga do dolaska u bolnicu, vrijeme od dolaska u bolnicu do početka trombolize, sistolički i dijastolički tlak kod dolaska u bolnicu, te sistolički i dijastolički tlak-korigiran, neposredno pred početak infuzije alteplaze. Korelirali smo također i procjenu neurološkog statusa ocjenjenog bodovnim skalama NIHSS i mRS kod dolaska u bolnicu, nakon 2 sata od početka liječenja, te nakon 7 dana, kao i razliku bodovnih tablica kod dolaska i nakon 7 dana liječenja, te broj bolničkih dana. (Tablica 4.)

Za analizu smo upotrijebili Spearmanov koeficijent korelacije (produkt rang korelacije) kako bismo izmjerili dosljednosti povezanosti između varijabli u slučajevima kad oblik povezanosti varijabli nije linearan.

Korelirajući navedene varijable dobili smo zanimljive rezultate koji ukazuju na pozitivnu korelaciju između serumske urične kiseline, te sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod dolaska, sistoličkog tlaka neposredno pred početak aplikacije alteplaze, te negativnu korelaciju s bodovnim zbrojem NIHSS kod dolaska na liječenje.

Korelacijski koeficijent sistoličkog krvnog tlaka kod dolaska iznosi 0,259, $P=0,259$; dijastoličkog tlaka kod dolaska 0,234, $P=0,202$, sistoličkog tlaka pred aplikaciju alteplaze 0,202, $P=0,040$, te NIHSS kod dolaska u bolnicu-0,202, $P=0,039$. Ostale varijable nisu pokazivale statistički značajnu korelaciju s serumskom uričnom kiselinom (Tablica 4.)

Međusoban odnos između dvije varijable, prikazali smo i grafički pomoću dvodimenzionalnog grafa, tzv. scatter dijagram (dijagrama raspršenja). Vrijednosti urične kiseline prikazane su na x osi, a ostalih na y osi dijagrama. Točke presjeka kreću se oko linije koja se naziva linija regresije. Što su točke bliže liniji, korelacija je veća, što su raspršenije korelacija je manja, a kod nelinearne korelacije, točke su grupirane oko krivulje. (Slike 1., 2., 3.)

Rezultati korelacije s sistoličkim i dijastoličkim tlakovima nisu bili veliko iznenađenje, obzirom da je objavljen niz publikacija koje nalaze značajnu povezanost između hipertenzije i povišenog serumskog urata. Ostaje jedino nerješeno pitanje je li hiperuricemija uzrok ili posljedica hipertenzije?

Krishnan je sa suradnicima 2007. godine objavio rezultate MRFIT studije (Multiple Risk Factor Intervention Trial) u kojoj je pratio rizik nastanka hipertenzije tijekom razdoblja od 6 godina u inače normotenzivnih osoba, ali s hiperuricemijom. Uključeni bolesnici nisu imali intoleranciju glukoze, niti metabolički sindrom, a rezultati su pokazali da su imali 80% veći rizik razvoja hipertenzije u odnosu na ostale bez povišene serumske vrijednosti urata. (160) Isto tako pokušavaju se utvrditi precizni patofiziološki procesi kojima urična kiselina dovodi do hipertenzije. Istraživanja na štakorima rezultirala su spoznajom da oni s hiperuricemijom razviju arterioloskeozu, klasično oštećenje tipično za esencijalnu hipertenziju. (161) Spoznaja da mikrovaskularne promjene napreduju unatoč regulacije tlaka diuretkom, uz direktan utjecaj urične kiseline na endotelne stanice i glatke mišiće krvnih žila, govori da urična kiselina izaziva mikrovaskularnu bolest neovisno o hipertenziji. (162) U pokusima s kulturama stanicama glatkog mišića krvnih žila, urična kiselina potiče staničnu proliferaciju, upalu, oksidativni stres i aktivaciju lokalnog renin-angiotenzin sustava. (162, 163, 164) Razvoj bubrežnih mikrovaskularnih oštećenja osigurava dodatni mehanizam putem kojeg urična kiselina izaziva hipertenziju. Npr. slična mikrovaskularna oštećenja moguće je izazvati u

štakora s normalnom razinom urata putem infuzije angiotenzin II ili blokiranjem sinteze dušičnog oksida. Kada oštećenja postoje, razvija se hipertenzija osjetljiva na sol i prisutna je i kada se prekine infuzija angiotenzina II ili se omogući resinteza dušičnog oksida. (165) Istraživanja kako na životinjama, tako i na ljudima govore za moguć mehanizam razvoja hipertenzije uzrokovane uričnom kiselinom. Razumljivo je da osobe s dugotrajnom hipertenzijom mogu već imati bubrežna mikrovaskularna oštećenja, primarno odgovorna za njihovu hipertenziju, no pitanje je koju ulogu ima urična kiselina u svježe dijagnosticirane ili rano nastale hipertenzije?

Djelomične odgovore na to pitanje dala je studija koja je uključivala 30 adolescenata s hiperuricemijom i hipertenzijom. (58) U toj studiji, liječenje alopurinolom rezultiralo je snižavanjem krvnog tlaka jednakog intenziteta kao većina antihipertenzivnih lijekova. Kod bolesnika kod kojih je razina serumske urične kiseline pala na manje od 300 $\mu\text{mol/L}$ uz liječenja alopurinolom, krvni tlak spustio se na normalne vrijednosti u 86% slučajeva, u usporedbi s 3% onih na placebo. (58)

Moguće je da i genetski polimorfizam transportera ili enzima uključenih u metabolizam urične kiseline utječe na krvni tlak, poglavito kod mlađih osoba. Tako, npr. hipertenzija može biti povezana s polimorfizom ksantin oksidoreduktaze, (166) što bi govorilo u prilog da urična kiselina nije direktan uzročni čimbenik hipertenzije, odn. da polimorfizam čini samo maleni dio varijabilnosti urične kiseline, učinak kojeg je teško odrediti.

Obzirom da je prosječna životna dob naših ispitanika 65 godina i da je kod većine hipertenzija prisutna duže vremena, neminovne su strukturalne promjene na bubrežima koje uvjetuju filtraciju slabije moći pa tako i veće razine serumske urične kiseline.

Što se tiče negativne korelacije s NIHSS (Slika 4.), odnosno više koncentracije serumske urične kiseline povezane su s nižim NIHSS zbrojem bodova i obratno ($r=-0,202$, $P=0,039$), možemo pretpostaviti da je to situacija u kojoj se ispoljava neuroprotektivan, antioksidativni učinak urične kiseline, kako to u članku objavljenom 2010. godine tvrde Amaro i suradnici. (87)

Naime, parenteralni unos egzogene urične kiseline djelovao je neuroprotektivno kod tranzitorne ishemijske mozga u štakora, a učinak je pojačan dodavanjem alteplaze, (84, 167) što je poslužilo kao temelj za odluku o provođenju studije na ljudima (URICO-ICTUS), koja je u tijeku, a u kojoj se prije aplikacije alteplaze intravenski dodaje 1,0 gr urične kiseline. (168) Važnost urične kiseline kod oboljelih od akutnog infarkta mozga liječenih trombolitičkom

terapijom nije poznata, a to pitanje zaslužuje pažnju, obzirom da antioksidativni kapacitet urične kiseline može korisno djelovati u situacijama naglašenog oksidativno posredovanog oštećenja.

Amaro je u studiju uključio 317 bolesnika, prosječne dobi 72 godine sa znacima akutnog moždanog udara, koji su dobili trombolitičku terapiju. Pratio je njihov oporavak bodovan po NIHSS i mRS bodovnim ljestvicama, mjerio CT-om volumen infarkta, odredio vrijednosti urične kiseline, te prisutnost poznatih čimbenika rizika za razvoj cerebrovaskularne bolesti. U cijeloj grupi ispitanika postojala je inverzna korelacija između razine serumske urične kiseline i stupnja moždanog udara (NIHSS) kako na početku liječenja ($r=-0.16$; $P=0.006$), tako i nakon 24 sata ($r=-0.24$, $P\leq 0.001$), te nakon 90 dana ($r=-0.14$; $P=0.013$) od nastanka bolesti. (87) Isto tako utvrdio je i inverznu korelaciju između razina urične kiseline i volumena infarkta ($r=-0.216$; $P< 0.001$). (87)

Sigurnost i mogućnosti modulacije urične kiseline provjeravane su tijekom nedavnog izvođenja 2 manje, kontrolirane randomizirane studije kojima se snižavao (169) ili podizao (86) nivo ovog prirodnog antioksidansa kod bolesnika s akutnim infarktom mozga.

Bolesnicima je davan alopurinol unutar 72 sata od nastanka simptoma infarkta. Alopurinol je snižavao razinu urične kiseline i proupalnih međustaničnih adhezivnih molekula (169), no studijom nije bilo moguće razlučiti jesu li opažene promjene upalnih biljega bile rezultat inhibicije ksantin oksidaze (170) ili sniženja same razine urične kiseline.

U ranije spomenutoj studiji (86) bolesnici s akutnim infarktom mozga liječeni su alteplazom, uz dodatak urične kiseline ili placebo. Dodavanje urične kiseline spriječilo je rani pad endogene razine urata i tako liječeni bolesnici nisu imali ozbiljnijih neželjnih događaja, uz nižu aktivaciju matriks metaloproteinaze-9 u usporedbi s kontrolnom skupinom. (171) Ranije su prihvaćene činjenice da urična kiselina spriječava oksidaciju i/ili nitrozilaciju matriksne metaloproteinaze nakon ishemije mozga (172) i modulira osnovne redoks-osjetljive čimbenike transkripcije koju potiču upalne promjene (173).

Rezultati spomenute studije su ograničeni, kao i naši, relativno malim brojem ispitanika, no sukladni smo u zapažanju da bolesnici s višim vrijednostima serumske urične kiseline imaju infarkt mozga s blažom kliničkom slikom.

Da bismo utvrdili postoji li statistički značajna razlika između razina urične kiseline i pojedinih kategorijskih varijabli koristili smo nezavisni t-test. (Tablica 5.)

Varijable koje smo pmatrali bile su: spol, pojavnost intracerebralnog krvarenja, smrtni ishod, te prisutnost čimbenika rizika: fibrilacije atrijske (FA), diabetes mellitus (DM), arterijske hipertenzije, te hiperlipidemije.

Ovom statističkom analizom utvrdili smo, uz podjednaku zastupljenost oba spola (M:Ž=37:40), da je očekivano viša aritmetička sredina razine urične kiseline kod muškaraca (293,46; SD 88,99 $\mu\text{mol/L}$), raspona od 116 do 577 $\mu\text{mol/L}$, u odnosu na žene (275,40; SD 103,81 $\mu\text{mol/L}$) u rasponu od 134 do 566 $\mu\text{mol/L}$.

Pojava komplikacije intracerebralnog krvarenja bila je učestalija u grupi ispitanika s nižim vrijednostima urične kiseline u krvi, (233,33; SD 70,66 $\mu\text{mol/L}$), $t=2,53$; $P=0,020$; CI 95%.

Rezultat je prikazan Slikom 5.

Ovakav rezultat konkluzivan je opservaciji Amara i suradnika (87) koji su također izvjestili o manjem udjelu parenhimskog intracerebralnog krvarenja kod bolesnika s višom razinom serumskog urata. Moguće je da ovaj segment pozitivnog učinka urične kiseline leži u smanjenju aktivacije njegove matriksne metaloproteinaze-9 (MMP). MMP ima ulogu kod hemoraške tranzicije i njezina aktivacija je djelomično odgovorna za narušavanje krvno-moždane barijere. Član je obitelji proteolitičkih enzima kombiniranih s cinkom, koji normalno utječu na preobrazbu vanstaničnog matriksa, a neadekvatnom aktivacijom potiče proteolizu matriksa neurovaskularne jedinice koju čine endotel, astrocit i neuron.

Metaloproteinaze luči endotel i polinukleari u upalnom stadiju ishemije, a kao supstrat koristi kolagen tipa IV i laminin. U studijama je uočena komplementarna uloga plazmina (koji je serin-proteaza nastala međudjelovanjem između t-PA i ugruška) prilikom oštećenja krvno-moždane barijere i pojave intracerebralnog krvarenja. (174) Utvrđeno je da je porast razine MMP-9 povezan sa stupnjem težine infarkta mozga (175), te da je razina MMP-9 prije apliciranja trombolize nezavisni pokazatelj rizika hemoraške tranzicije vezane uz alteplazu. (176, 177) Važnost razine MMP-9 u plazmi još je predmet istraživanja, a s ciljem ocjene mogućnosti poboljšanja odnosa koristi i štete kod primjene rt-PA za liječenje akutnog infarkta mozga u rutinskoj praksi. Štoviše, povezanost nespecifičnog inhibitora MMP (BB-94) s rt-PA ukazuje na manju učestalost hemoraške tranzicije, a bez utjecaja na litičku učinkovitost. (178)

Zanimljiva je razlika između razina urične kiseline i pojave fibrilacije atrijske. Bolesnici s višim razinama urata imaju češće fibrilaciju atrijsku (345,61; SD 86,89 $\mu\text{mol/L}$), $t=-3,38$, $P=0,002$, CI 95%. (Tablica 6., Slika 6.)

Iako je poznata činjenica da je fibrilacija atrijska najčešći kardiogeni uzrok infarkta mozga, temeljem svega ranijeg iznesenog nismo imali osnova za tumačenje ovakvog rezultata. No povezanost hiperuricemije i atrijske fibrilacije intrigantna je tema i u kardiološkim krugovima. Unatrag par godina pokušava se razjasniti mehanizam nastanka AF u svjetlu upalnih zbivanja i oksidativnog stresa. (179-183) U tom smislu su Letas i suradnici dizajnirali studiju u koju su uključili 45 bolesnika s paroksizmalnom FA, te 41 bolesnika s trajnom FA, a cilj je ispitati povezanost AF i urične kiseline kod bolesnika bez značajnog komorbiditeta ili pridruženih kardiovaskularnih bolesti koje bi mogle utjecati na razinu urata. Rezultati upućuju na neovisnu o drugim čimbenicima, povezanost između povišenih razina urične kiseline i trajne FA, dok povezanost s paroksizmalnom FA nije bila u rangu statističke značajnosti. (184) Slična opažanja proizlaze iz ARIC studije, kojom se pokušava odgovoriti je li urična kiselina prediktor nastanka AF. Iz dobivenih rezultata na ukupno 1085 bolesnika utvrđena je snažna povezanost između hiperuricemije i nastanka FA. Obzirom da se studija provodi u Americi, postoje izvjesne razlike između rasa, te je povezanost izraženija za crnu rasu (HR 1.56; 95% CI 1.28-1.90), a za bijelu nešto manje (HR 1.05; 95% CI 0.95-1.11), no svakako je utvrđena važna interakcija između urične kiseline i nastanka FA. (185) Postoji obilje dokaza da nastanak i trajanje AF zavisi o elektrofiziološkom i strukturalnom remodeliranju atrijske. (186) Novije studije ističu važnost utjecaja upale i oksidativnog stresa u patofiziologiji AF, iako nije jasno jesu li oni uzrok ili posljedica? Poznato je da urična kiselina nastaje iz ksantina, a ovaj iz hipoksantina, a obje pretvorbe kataliza enzim ksantin oksidaza, koju pak inhibira alopurinol. (187) Enzim troši molekularni kisik prilikom čega nastaju slobodni radikali superoksida, šireći oksidativni stres (188), a rezultati nedavno završene studije ukazuju da je enzimatska aktivnost ksantin oksidaze u lijevom atriju 4,4 puta veća u grupi bolesnika s FA u usporedbi s kontrolnom grupom. (189) Moguće da je to podloga mehanizma pomoću kojega oksidativni stres uzrokuje stanično oštećenje, te pogoduje nastanku procesa strukturalnog oštećenja. (181)

Suprotno, kako urična kiselina ispoljava antioksidativnu aktivnost *in vivo* i *in vitro*, povećanje njene razine moguće predstavlja kompenzatorni protektivni mehanizam protiv oksidativnog oštećenja (188)

Hiperlipidemija je posljednja varijabla koja ukazuje na razliku u rezultatima ovisno o razinama urične kiseline. U našoj grupi ispitanika, veće vrijednosti serumske urične kiseline

(309, 88, SD 105,49 $\mu\text{mol/l}$), $t=1,94$, $P=0,047$, 95%CI imali su bolesnici koji nisu imali hiperlipidemiju. (Tablica 5., Slika 7.)

Iako očekujemo suprotne rezultate, te povezujemo više razine urata s višom razinom masnoća u krvi u sklopu metaboličkog sindroma, takva povezanost nije dokazima potkrijepljena.

Rezultati istraživanja upućuju da muškarci s višom razinom urične kiseline imaju više vrijednost triglicerida u poredbi s muškarcima s urednim vrijednostima urata. Kod hiperuricemičnih žena signifikantna razlika postoji za HDL-kolesterol i trigliceride u poredbi sa ženama koje imaju normalne serumske razine urata. No, kada se dobiveni podaci obrade multivarijantnom linearnom regresijom postoji povezanost hiperuricemije, neovisna o drugim čimbenicima s trigliceridima i odnosom TL/HDL-C kod žena, dok se kod muškaraca signifikantne povezanosti ne nalazi niti za jedan tip lipida. (189)

Nadalje, među antioksidativnim učincima urične kiseline jest i onaj na nativne LDL čestice, koji međutim, postaje pro-oksidativan za prethodno oksidirane LDL putem bakrenih iona.

Oksidirani LDL prisutan je u aterosklerotskom oštećenju, predstavljajući propust antioksidativne zaštite. Prisutnost urične kiseline brzo reducira Cu^{2+} u Cu^+ ione, a upravo ta redukcija može objasniti i antioksidativne i pro-oksidativne učinke. Snižena koncentracija Cu^{2+} inhibira peroksidaciju nativnih LDL čestica posredovanu tokoferolom, a stvaranje Cu^+ iona potiče brzi raspad lipidnih hidroperoksida iz blago oksidiranih LDL u lipidne radikale.

Mrežni učinak u ovisnosti je o prethodno postojećim razinama lipidne hidroperoksidaze u LDL. Navedene spoznaje mogu doprinjeti objašnjenju zašto se LDL oksidacija pojavljuje unutar aterosklerotičnih oštećenja u prisutnosti tvari koji se inače smatraju antioksidansima. (190) Moguće da se dio antioksidativnih učinaka urične kiseline ispoljio kod naših bolesnika, te su oni s višom razinom urične kiseline u serumu imali niže masnoće u krvi.

Nismo našli objavljene podatke koji bi bili sukladni rezultatima ovog istraživanja.

Slijedeći rezultati koji su nas zanimali bili su postoji li razlika u distribuciji umrlih bolesnika unutar cijele grupe ispitanika (bez obzira na razine urične kiseline) u odnosu na NIHSS skupine pri prijemu. $\text{NIHSS} \leq 15$ predstavljao je blažu kliničku sliku, dok su ispitanici s $\text{NIHSS} > 15$ činili grupu s kliničkom slikom težeg infarkta mozga kod prijama u bolnicu. Rezultati su prikazani u Tablici 6, te na Slici 9.

Kako je vidljivo iz Tablice 6., od ukupno 84 bolesnika koji su kod dolaska u bolnicu imali NIHSS ispod ili jednak 15 umrlo je 7 bolesnika, odnosno 8,3%, dok je iz grupe onih s NIHSS višim od 15, ukupno 19 bolesnika, umrlo njih 5 ili 26,3%. Pearson $\chi^2=4,87$; $P=0,027$. Dakle,

možemo tvrditi da je značajno veća smrtnost u našoj grupi ispitanika bila u grupi bolesnika koji su kod doalska na liječenje imali izraženu težu kliničku sliku, odnosno veći neurološki deficit (26,3%: 8,33%). Ovakvi rezultati podudaraju se s ranije izloženim rezultatima, iz objavljene literature. (73)

Kad smo pokušali utvrditi kakav je odnos između NIHSS bodovnog zbroja kod prijama , te nakon 7 dana liječenja, rezultati nisu mnogo odudarali od prethodnih. (Tablica 7 Slika 9.) Kako je iz Tablice 7. vidljivo ukupno 95 bolesnika od ukupno 103, doživjeli su 7 dana od početka liječenja. Iz grupe od 79 bolesnika koji su na početku liječenja imali NIHSS \leq 15 njih 77 (97,5%) zadržalo je istu razinu neurološkog deficita ili su se poboljšali, dok su samo 2 bolesnika iz te grupe nakon 7 dana imala NIHSS veći od 15.

Što se tiče druge grupe bolesnika, koju su na samom početku liječenja imali težu klinički sliku, ocijenjenu sa više od 15 bodova NIHSS, od njih ukupno 16, 12 bolesnika ili 75% je imalo poboljšanje stanja, dok je kod njih 6 (25%) neurološki deficit ostao jednako težak ili se pogoršao.

Dobiveni podaci djeluju impresivnije kad se slikovno prikažu (Slika 9.), te kad se u odnos stavi 2,53% pogoršanih bolesnika iz grupe s početnih NIHSS \leq 15, u odnosu na 25% koji su zadržali loš NIHSS ili su se dodatno pogoršali tijekom liječenja.

U obzir treba uzeti ograničenja naše studije relativno manjim brojem ispitanika, no činjenica da naši rezultati na skromnoj grupi bolesnika prate rezultate dobivene u velikim studijama s mnogo uključenih ispitanika. (73)

Da bismo utvrdili postoji li povezanost učestalosti komplikacija intracerebralnog krvarenja kod bolesnika s povišenom razinom serumske urične kiseline, neophodno je bilo ustanoviti graničnu vrijednost razine urične kiseline u odnosu na pojavnost intracerebralnog krvarenja. Analizu smo proveli tzv ROC krivuljom, uzevši u obzir 77 ispitanika za koje su bile poznate vrijednosti razine serumske urične kiseline, od kojih se kod 12 MSCT-om mozga ustanovilo prisutnost krvarenja, dok kod ostalih 65 bolesnika krvarenja nije bilo.

Uz osjetljivost 83,3 i specifičnost 63,1; te $P=0,0157$, kao graničnu vrijednost razine urične kiseline obzirom na rezultate ROC analize, uzeto je 256 $\mu\text{mol/L}$ te smo tako definirali skupine s niskom razinom urične kiseline $\leq 256 \mu\text{mol/L}$ i visokom razinom $>256 \mu\text{mol/L}$.

Slika 10., Tablica 8.)

Utvrdivši tako graničnu vrijednost, analizirali smo sve poznate kvantitativne varijable u odnosu na grupe s niskim i visokim vrijednostima serumske urične kiseline. Za analizu odnosa između životne dobi bolesnika, vremena proteklog od nastanka simptoma infarkta mozga do dolaska u bolnicu, vremena od dolaska u bolnicu do početka primjene alteplaze, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka pri prijemu, te neposredno uoči primjene trombolize, kao i trajanja hospitalizacije upotrijebili smo nezavisni t-test.

Za usporedbu ostalih varijabli kao što su: NIHSS kod dolaska, nakon 2 sata od početka primjene terapije, nakon 7 dana, te razliku zbroja NIHSS kod dolaska i 7. dana, te identične vrijednosti za mRS bodove, koristili smo Mann-Whitney U test.

Rezultati su prikazani u Tablici 9.

Kako je iz Tablice 9 razvidno, veći je broj ispitanika zastupljen u grupi s višim vrijednostima urične kiseline od 256 $\mu\text{mol/L}$ u odnosu na grupu s razinama manjima od 256 $\mu\text{mol/L}$ (43:34).

Varijable kao što su dob, time to door, door to needle, sistolički i dijastolički tlakovi (korigirani) neposredno pred aplikaciju alteplaze, kao niti trajanje liječenja nisu imali statistički značajnu povezanost s određenom razinom serumske urične kiseline.

Značajnost se potvrdila, slično kao u ranije izloženim analizama, između više vrijednosti urične kiseline i višeg sistoličkog, te dijastoličkog tlaka kod dolaska, te NIHSS bodovnog zbroja kod dolaska u bolnicu. Tako je aritmetička sredina vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za skupinu s višim razinama urične kiseline iznosila 170,74 mm Hg uz SD 25,45, dok je za grupu sa nižim vrijednostima urične kiseline aritmetička sredina bila 157,82 mm Hg uz SD 25,91, $P=0,031$.

Glede vrijednosti dijastoličkog tlaka kod dolaska u bolnicu, njegova aritmetička sredina u grupi s višim uratima bila je 95,63 mm Hg, SD 16,73, a u grupi s nižim vrijednostima urične kiseline aritmetička sredina iznosila je 87,59 mm Hg, SD 13,23, uz $P=0,025$.

Slična je i situacija i NIHSS bodovima kod dolaska u bolnicu. Kako je ranije prikazano, ispitanici unutar grupe s višim vrijednostima urične kiseline imali su niže vrijednosti NIHSS zbroja na početku liječenja, odn. blažu kliničku sliku kod nastupa infarkta mozga.

Medijan NIHSS zbroja za grupu s višim vrijednostima urične kiseline bio je 8,00; dok je za one s nižim vrijednostima urata bio 11,50, uz $P=0,006$.

Ostale kvantitativne varijable nisu na našem uzorku ispitanika ispoljavale statistički značajnu povezanost. (Tablica 9.)

Rezultati koje smo prikazali, sukladni su ranije navedenima, uz sada definiranu graničnu vrijednost serumske urične kiseline u odnosu na koju se ostale varijable odnose, te i za ovakve rezultate vrijede komentari dani uz prethodno izložene, a koji ih dopunski potkrijepljuju.

Odredivši dakle „cut off“, odnosno graničnu vrijednost razine urične kiseline i definirajući ju kao 256 $\mu\text{mol/L}$, zanimalo nas je kakav je međuodnos kategorijskih vrijednosti kao što su: spol, pojava intracerebralnog krvarenja, smrtni ishod, te poznatih čimbenika rizika- hipertenzije, hiperlipidemije, fibrilacije atrijske i diabetes mellitusa s višim, odn. nižim razinama serumske urične kiseline.

Za poredbu koristili smo X^2 test razlika distribucija, a rezultati su prikazani u Tablici 10. Kako je vidljivo iza Tablice 10, i nakon određivanja granične vrijednosti urične kiseline od 256 $\mu\text{mol/L}$ iznad koje smo sve vrijednosti smatrali višima, a ispod 256 $\mu\text{mol/L}$ nižima, postoji ranije uočena i očekivana distribucija po spolu. Naime u grupi s višim serumskim uratima dominiraju bolesnici muškog spola (53,5%), dok su žene zastupljenije u grupi bolesnika s nižim vrijednostima za 58,8%, X^2 1.15, $P=0,283$.

Smrtni ishod tek je neznajčajno niži u grupi bolesnika s višim serumskim uratima (6,98% : 8,82%); X^2 0,09, $P=0.764$.

Nikakve značajne razlike ne nalazi se kod prisutnosti slijedećih čimbenika rizika: hipertenzije (X^2 1.15, $P=0,282$), hiperlipidemije (X^2 0.984, $P=0,321$) i šećerne bolesti (X^2 0.13, $P=0,718$) između grupa s nižim i višim razinama serumske urične kiseline.

Na, odredivši granične vrijednosti serumske urične kiseline na 256 $\mu\text{mol/L}$ i nakon što smo u odnosu na dobivenu vrijednost podijelili bolesnike na one s višim i one s nižim, X^2 testom razlika distribucija smo dobili značajne razlike kod pojave intracerebralnog krvarenja, te prisutnosti fibrilacije atrijske.

Intracerebralno krvarenje doživjelo je 10 bolesnika (29,4%) od ukupno 34 iz grupe s vrijednostima urične kiseline $\leq 256 \mu\text{mol/L}$, dok je u grup s tzv. višim vrijednostima urata krvarenje bilo evidentirano kod samo 2 bolesnika ili 4,65%, X^2 8,84, $P=0,003$.

(Tablica 10., Slika 11.)

Slično kao i u prethodnim komentarima, značajno manji broj bolesnika doživio je komplikaciju intracerebralnog krvarenja u grupi bolesnika s nižom razinom serumske urične kiseline. Ovo je dodatni argument za ranije navedene rezultate, a moguće je da su takvi rezultati posljedica ispoljavanja neuroprotektivnog učinka urične kiseline i uz definiranu graničnu vrijednost od 256 $\mu\text{mol/L}$.

Amaro i suradnici, u radu publiciranom 2010. također nalaze značajno manje intracerebralnog krvarenja u grupi tromboliziranih bolesnika s višim vrijednostima serumske urične kiseline (168). Pojave intracerebralnog krvarenja, kojeg razlikuju kao PH1 (parenhimsko krvarenje u 30% ili manje infarktom zahvaćenog područja mozga s blagim kompresivnim učinkom) i PH2 (parenhimsko krvarenje u više od 30% infarktom zahvaćenog područja s znatnim kompresivnim učinkom) prema ECASS I kriterijima(191,192), nađena je u bolesnika s nižim razinama serumske urične kiseline. ($n=22$; $274,8 \mu\text{mol/L} \pm 128,49$ vs. $334,1 \mu\text{mol/L} \pm 97,56$, $P=0.008$) (168).

Fibrilacija kao čimbenik rizika statistički je značajno češća kod grupe bolesnika s višim serumskim vrijednostima urične kiseline uz poštivanje granice od $256 \mu\text{mol/L}$. Tako unutar grupe od 34 bolesnika s nižim razinama urata $8,82\%$ ima fibrilacija atrijska, u odnosu na visokih $34,88\%$ bolesnika s atrijskom fibrilacijom u grupi od 43 bolesnika s vrijednostima urične kiseline iznad $256 \mu\text{mol/L}$. (Tablica 10., Slika 12.)

Ovi rezultati također pridonose snazi ranije iznesenih argumenata o povezanosti viših razina serumske urične kiseline i pojave fibrilacije atrijske i kada postoji određena granica za podjelu na više i niže vrijednosti.

Isto tako, rezultati su u skladu s objavljenim radom Letsasa i suradnika (184), te Tamariza (185) o povezanosti između povišenih razina serumskih urata i trajne fibrilacije atrijske, iako se o mehanizmu i kauzalitetu te povezanosti još samo spekulira.

Kako smo u ranije iznesenim analizama uočili povezanost više razine serumske urične kiseline i povišenog sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijama, željeli smo utvrditi možemo li tim putem utvrditi korelaciju između povišenih tlakova i određenih ishoda liječenja. Zasebno smo analizirali ishod liječenja označen s $\text{NIHSS} < 15$ i $\text{NIHSS} \geq 15$, pojavu intracerebralnog krvarenja, te smrtnog ishoda, koristeći Pearsonov χ^2 test. (Tablice 11.-16.)

Kako vidimo iz Tablice 11, iz grupe bolesnika koji su kod prijama imali vrijednosti sistoličkog tlaka niži od 140 mm Hg , njih ukupno 16, 14 ($87,5\%$) bolesnika je nakon 7 dana liječenja imalo $\text{NIHSS} \leq 15$, dok su samo 2 bolesnika ($12,5\%$) imali NIHSS veći od 15: Iz grupe hipertenzivnih bolesnika kod prijama, dakle onih čiji je sistolički tlak kod prijama bio $\geq 140 \text{ mm Hg}$, njih ukupno 79, 75 bolesnika ($94,9\%$) postiglo je $\text{NIHSS} \leq 15$, dok su 4 bolesnika ($5,1\%$) imala NIHSS iznad 15.

X^2 test=1,244; $df=1$, $P=0,265$, rezultat ne ukazuje na statistički značajnu korelaciju.

Sličnu analizu učinili smo i s pojavom intracerebralnog krvarenja, (Tablica 13.)

Kod bolesnika s urednim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka pri prijama, od njih ukupno 17, kod 3 (17,6%) je nađeno intracerebralno krvarenje na kontrlnom MSCT- mozga, dok je u grupi hipertenzivnih bolesnika pri prijama, od njih ukupno 86, kod 13 (15,1%) nađeno intracerebralno krvarenje. X^2 analizom=0,69, $df=1$, $P=0,792$ tkđ nema statistički značajne korelacije.

Iz Tablice 15. vidljivi su rezultati korelacije sistoličkog krvnog tlaka kod prijama i smrtnog ishoda. U grupi bolesnika s rednim sistoličkom tlakom kod prijama, njih 17, 2 bolesnika su imali smrtni ishod (11,8%), a u grupi hipertenzivnih bolesnika od ukupno 86 bolesnika, smrtni ishod imali smo kod 10 bolesnika ili 11,6%. $X^2=0,00$, $df=1$, $P=0,987$, nema statistički značajne različitosti.

Istim načinom korelirali smo i dijastoličke vrijednosti krvnih tlakova pri prijama.

Tablicom 12. prikazali smo distribuciju bolesnika ovisno o vrijednostima dijastoličkih tlakova i NIHSS bodova nakon 7 dana liječenja. Od ukupno 34 bolesnika s urednim dijastoličkim prijavnim tlakovima, kod 3 (8,8%) NIHSS nakon 7 dana bio je veći od 15, dok je u grupi s dijastoličkim tlakovima pri prijama ≥ 90 mm Hg tkđ. kod njih 3(4,9%) NIHSS bio veći od zbroja 15. X^2 testom=0,56, $df=1$, $P=0,453$ nema značajne statističke povezanosti.

Tablicom 14. prikazali smo odnose dijastoličkih tlakova kod prijama i pojave intracerebralnog krvarenja. Bolesnici čiji je dijastolički tlak kod prijama bio niži od 90 mm Hg, ukupno 35 bolesnika, kod 3 (14,3%) bilo je krvarenja, dok u grupi od 68 bolesnika čiji su dijastolički tlakovi kod prijama bili ≥ 90 mm Hg, kod 11 (16,2%) bilo je pojave intracerebralnog krvarenja, što X^2 testom=0,63, $df=1$, $P=0,82$ nije statistički značajna razlika.

I kao posljednje, prikazano u Tablici 16, od 35 bolesnika čiji je dijastolički tlak kod prijama bio niži od 90 mm Hg, 3 (8,6%) je imalo smrtni ishod, dok je iz grupe od ukupno 68 bolesnika s dijastoličkim tlakom koji je kod prijama bio >90 mm Hg, preminulo 9 bolesnika (13,2%), što X^2 testom=0,48, $df=1$, $P=0,485$ nije statistički značajno.

Iz svega iznesenog, možemo zaključiti da vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka kao zasebne, nezavisne varijable nisu u značajnoj korelaciji s određenim ishodima liječenja koje definiramo NIHSS bodovnom skalom, pojavom intracerebralnog krvarenja ili smrtnim ishodom u našoj grupi ispitanika.

6. ZAKLJUČAK

1. Viša razina urične kiseline u serumu nije povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon sustavnog intravenskog trombolitičkog liječenja akutnog infarkta mozga alteplazom na našem uzorku ispitanika.
2. Postoji statistički značajna korelacija između više razine serumske urične kiseline i povišenog i sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijama u bolnicu.
3. Postoji značajna negativna korelacija između viših vrijednosti serumske urične kiseline i NIHSS bodovnog zbroja kod prijama u bolnicu, što upućuje na činjenicu da bolesnici s višom razinom urata razvijaju blažu kliničku sliku akutnog infarkta mozga.
4. Značajno više vrijednosti serumske urične kiseline izmjerene su kod bolesnika koji nisu imali komplikaciju intracerebralnog krvarenja, te kod onih sa prisutnom fibrilacijom atrijske.
5. Ispitanici s nižim vrijednostima serumske urične kiseline imali su značajno češće hiperlipidemiju.
6. U grupi bolesnika koji su kod dolaska u bolnicu imali broj bodova po NIHSS-u veći od 15 bilo je značajno veći broj smrtnih ishoda i lošijeg oporavka (NIHSS >15) u razdoblju od 7 dana u odnosu na grupu bolesnika s početnim NIHSS <15 bodova.
7. Granična vrijednost razine serumske urične kiseline u predikciji pojave intracerebralnog krvarenja, utvrđena ROC analizom, kod naših bolesnika iznosi 256 $\mu\text{mol/L}$. Tom smo vrijednosti ujedno definirali skupine s niskom ($\leq 256 \mu\text{mol/L}$) i visokom razinom urata ($> 256 \mu\text{mol/L}$).
8. I nakon definiranja granične vrijednosti serumske urične kiseline, ostaje statistički značajna povezanost viših razina urata s višim sistoličkim i dijastoličkim tlakom kod prijama, te sa nižim NIHSS bodovnim zbrojem kod prijama u bolnicu.

9. Uz definiranu graničnu vrijednost serumske urične kiseline ostaje jednaka razlika u raspodjeli pojave intracerebralnog krvarenja, odnosno značajno veći broj krvarenja javlja se kod bolesnika čija je razina urične kiseline u serumu niža od 256 $\mu\text{mol/l}$.

10. Uz definiranu vrijednost serumske urične kiseline ostaje jednaka razlika u raspodjeli pojave fibrilacije atrijske, odnosno značajno veći broj bolesnika s fibrilacijom atrijske ima vrijednosti serumske urične kiseline iznad 256 $\mu\text{mol/L}$.

7. SAŽETAK

Objavljen je niz epidemioloških studija s kontroverznim rezultatima o povezanosti povišene razine urične kiseline u serumu i ishoda cerebrovaskularnih bolesti. Neke studije ukazuju na povezanost hiperuricemije s češćom pojavom i lošijim ishodom liječenja akutnog infarkta mozga, dok rezultati ostalih ukazuju na moguću protektivnu ulogu urata, koja se temelji na njihovom antioksidativnom potencijalu. Prateći rezultate ishoda sustavnog trombolitičkog liječenja naše grupe bolesnika s utvrđenim vrijednostima serumske urične kiseline unutar 24 sata od nastanka infarkta mozga nismo utvrdili povezanost viših razina urata i lošijeg ishoda liječenja. Bolesnici s višim razinama urične kiseline imali su više sistoličke i dijastoličke tlakove, te niži NIHSS bodovni zbroj kod prijama. Isti bolesnici imali su rjeđe komplikaciju intracerebralnog krvarenja od onih s nižim vrijednostima urične kiseline, a kao graničnu vrijednost utvrdili smo serumsku razinu od 256 $\mu\text{mol/L}$. Bolesnici s višim vrijednostima urične kiseline imali su češće fibrilaciju atriya kao čimbenik rizika.

Naši su rezultati stoga sukladni rezultatima ispitivanja koja upućuju na moguću protektivnu ulogu urata kod bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, liječenima trombolitičkom terapijom.

8. CORRELATION OF SERUM URIC ACID LEVEL AND THE EFFICACY OF SYSTEMIC THROMBOLYSES WITH ALTEPLASE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

A large number of epidemiological studies reported controverse association between elevated serum levels of uric acid and stroke outcome. Results of some studies show link between increasing serum urate level and worse outcome and risk of early clinical deterioration after acute stroke. Others report a protective, antioxidant role of uric acid that influence positively on recanalization succes and reduce infarct volume size, and thus better clinical recovery. Following clinical outcome of our thrombolised patients with defined levels of serum uric acid in 24 hours after stroke onset period, we didn't find worse outcome in those with elevated serum uric acid. Patients with higher uric acid levels had higher sistolic an dyastolic blood pressure at admission, and lower NIHSS score. Significant lower proportion of intracerebral bleeding occured in patients with higher uric acid levels, and we defined cut off value as 256 $\mu\text{mol/L}$. Patients with higher uric acid level had atrial flutter more frequently than others. Our results are consistent with the results of possible neuroprotective role of uric acid in patients with stroke treated with thrombolytic therapy.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 01. prosinca 1965. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu, a 1984. godine upisala sam Medicinska fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam diplomirala 1990. godine. Slijedeće godine upisala sam Poslijediplomski studij prirodnih znanosti-smjer Biologija na PMF-u Zagreb i položila stručni liječnički ispit. 1992. godine započinem volontirati pri Zavodu za molekularnu medicinu Instituta „Ruđer Bošković“, gdje kasnije zasnivam i radni odnos, a 1993. započinem sa specijalizacijom iz Neurologije pri KBC Zagreb. Magistarski rad pod nazivom: „Razgradnja inzulina u stanicama mijeloične leukemije miša“, pod mentorstvom prof. dr. K. Pavelića koji je većim dijelom nastao tijekom studijskog boravka pri Zavodu za eksperimentalnu endokrinologiju Sveučilišta Eppendorf, Hamburg, Njemačka; obranila sam 1994. godine. Specijalistički ispit položila sam 1996. godine, a od 1997. stalno sam zaposlena na Odjelu intenzivne neurologije, KBC Zagreb. Predmet mog užeg zanimanja su cerebrovaskularne bolesti i intenzivna neurologija, te sam objavila više radova u zemlji i inozemstvu. Sudjelovala sam na nizu domaćih i međunarodnih skupova i tečajeva.

Član sam Europskog i Hrvatskog neurološkog društva, te Sekcije za intenzivnu neurologiju HND-a.

Govorim engleski, a služim se i talijanskim jezikom.

10. LITERATURA

1. Saver JL, Kalafut M; Thrombolytic therapy in stroke.
<http://emedicine.medscape.com/article/1160840-overview>
2. Jauch EC, Kissela B, Stettler B Acute stroke management.
<http://emedicine.medscape.com/article/1159752-overview>
3. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj, Medix, god XVI, 2010. 87/88; 102-107.
4. Obrist WD, H.K. Thompson Jr., H.S. Wang and WE. Wilkinson, Regional cerebral blood flow estimated by ¹³³xenon inhalation, Stroke **6** (1975), 245–256.
5. Strandgaard S, Oleson J, E. Skinhøj and N.A. Lassen, Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension, Br Med J **1** (1973), 507–510.
6. Sharp FR, R.A. Swanson, J. Honkaniemi, K. Kogure and S.M. Massa, Neurochemistry and molecular biology. In: H.J.M. Barnett, J.P. Mohr, B.M. Stein and F.M. Yatsu, Editors, Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management (3rd ed.), Churchill Livingstone, New York (1998), 51–83
7. Fiehle Jr, M. von Bezold, T. Kucinski, R. Knab, B. Eckert and O. Wittkugel et al., Cerebral blood flow predicts lesion growth in acute stroke patients, Stroke **33** (2002). 2421–2425.
8. Wu A, Fujikawa DG, Effects of AMPA-receptor and voltage-sensitive sodium channel blockade on high potassium-induced glutamate release and neuronal death in vivo, Brain Res **946** (2002), 119-29
9. Endres and U. Dirnagl, Ischemia and stroke. In: C. Alzheimer, Editor, Molecular and cellular biology of neuroprotection in the CNS, Advances in experimental medicine and biology vol. 513, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York (2003), 455–473.
10. D. Choi, Glutamate toxicity and diseases of the nervous system, Neuron **1** (1988), 623–634.
11. C.S. Kidwell, J.R. Alger and J.L. Saver, Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging, Stroke **34** (2003), 2729–2735.

12. Globus MY-T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Busto R: Substantia nigra lesion protect against ischemic damage in the striatum; *Neurosci Lett* 1987; 80: 251-6.
13. Zukin RS, Jover T, Yokota H, Calderone A: Molecular and cellular mechanisms of ischemia-induced neuronal death. In Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004, 829-54.
14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337: 1521–1526.
16. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005; 36: 567–577
17. The European Health Report 2005: Public health action for healthier children and populations, Geneva, WHO, 2005.
18. Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*, 2002; 288:1388-95
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903-13.
20. M Willmot, J Leonardi-Bee and PM Bath, High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review, *Hypertension* **43** (2004),. 18–24.
21. Tikhonof V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke, *Lancet*, 2009; 8: 938-48.
22. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 346–349
23. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Kapral M, Silva J, Bradley C, Gould L, D'Uva C, Silver F. Influence of pre-admission antithrombotic therapy on stroke severity in patients with atrial fibrillation: an observational study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 749–754

24. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G: Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol*, 2008; 126: 160-170
25. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006; 37: 2531–2534.
26. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. *Diabetologia*. 1995; 38: 1061–1068
27. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
28. Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007; 25 (suppl 1): S7–S12.
29. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
30. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
31. The European Stroke Organization (ESO) Executive committee and the ESO writing committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008.
32. Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001923.
33. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789–794.
34. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988; 318: 937–941.

35. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579–588.
36. Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11–19.
37. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007; 62:569-578.
38. Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005; 111: 1992–1998.
39. Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–884.
40. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD006062
41. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475–2481.
42. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67: 1403–1410.
43. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–2022.
44. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention:a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.
45. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
46. Seet R. C, Kasiman K, Gruber J, Tang S-Y, Wong M.C et. Al. Is uric acid protective or deleterius in acute ischemic stroke? A prospective cohort study

47. Lippi, G., Montagnana, M., Luca Salvagno, G., Targher, G. and Cesare Guidi, G., Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein(a), and the traditional lipid profile. 2010 *Clin Cardiol*, 33: E76–E80.
48. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation*. 2005; 112: 1266-1273.
49. Emmerson BT, The management of gout, *N Engl J Med* 334 (1996), 445–51.
50. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966;275:457–64
51. Bos M.J., Koudstal P. J., Hofman A, Witmann J. C., Breteler M. M. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke, *Stroke*, 2006; 37: 1503-07.
52. Kim S.Y, Guevara J.P, Kim K. M, Choi H. K, Heitjan D. F. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. 2009; 61(7): 885-92
53. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29:635–9
54. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164:1546–51
55. Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977;85:198–208
56. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010 June 1; 120(6): 1791–1799
57. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247–52.
58. Feig D, Soletsky B, Johnson R. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008; 300(8): 924-32.
59. Johnson R, Kang D, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6): 1183-89

60. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):1909–1919
61. Kanbay M, Sanchez-Lozada L-G, Franco M, Madero M, Solak Y. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transpl*; 2010; 26 (2): 430-37
62. Weir CJ, Muir SW, Walters MR et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: 1951-56
63. Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist.* 2008 Jul;14(4):238-42.
64. Heo SH, Lee S-H. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci* 2010, doi:10.1016/j.jns.2010.07.007
65. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk, 2008; *N Engl J Med*; 359: 1811-21
66. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis* 2006; 187:401-407.
67. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al Prognostic significance of serum creatinine and uric acid on older Chinese patients with isolated systolic hypertension. 2001; 37: 1069-74
68. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager W,; Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22
69. Mazza A, Pessina AC, Pavei A : Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The cardiovascular study in the elderly. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17:1097-1104
70. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearlson GD, Gordon B, Jinnah HA. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418-23
71. Wen CP, Cheng T-Y, Chan HT, Tsal KM, Chung W-S, Tsai PS et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent

- effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: (2) 273-288
72. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid and, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000; 18:1149-54
 73. Gerber Y, Tanne D, Medalie JH et al. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Rehabil*. 2006; 13: 193-198
 74. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:287-292
 75. Edwards LN The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 132-137
 76. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858–6862.
 77. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. 1986; 235(3):747–754
 78. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 962:242–259.
 79. Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93(6):284–289
 80. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J*. 1999;340(pt 1):143–152.
 81. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512–521.
 82. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999;372(2):285–294.

83. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(3):343–354.
84. Romanos E, Planas A.M, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. 2007; *J Cereb Blood Flow Metab*; 27: 14-20
85. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1048-1052
86. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A et al: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:2173-2175
87. Amaro S, Urra X, Gomez-Choco M, Obach V et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke* 2011; 42: S28-S32
88. Proctor P.H. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke* 2008; 39: e88
89. Rivera-Bou WL, Brown D. Thrombolytic therapy in emergency medicine: <http://emedicine.medscape.com/article/811234/overview>
90. Ouriel K. A history of thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther.* Dec 2004;11 Suppl 2: II128-133
91. Sikri N, Bardia A. A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(3):318-27.
92. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Antithrombotic Drugs. In: *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:chap 137.
93. Alteplase (Activase) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2005.
94. Demarin, V; Lovrenčić-Huzjan A; Trkanjec Z; Vuković V; Vargek-Solter V; Šerić V; Lušić I; Kadojić D; Bielen I; Tuškan-Mohar L; Aleksić-Shihabi A; Dikanović M; Hat J; DeSyo D; Lupret V Beroš V. Recommendations for stroke management 2006 update. *Acta Clinica Croatica.* 45 (2006); 219-285
95. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* Dec 14 1995;333(24):1581-7.

96. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. May 15 2010;375(9727):1695-703
97. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. Jan 27 2007; 369(9558):275-82.
98. Thrombolytic Therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study group. *N Engl J Med*. Jul 1996; 335 (3):145-50
99. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. Mar 2005; 36 (3):607-12
100. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence of Safety and Efficacy 3 to 9 Hours After Stroke Onset. *Stroke*. May 2006;37(5):1227-31.
101. Hacke W., Furlan A. J., Al Rawi Y., Davalos A., Fiebach J. B., Gruber F., Kaste M., Lipka L. J., Pedraza S., Ringleb P. A., Rowley H. A., Schneider D., Schwamm L. H., Leal J. S., Söhngen M., Teal P. A., Wilhelm-Ogunbiyi K., Wintermark M., Warach S. (2009). Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 8, 141–150.
102. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale *Stroke*. Jn 2009;40(6):2079-84.
103. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. Sep 2008;359(13):1317-29.
104. Matijević V, Alvir D, Malojčić B, Unušić L, Šupe S, Boban M et al: Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: first Croatian experiences; *Neurol Sci*, 2010; 31 (6), 693-99
105. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994;25:2220-2226

106. Mateen FJ, Buchan AM, Hill MD; CASES Investigators. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians. *Stroke* 2010; 41: 1833-35
107. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-50
108. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Happola O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T et al. Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke* 2010; 41: 712-6.
109. Langsberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 2275-78
110. Ottomeyer C, Sick C, Hennerici MG, Szabo K: Orolingual angioedema under systemic thrombolysis with rt-PA: an underestimated side effect. *Nervenarzt* 2009; 80(4): 459-63
111. Gadhia J, Starkman S, Ovbiagele B, Ali L, Liebeskind D, Saver JL. Assessment and improvement of figures to visually convey benefit and risk of stroke thrombolysis. *Stroke*. Feb 2010;41(2):300-6
112. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler I, Brenkenfeld C: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006; 37:3002-7
113. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N engl J Med* 2004; 351: 2170-78
114. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, Perren F, Saqqur M, Rubiera M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*. Feb 2010;41(2):280-7.
115. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke* 2008; 39:3316-22.

116. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5:441–449
117. Gutiérrez-Martín Y, Martín-Romero FJ, Henao F, Gutiérrez-Merino C. Alteration of cytosolic free calcium homeostasis by SIN-1: high sensitivity of L-type Ca^{2+} channels to extracellular oxidative/nitrosative stress in cerebellar granule cells. *J Neurochem.* 2005; 92:973–989
118. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke.* 1995;26:503–513
119. Bhardwaj A, Brannan T, Weinberger J. Pentobarbital inhibits extracellular release of dopamine in the ischemic striatum. *J Neural Transm [Gen Sect].* 1990;82:111–117
120. Koorn R, Brannan TS, Martinez-Tica J, Weinberger J, Reich DL. Effect of etomidate on *in vivo* ischemia-induced dopamine release in the corpus striatum of the rat: a study using cerebral microdialysis. *Anesth Analg.* 1994;78:73–79
121. Grotta J for the US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:2338–2346
122. Diener HC, et al. on behalf of the LUB-INT-13 Investigators Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: a double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke.* 2000; 31 2541–2543
123. Sacco RL, et al. for the GAIN Americas Investigators Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americas: a randomized upregulation of neuronal apoptosis inhibitory protein. *J Cereb Blood Flow Metab. controlled trial. JAMA.* 2001;285:1719–1728
124. Okada Y, Sakai H, Kohiki E, Suga E, Yanagisawa Y, Tanaka K, et al. A dopamine D4 receptor antagonist attenuates ischemia-induced neuronal cell damage via 2005;1–13
125. Papucci L, Schiavone N, Witort E, Donnini M, Lapucci A, Tempestini A, et al. Coenzyme Q₁₀ prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property. *J Biol Chem.* 2003;278:28220–28228

126. Mandir AS, Poitras MF, Berliner AR, Herring WJ, Guastella DB, Feldman A, et al. NMDA but not non-NMDA excitotoxicity is mediated by poly(ADP-ribose) polymerase. *J Neurosci.* 2000;20:8005–8011
127. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, et al. Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308:619–624
128. Siesjö BK, Agardh C-D, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1989;1:165–211
129. Green AR, Ashwood T, Odergren T, Jackson DM. Nitrones as neuroprotective agents in cerebral ischemia, with particular reference to NXY-059. *Pharmacol Ther.* 2003;100:195–214
130. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos D, Davis SM, Diener HC et al. NXY-059 for treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-571
131. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial). Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 439-45
132. Clark WM, et al. for the Citicoline Stroke Study Group A randomized dose–response trial of citicoline in acute ischemic stroke. *Neurology.* 1997;49:671–678
133. Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Zhang Z, Xue J-H, Sakai N, et al. Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischemia. *Stroke.* 2001;32:232–239
134. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 2461-66
135. Rankin J Cerebral vascular accidents in patients over age of 60. II Prognosis, *Scott Med J* 2 (5): 200-15
136. van Swieten J, Koudstal P, Visser M, Schouten H et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19 (5): 604-607
137. www.sitsinternational.org, datum pristupa stranicama ožujak 2011.g.
138. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećina et al. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. *Acta Med Croatica* 2007; 61(3):287-92

139. Giampaoli S, Palmieri L, Dima F et al. Socioeconomic aspects and cardiovascular risk factors: experience at the Cardiovascular Epidemiologic Observatory. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(3):294-302
140. Thamm M Blood pressure in Germany: current status and trends. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No:S90-3
141. Zdrojewski T, Pienkowski R, Szykiewicz M, Krupa-Wojciechowska B. Have rapid socioeconomic changes influenced awareness of blood pressure in Poland? *J Hum Hypert* 2001; 15(4):247-53
142. Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj_ rezultati EHUH studije. U: Prostorna distribucija populacijskih kardiovaskularnih rizika u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2005.
143. Quereshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke. *Pathophysiology and management. Circulation* 2008; 118:176-87
144. Dütsch M, Burger M, Dorfler C, Schwab S, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007;69:2249-55
145. Chamorro A, Amaro S, Vargas M et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007; 252:29-35
146. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
147. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-913.
148. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular diseases in the Asia pacifici region. A polloed analysis. *Hypertension* 2003; 42:69-75.
149. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Saito S, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of ischemic and haemorrhagic

stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press Monit.* 2004;9:315-20.

150. Ahmed N, Wahlgren G, Brainin M et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. Retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442-49
151. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38:2935-40.
152. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR et al. Cerebral haemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57(9): 1603-610.
153. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD,; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:826-29
154. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral haemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30:34-39.
155. Larrue V, Hermier M, Adeleine P et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:70-75
156. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM et al. Markers of increased risk of intracerebral haemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey *Circulation* 2002; 105:1679-85.
157. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245–1251.

158. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 2004;292:1831–1838.
159. Wahlgren N Systemic thrombolysis in clinical practice: What have we learned after the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study? *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(suppl 1) 168-176
160. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49:298-303
161. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricaemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 202; 282:F991-F997
162. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production on human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3553-62
163. Rao GN, Corson MA, Berk BC Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266:8604-08
164. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makno H, Tuck ML Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system *J Hypertens* 2008; 26:269-75
165. Franco M, Tapia E, Santamaria J et al. Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2263-71
166. Haves FJ, Corella D, Blesa S et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels, *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 589-96
167. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res*. 1998;53:613–625.
168. Amaro S, Canovas D, Castellanos M, Gallego J, Mart-Febregas J, Segura T, Chamorro A The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with

- uric acid and rt-PA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. 2010; 5 (4): 325-28
169. Muir SW, Harrow C, Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Sattar N, Walters MR. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008;39:3303–3307.
170. George J, Carr E, Davies J, Belch JJF, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114:2508 –2516.
171. Amaro S, Obach V, Cervera A, Urra X, Go´mez-Choco M, Planas AM, Chamorro A. Course of matrix metalloproteinase-9 isoforms after the administration of uric acid in patients with acute stroke: a proof-of-concept study. *J Neurol*. 2009;256:651– 656.
172. Gu Z, Kaul M, Yan B, Kridel SJ, Cui J, Strongin A, Smith JW, Liddington RC, Lipton SA. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. *Science*. 2002;297:1186 –1190.
173. Huang CY, Fujimura M, Noshita N, Chang YY, Chan PH. SOD1 downregulates NF-kappaB and c-Myc expression in mice after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:163–173.
174. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischaemia in rats. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29:1020-30.
175. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32:1759–1766.
176. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107:598–603.
177. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:40–46.

178. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke*. 2000;31:3034–3040.
179. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit*. 2003; 9: RA225-229.
180. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*. 2006; 27: 136-149.
181. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007; 115: 135-143.
182. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1642-1648.
183. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J, Kowey PR. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 1222-1228.
184. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, Mihas CC et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 209-213
185. Tamariz L, Agarwal S, Soliman E, Chamberlain A, Prineas R, Folsom A, Ambrose M, Alonso A Serum uric acid as a predictor of incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study, *JACC*, 2010; 55: 10A
186. Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 347-360.
187. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17: 409-414.
188. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 4145-4151.
189. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol*. 2002;19(5):640-653.

190. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003 Mar; 44 (3):512-21.
191. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M, et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995; 274:1017–1025.
192. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke.* 1997; 28:957–960.