

## Promjene u metabolizmu kortizola nakon ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta i infarkta miokarda

### *Changes in Metabolism of Cortisol after Ischemic Stroke and Myocardial Infarction*

Omer Ć. Ibrahimagić, Osman Sinanović, Dževdet Smajlović, Mirjana Vidović

Klinika za neurologiju, Univerzitetsko-klinički centar Tuzla

75 000 Tuzla, Trnovac bb

Bosna i Hercegovina

**Sažetak** Razdoblje nakon ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta i infarkta miokarda obilježeno je brojnim metaboličkim promjenama. Cilj istraživanja: Odrediti vrijednosti jutarnjeg kortizola u krvi unutar 48 sati i 15 dana od ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta i infarkta miokarda. Ispitanici i metode: Analiziranu grupu činilo je 40 pacijenata oboljelih od ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta, prosječne dobi  $65,3 \pm 10,3$  godine. Od toga je 20 bilo ženskog spola. Kontrolnu skupinu činilo je 30 pacijenata oboljelih od infarkta miokarda, prosječne dobi  $57,46 \pm 10,6$  godina. Od toga je 11 bilo ženskog spola. Ispitanici nisu bili na terapiji kortikosteroidnim preparatima i spironolaktonom, nisu bolovali od Cushingova ili Addisonova sindroma. Za određivanje vrijednosti jutarnjeg kortizola u serumu korištena je fluorometrijska metoda s DELFIA® Cortisol imunoesejom. Referentne vrijednosti mjenenog hormona bile su 201-681 nmol/L. Rezultati: Prosječna vrijednost kortizola u serumu je unutar 48 sati od infarkta miokarda bila  $576,2 \pm 228,95$  nmol/L, a 15. dan  $371,9 \pm 136,1$  nmol/L, što je signifikantno manje ( $p < 0,001$ ). U 33,3% oboljelih vrijednost kortizola je bila povišena prilikom prvog mjerenja, a u 0% prilikom drugog mjerenja, što je, također, statistički značajno manje ( $p < 0,001$ ). Zaključak: Vrijednosti kortizola u oboljelih od ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta i infarkta miokarda povišene su u akutnoj fazi bolesti. Petnaest dana nakon početka bolesti nivoi kortizola su značajno manji.

**Ključne riječi:** ishemijski cerebrovaskularni infarkt, infarkt miokarda, kortizol

**Summary** The period following ischemic stroke and myocardial infarction is marked by numerous metabolic changes. The aim of the study was to determine morning serum levels of cortisol in patients with ischemic stroke and myocardial infarction within 48 hours and 15 days after beginning of diseases. Study group included 40 patients, 20 of them were females, mean age  $65.3 \pm 10.3$  years. Control group included 30 patients, 11 of them were females, mean age  $57.46 \pm 10.6$  years. The patients did not receive any corticosteroid agents or spironolactone, and did not suffer from Cushing's or Addison's syndrome. The fluorometric method with DELFIA® Cortisol immunoassay was used to determine morning serum cortisol levels. Reference values of the measured hormone were 201-681 nmol/L. The mean level of serum cortisol within 48 hours of ischemic stroke was  $560.9 \pm 318.9$  nmol/L, and on day 15 it was  $426.2 \pm 159.3$  nmol/L, i.e. significantly lower ( $p < 0.02$ ). On the first measurement, the level of serum cortisol was elevated in 32%, and on the second measurement in only 7.5% patients, which was also significantly lower ( $p < 0.001$ ). The mean level of serum cortisol within 48 hours of myocardial infarction was  $576.2 \pm 228.95$ , and on day 15 it was  $371.9 \pm 136.1$  nmol/L, i.e. significantly lower ( $p < 0.001$ ). On the first measurement, the level of serum cortisol was elevated in 33.3%, and on the second measurement in 0% patients, which was also significantly lower ( $p < 0.001$ ). It was concluded that the cortisol levels in patients with ischemic stroke and myocardial infarction patient was more pronounced within the first 48 hours after beginning of diseases. Morning cortisol levels was considerably less pronounced 15 days after ischemic stroke and myocardial infarction.

**Key words:** ischemic stroke, myocardial infarction, cortisol

Udio vaskularnih bolesti u obolijevanju i smrtnosti populacije u zemljama u razvoju mogao bi doseći čak 70% do 2020. godine (1). Cerebrovaskularni infarkt (CVI) naglo je razvijanje kliničkih znakova fokalnog (ili globalnog) poremećaja moždanih funkcija sa simptomima koji traju 24 sata ili duže, ili vode smrti, bez drugoga jasnog uzroka, osim znakova oštećenja krvnih žila (2). Treći je uzrok smrtnosti u svijetu. Prema našim podacima, najveći broj oboljelih je u životnoj dobi između 65 i 74 godine (3). Faktori rizika od nastanka CVI su brojni, a dijele se na one na koje se ne može utjecati i one na koje je utjecaj moguć. Drugoj grupi pripada stres. Npr. aktivacija renin-angiotenzinskog sustava u stanjima emocionalne pobuđenosti rezultira povećanom produkcijom angiotenzina II koji može ubrzati aterosklerozu (4). Dolazi do većeg stvaranja kateholamina, hiperlipidemije i aterogeneze (5, 6). Arterijska tromboza, inducirana stres-agregacijom trombocita, ima važnu ulogu u formaciji arterijskih tromba, aterosklerozi i posljedičnim bolestima kao što su ishemijski CVI i infarkt miokarda (7).

Infarkt miokarda (IM) najteža je forma insuficijencije srčanog krvotoka. Posljedica je akutnog začepljenja arterija srca što onemogućuje prehranu određene zone srčanog mišića (8). Najčešće je pogođena populacija između 50 i 60 godina, izraženije muškarci. Neosporno je da stresan način života značajno pridonosi ovoj bolesti. Djelovanje emotivnih stresova na pojavu ateroskleroze sigurno je dokazano (9).

Vrlo važan proces je ekscitacija hipotalamusa. Povećava li se neizvjesnost ishoda nekog događaja, nivoi kateholamina dodatno rastu (10). Cjelokupni neuroendokrini odgovor na stres je ovakav: oslobađa se antidiuretski hormon iz hipofize; oslobađaju se glukokortikoidi iz kore nadbubrežne žlijezde; dolazi do promjena u lučenju hormona štitne žlijezde; oslobađa se hormon rasta iz hipofize; aktivira se sistem renin-angiotenzin-aldosteron i oslobađa se glukagon iz gušterače (11).

Kortizol luči kora nadbubrežnih žlijezda, a pripada grupi glukokortikoidnih hormona. Steroidne je građe i vodi podrijetlo od acetata i kolesterola. Izlučen u krvotok manjim je dijelom (oko 10%) slobodan, ali i jedini aktivan na staničnom nivou. Pokazuje dnevno-noćne varijacije s najvišim vrijednostima u jutarnjim satima (između 7 h i 9 h) koje postepeno padaju tijekom dana, da bi minimalni nivo imao u ponoć. Jetra je organ u kojem se, najvećim dijelom, odigrava razgradnja kortizola, a neznatne količine dospijevaju u mokraću u neizmijenjenu stanju (12).

Kortizol započinje niz metaboličkih zbivanja koja su upravljena k tome da ublaže štetno djelovanje stresa na organizam. Pospješuje glukoneogenezu, smanjuje iskorištavanje glukoze i količinu bjelančevina u stanicama, mobilizira aminokiseline i masne kiseline iz tkiva. Nadalje, djeluje protuupalno, smanjuje broj eozinofila i limfocita. Direktnim povratnim djelovanjem hormona na hipotalamus i hipofizu stabilizira se koncentracija u plazmi. Međutim, stresni podražaji su dominantniji i mogu nadvladati direktnu povratnu inhibiciju kortizolom (13).

U prilog stresu kao faktoru za nastanak bolesti krvnih žila govori i sljedeća činjenica: CVI, IM i zastoj srca poka-

zuju cirkadijalni ritam, s najčešćim javljanjem u jutarnjim satima, kada dolazi do ustajanja i započinjanja dnevnih aktivnosti (14). Zanimljivo, tada su i vrijednosti kortizola najviše. Čak je primijećeno i da je težina kliničke slike PTSP-a (posttraumatskog stresnog poremećaja) u direktnoj vezi s razinom kortizola u plazmi (15). Ishemijski CVI i IM su bolesti-stresori. Objavljeno je da 9,8% pacijenata nakon ishemijskog CVI ili tranzitorne ishemijske atake ima posttraumatski stresni poremećaj (16). Istraživanje iz 2000. godine pokazuje da je dizbalans u hipotalamo-hipofizno-adrenalnoj osi prediktor za razvoj bolesti srca, inzulino-neovisnog dijabetesa i CVI (17). Dakle, CVI i IM mogli bi se okarakterizirati i kao jedan od oblika reakcije na stres. Medikamentno liječenje efekata stresa nakon CVI i IM anksioliticima i inhibitorima ponovne pohrane serotonina može biti korisno.

Cilj istraživanja je bio odrediti nivo kortizola u krvi pacijenata s CVI i IM u prvih 48 sati i 15 dana od obolijevanja.

## Ispitanici i metode

Prospektivna studija izvodila se u Klinici za neurologiju i Internoj klinici Univerzitetsko-kliničkog centra (UKC) u Tuzli. Eksperimentalnu grupu činilo je 40 ispitanika prosječne dobi  $65,3 \pm 10,3$  (od 33 do 83) godine, hospitaliziranih zbog ishemijskog CVI. Od toga je 20 bilo ženskog spola. Ispitivanu grupu činilo je 30 ispitanika prosječne dobi  $57,46 \pm 10,6$  (od 42 do 78) godina, hospitaliziranih zbog IM. Od toga je 11 bilo ženskog spola.

Grupe su određivane na osnovi anamneze i kliničkog pregleda. Odabirani su ispitanici koji su bili u takvom mentalnom i fizičkom stanju da mogu slobodno izvršiti svoj izbor. Dodatni medicinski uvjeti koje je trebalo zadovoljiti za ulazak u promatrane grupe bili su:

- ispitanici nisu bili na terapiji kortikosteroidnim preparatima i spironolaktonom,
- ispitanici nisu imali Cushingov ili Addisonov sindrom.

Bolesnici su, potom, upoznati s prirodom i ciljevima istraživanja. Objašnjavano im je da rizik za zdravlje ne postoji i da im, prema tomu, istraživanje ne može škoditi. Poštujući preporuke Helsinške deklaracije, respektirani su život, zdravlje i ljudsko dostojanstvo uz osiguranje osobne autonomije. *Conditio sine qua non* je bio usmeni pristanak ispitanika kojima je predočavano da načelnu suglasnost mogu povući u bilo kojem stadiju istraživanja. Nijednom nije bilo razloga za traženje dozvole od zakonskog zastupnika.

Za dijagnozu ishemijskog CVI su traženi: uvid u anamnezu i tok bolesti, postojanje neurološkog deficita i potvrda nalazom kompjutorizirane tomografije (CT). Za dijagnozu IM su, pored uvida u anamnezu i tok bolesti, tražena minimalno dva nalaza od nabrojanih: postojanje tipične boli, povišenje kreatin-fosfokinaze za 1,5 puta od gornje granice referentne vrijednosti ili pozitivni izoenzimi kreatin-fosfokinaze te elektrokardiografske promjene karakteristične za IM (18).

Krv za određivanje kortizola vađena je u jutarnjim satima. Materijal je dobivan natašte, prije ustajanja ispitanika. Vrijeme uzimanja uzorka bilo je standardizirano (između 7-8 h). Venepunkcijom je vađeno 5-10 ml krvi. Sadržaj je, pola sata kasnije, centrifugiran na Odjelu nuklearne medicine Interne klinike, a potom upućivan u dalju proceduru prema pravilima kuće. Za određivanje razine kortizola u serumu korištena je fluorometrijska metoda s DELFIA® Cortisol fluoroimunoesejom (19). Aparat je bio LKB WALLAC 1230 Arcus fluorometar. Metoda se zasnivala na kompetitivnoj reakciji antigen-antitijelo između kortizola markiranog fluorescirajućim europijem i kortizola uzorkovanog za mjesta na specifičnim monoklonskim antitijelima dobivenim iz miševa. Mjerena fluorescencija je bila obrnuto proporcionalna razini kortizola u uzorcima ispitanika. Normalne vrijednosti jutarnjeg kortizola bile su od 201 do 681 nmol/L.

Postojanje ishemijskog CVI potvrđivano je metodom kompjutorizirane tomografije (CT) mozga u Poliklinici za radiologiju UKC Tuzla. Korišten je tomografski aparat Siemens Somatom AR Star. Inicijalna pretraga je obično provođena do 72 sata nakon prijma pacijenata na kliničko liječenje. U nekih ispitanika su se zbog dijagnostičke potvrde činili kontrolni pregledi s aplikacijom kontrastnog sredstva ili bez nje.

Tablica 1. Prosječan nivo kortizola i postotak povišenog kortizola u pacijenata unutar 48 sati i 15 dana nakon ishemijskog CVI (izražen u nmol/L)

Period nakon CVI	Prosječan nivo kortizola	Minimalni nivo kortizola	Maksimalni nivo kortizola	Postotak povišenog kortizola
Do 48 sati	560,9 ± 318,9	115	1586	32%
Petnaest dana	426,2 ± 159,3	183	851	7,5%

Za analizu dobivenih rezultata korišteni su standardni statistički parametri: srednja vrijednost i standardna devijacija uz primjenu t-testa i  $\chi^2$ -testa za procjenu značajnosti razlika. Razlike su bile značajne uz  $p < 0,05$ .

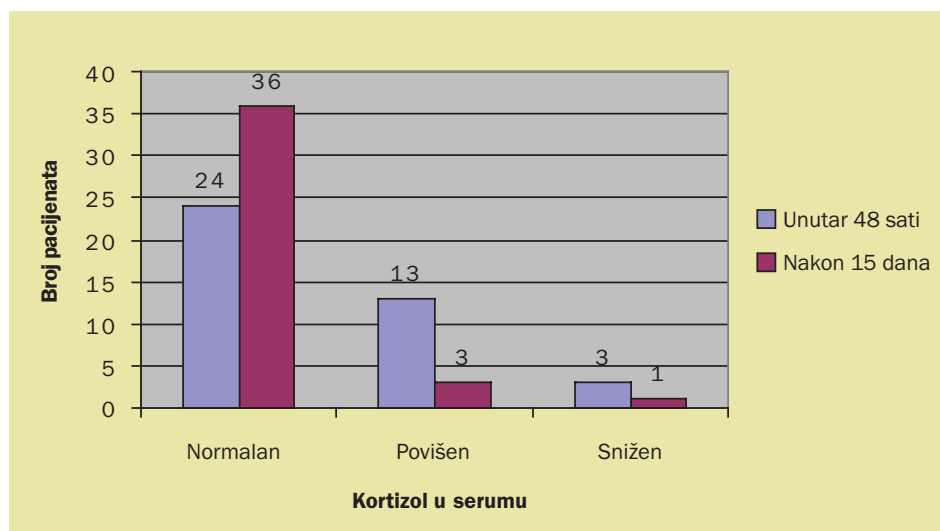
## Rezultati

Nivo kortizola prilikom mjerenja unutar 48 sati bio je u granicama referentnih vrijednosti u 24 oboljela (60%), povišen u 13 oboljelih (32%), a snižen u 3 pacijenta (8%). Prosječna vrijednost kortizola u serumu u pacijenata 15 dana nakon ishemijskog CVI bila je signifikantno manja u odnosu na prvo mjerenje ( $p=0,02$ ) (tablica 1). Normalne vrijednosti kortizola prilikom druge evaluacije zabilježene su u 36 pacijenata (90%), povišene u 3 pacijenta (7,5%), a snižene u jednoga (2,5%) što razliku u distribuciji u odnosu na prvu provjeru čini statistički značajnom ( $p<0,001$ ) (slika 1).

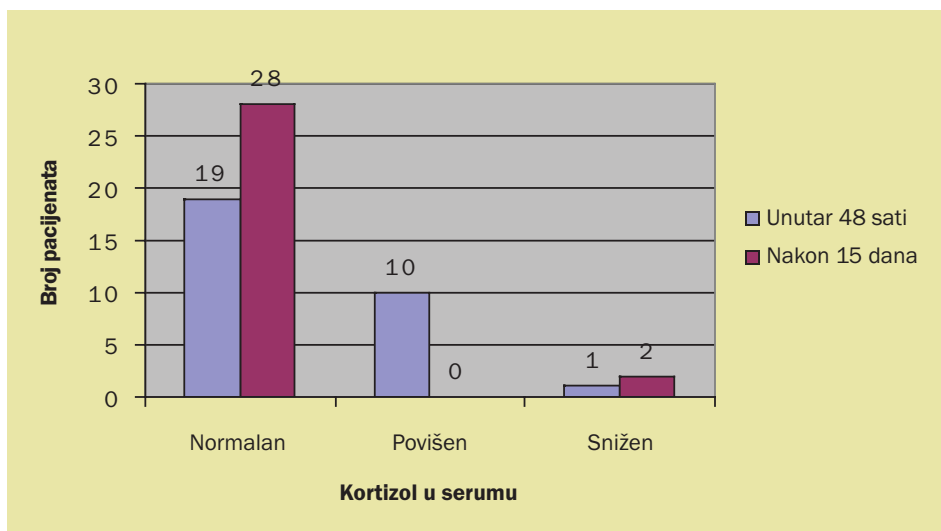
Prosječna vrijednost kortizola u serumu pacijenata s IM je unutar 48 sati iznosila  $576,2 \pm 228,95$  (od 154 do 980) nmol/L. Povišene vrijednosti zabilježene su u 10 pacijenata (33,3%), normalne u 19 (63,4%), a snižene u jednog pacijenta (3,3%). Nakon 15 dana prosječna vrijednost kortizola iznosila je  $371,9 \pm 136,1$  (od 148 do 665) nmol/L (tablica 2). Uspoređujući nivo kortizola 15 dana nakon IM,

Tablica 2. Prosječan nivo kortizola i postotak povišenog kortizola u pacijenata unutar 48 sati i 15 dana nakon infarkta miokarda (izražen u nmol/L)

Period nakon IM	Prosječan nivo kortizola	Minimalni nivo kortizola	Maksimalni nivo kortizola	Postotak povišenog kortizola
Do 48 sati	576,2 ± 228,95	154	980	33,3%
Petnaest dana	371,9 ± 136,1	148	665	0%



Slika 1. Kortizol u serumu oboljelih unutar 48 sati i 15 dana nakon ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulta



Slika 2. Kortizol u serumu oboljelih unutar 48 sati i 15 dana nakon infarkta miokarda

primijećeno je da je bio signifikantno niži ( $p < 0,001$ ) nego nakon 48 sati. U 28 pacijenata (93,3%) nivo kortizola u serumu je bio normalan, a u 2 pacijenta snižen (6,7%), što je također signifikantno manje ( $p < 0,001$ ) (slika 2).

## Rasprava

Prije nekoliko godina publiciran je članak u kojem je pokazana veza između povišenja nivoa adrenalina i kortizola, s jedne, i arterijskoga krvnog tlaka, s druge strane, u pacijenata s akutnim lakunarnim ishemijskim insultima (20). I ljutnja, nezadovoljstvo i napetost dovode do promjena kao što su npr. progresija aterosklerotičnog plaka u karotidnoj arteriji, što je važan faktor rizika od nastanka ishemijskog CVI (21-23). Dvogodišnje ispitivanje 73.424-ju pacijenata pokazuje da psihički stres uzrokuje porast mortaliteta od CVI u Japanki, ali i porast mortaliteta od koronarne bolesti srca u oba spola (24).

Zapaženo je da je povećanje aktivnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi često u ranoj fazi CVI. Nivo kortizola korelira s nivoom katecholamina (25). Jedno ispitivanje upućuje na to da je hiperkortizolemija marker za stresni odgovor nakon CVI. Udružena je sa starijom dobi pacijenata, izraženijim neurološkim ispadom, opsežnijim ishemijskim lezijama i nepovoljnom prognozom (26).

Akutni stresni poremećaj razvija se u toku ili neposredno poslije traumatskih događaja izuzetne težine, a to su najčešće oni praćeni smrtnim ishodom i teškim ozljedama i oštećenjima (CVI, IM). Simptomi pokazuju tipičnu mješavinu i promjenu kliničke slike. Često su prisutni znakovi panične anksioznosti (tahikardija, znojenje, crvenilo). Obično se stišavaju za nekoliko dana. Prema DSM-IV klasifikaciji simptomi trebaju trajati najmanje dva dana i najduže četiri tjedna (27). Prirodno, i saznanje o postojanju teške bolesti može djelovati poput stresora izuzetne težine (28).

Feibel i sur. povišen nivo kortizola u pacijenata s ishemijskim CVI i subarahnoidalnom hemoragijom uzimaju

kao mogući prognostički faktor (29). Slične rezultate, kasnije, prikazuju i drugi (30, 31). Istraživanje promjena u pacijenata s ishemijskim i hemoragijskim CVI upućuje na povišenje kortizola prvog dana nakon obolijevanja, osobito u grupi preminulih. Ono se prihvaća kao faktor ozbiljnosti stresa, pa samim tim i kao faktor prognoze (32). Nadalje, objavljene su studije prema kojima se glukokortikoidi označavaju toksičnima za neurone, kao i da imaju važnu ulogu u smanjenju njihova broja i nastanku konfuznog stanja u CVI (33-35).

Jedno, pak, ispitivanje promatra povišenje vrijednosti kortizola kao moguću zaštitu mozga. Naime, mjerenjem količine ovog hormona u cerebrospinalnom likvoru pokazano je da ga ima više u bolesnika s ishemijskim CVI (u odnosu na kontrolnu skupinu), osobito u prvih 13-24 sata nakon obolijevanja. Glavni protektivni učinak kortizola mogla bi biti suprimacija reakcije lipidne peroksidacije koja je inducirana ishemijskim zbijanjem (36).

Rezultati našeg istraživanja vrlo su slični onima Slowikove i sur. (26). Nivo kortizola u serumu je, prema toj studiji, povišen u 35,7% pacijenata. Prema istom ispitivanju, nivo kortizola iznad granica referentnih vrijednosti, u akutnoj fazi ishemijskog CVI, loš je prognostički pokazatelj.

Nadalje, naši rezultati pokazuju da 90% pacijenata ima normalan nivo kortizola 15 dana poslije ishemijskog CVI, što je značajno manje u odnosu na rezultate unutar 48 sati od obolijevanja. Naime, samo 7,5% pacijenata 15 dana poslije ishemijskog CVI ima povišen nivo kortizola. Akutna stresna reakcija (sudeći prema nivoima kortizola u serumu) prestaje između trećeg i petnaestog dana u većine oboljelih, što odgovara DSM-IV klasifikaciji (27).

I ispitivanje Franceschinija i sur. (37) potvrđuje da povišene vrijednosti kortizola postaju normalne nakon prestanka stresne reakcije. To zorno pokazuje i rad Fassbendera i sur. (38). Prema njima, prolazno povišenje nivoa kortizola traje nekoliko dana nakon CVI. Vrijednosti kortizola mjerene nakon 7 dana su normalne.

Povišene vrijednosti se u našem istraživanju primjećuju u trećine oboljelih pacijenata (33,3%) unutar 48 sati od IM. Ipak, uspoređujući nivo kortizola 15 dana nakon IM, primijećeno je da je signifikantno manji nego nakon 48 sati. Povišena vrijednost kortizola ne uočava se prilikom ponovnog mjerenja ni u jednog pacijenta s IM. Ovi podaci se čine prihvatljivim ako i IM shvatimo kao oblik akutne reakcije na stres. Stoga je pad nivoa kortizola sukladan definicijama DSM-IV klasifikacije.

IM je faktor koji značajno utječe na destabilizaciju unutrašnjeg ekvilibrija. Povišen nivo kortizola u serumu smatra se odgovorom na stres i bol u infarkciji i može biti značajan prognostički faktor (39). Povišenje kortizola u prva 4 sata do kraja prvog dana nakon IM zapaža se u nekoliko studija (40-42). Zanimljivo, u kroničnoj fazi bolesti srca nivo kortizola je niži prilikom stresa. Razlog je izražena funkcionalna maladaptacija (43). Također se nastoji provjeriti i utjecaj dobi na povišenje hormona stresa. Tako se čini usporedba pacijenata s IM ispod 55 godina i iznad 65 godina života. U obje grupe pacijenata nivo kortizola je povišen u prva 24 sata nakon infarkcije

i postepeno se smanjuje do 12. dana, bez obzira na dob oboljelih (44).

Sudeći prema napisanome, potrebno je imati u vidu moguće povišenje kortizola u toku nastupa stresa u oboljelih od CVI i IM. Stalno praćenje stanja pacijenta omogućuje pružanje pravodobne pomoći kvalificiranih stručnjaka bilo verbalnom potporom, psihoterapijskim pristupom, medikamentnim pristupom ili njihovom kombinacijom.

## Zaključak

Reakcija na stres, karakterizirana povišenjem vrijednosti jutarnjeg kortizola u oboljelih od ishemijskog CVI i IM, izraženija je unutar 48 sati od početka bolesti. Petnaest dana od razvoja ishemijskog CVI i IM vrijednosti kortizola su značajno niže. Već i samo razmišljanje o mogućem postojanju stresne reakcije u akutnim stadijima ovih bolesti pruža važan temelj za medikamentne i/ili psihoterapijske intervencije koje bi mogle voditi poboljšanju stanja pacijenata.

## Literatura

- WOOD D. Epidemiology of CHD, MI and cerebrovascular disease worldwide. *Liječ Vjesn* 1999; 121 (Suppl 1): 4.
- Anonymous. WHO MONICA Project, Principal Investigators. The World Health Organisation, MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:105-14.
- IBRAHIMAGIĆ OČ, SMAJLOVIĆ DŽ, TUPKOVIĆ E, SINANOVIĆ O, BURINA A, KAPIDŽIĆ A. Neke epidemiološke značajke ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta u poslijeratnom periodu. *Acta Med Sal* 2002; 31 (1):151-2.
- FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, BAJŠ-BJEGOVIĆ M. Psihotrauma i moždani udar. *Medicus* 2001; 10 (1): 73-80.
- SCHNEIDERMAN N. Psychophysiologic factors in atherogenesis and coronary artery disease. *Circulation* 1987; 76: 141-7.
- HAYWARD C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiologic Reviews* 1995; 17: 129-38.
- GONZALEZ ER, KANNEWURF BS. Atherosclerosis: a unifying disorder with diverse manifestations. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (Suppl 1): 4-7.
- Anonimus. *Medicinska enciklopedija*. Sarajevo: Svjetlost-Larousse, 1989.
- STEFANOVIĆ S. *Ateroskleroza*. Interna medicina. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1989: 100-7



10. HENRY JP. Biological basis of the stress response. *Integr Psychol Behav Sci* 1992; 27 (1): 66-83.
11. GOLDHILL DR, WITHINGTON PR. *Textbook of Intensive Care*, London: Chapman & Hall Medical, 1997.
12. FOREST MG. Adrenal function tests. U: Ranke MB (ur.) *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents*, Germany: J & J Verlag, 1992.
13. GUYTON AC. *Medicinska fiziologija*, Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1988.
14. MULLER JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35-42.
15. SMITH MA, DAVIDSON J, RITCHIE JC, KUDLKER H, LIPPER S, CHAPPELL P i sur. Corticotropin releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 349-55.
16. SEMBI S, TARRIER N, O' NEILL P, BURNS A, FARAGHER B. Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13 (5): 315-22.
17. ROSMOND R, BJORNTORP P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247 (2): 188-97.
18. CROWE JM, RUNIONS J, EBBESEN LS, OLDRIDGE NB, STREINER DL. Anxiety and depression after acute myocardial infarction. *Heart & Lung* 1996; 25 (2): 98-107.
19. Anonymous. DELFIA® Cortisol (Instructions for use) Wallac Oy: Turku, Finland: Wallac Oy, 2001.
20. FUJISHIMA S, ABE I, OKADA Y, SAKU Y, SADOSHIMA S, FUJISHIMA M. Serial changes in blood pressure and neurohormone levels after the onset of lacunar stroke. *Angiology* 1996; 47 (6): 579-87.
21. AGEWALL S, WIKSTRAND J, DAHLOF C, FAGERBERG B. Negative feelings (discontent) predict progress of intima-media thickness of the common carotid artery in treated hypertensive men at high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 1996; 9 (6): 545-50.
22. EVERSON SA, ROBERTS RE, GOLDBERG DE, KAPLAN GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 25(10): 1133-8.
23. KIM YS, YOON SS, LEE SI, YOO HJ, KIM CY, CHOI-KWON S i sur. Type A behavior and stroke: high tenseness dimension may be a risk factor for cerebral infarction. *Eur Neurol* 1998; 39 (3): 168-73.
24. ISO H, DATE C, YAMAMOTO A, TOYOSHIMA H, TANABE N, KIKUCHI S i sur. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort Study for evaluation of cancer risk sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 2002; 106: 1229-36.
25. JOHANSSON A, OLSSON T, CARLBERG B, KARLSSON K, FAGERLUND M. Hypercortisolism after stroke - partly cytokine-mediated? *J Neurol Sci* 1997; 147 (1): 43-7.
26. SLOWIK A, TURAJ W, PANKIEWICZ J, DZIEDZIC T, SZERMER P, SZCZUDLIK A. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci* 2002; 196 (1-2): 27-32.
27. KUZMAN M, ur. *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija*, Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
28. KALIČANIN P. *Akutna stresna reakcija*. Psihijatrija, Beograd: Velarta, 2001: 683-5
29. FEIBEL JK, HARDY PM, CAMPBELL RG, GOLDSTEIN MN, JOYNT RJ. Prognostic value of the stress response following stroke. *J Am Med Ass* 1977; 238: 1374-6.
30. MULLEY GP, WILCOX RG, HARRISON MJG. Plasma cortisol as a measure of stress response in acute stroke. *Stroke* 1989; 20: 1593.
31. PILARCZYK M, KRASINSKA-CZERLUNCZAKIEWICZ H, TYNECKA-TUROWSKA M, STELMASIAK Z. General cerebral and systemic metabolic disturbances occurring in ischemic stroke with special emphasis on glucose and its metabolites. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 32 (Suppl 6): 105-7.
32. KORŠIĆ M, BRINAR V, PLAVŠIĆ V, MIHAJLOVIĆ D, GILJEVIĆ Z. Some aspects of adrenocortical stress response following stroke. *Acta Med Jugosl* 1990; 44 (2): 137-45.
33. SAPOLSKY RM, PULSINELLI WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 1985; 229: 1397-400.
34. SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986; 7: 284-301.
35. GUSTAFSON Y, OLSSON T, ASPLUND K, HAGG E. Acute confusional states early after stroke is associated with hypercortisolism. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 33-8.
36. SELAKOVIĆ VM, JOVANOVIĆ MD, JOVIČIĆ A. Changes of cortisol levels and index of lipid peroxidation in a cerebrospinal fluid of patients in the acute phase of completed stroke. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59 (5): 485-91.
37. FRANCESCHINI R, GANDOLFO C, CATALDI A, DEL SETTE M, CIANCIOSI P, FINOCCHI C. Twenty-four-hour beta-endorphin secretory pattern in stroke patients. *Stroke* 1994; 25: 2142-5.
38. FASSBENDER K, SCHMIDT R, MOESSNER R, DAFERTSHOFER M, HENNERICI M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage and clinical outcome. *Stroke* 1994; 25: 1105-8.
39. DOMANSKI L, PIETRZAK-NOWACKA M, SZMATLOCH E, WOJCICKI J. Elevated cortisol level in blood of patients with unstable coronary disease and acute myocardial infarction - new approach. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 104 (6): 817-24.
40. DONALD RA, CROZIER IG, FOY SG, RICHARDS AM, LIVESEY JH, ELLIS MJ. Plasma corticotropin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol-responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol* 1994; 40 (4): 499-504.
41. KARGA H, PAPAIOANNOU P, VENETSANO K, PAPAN-DROULAKI F, KARALOIZOS L, PAPAIOANNOU G i sur. The role of cytokines and cortisol in the non-thyroidal illness syndrome following acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol* 2000; 142 (3): 236-42.
42. MEISEL SR, ELLIS M, PARIENTE C, PAUZNER H, LIEBOWITZ M, DAVID D i sur. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction. *Cardiology* 2001; 95 (4): 206-11.
43. TITLBACH O, FEYER P, MAREK H, KELLNER K. Hormone changes as indicators of stress in the development and course of myocardial infarct. *Z Gesamte In Med* 1989; 44 (3): 82-7.
44. JENSEN BA, SANDERS S, FROLUND B, HJORTTRUP A. Adrenocortical function in old age as reflected by plasma cortisol and ACTH test during the course of acute myocardial infarction. *Arch Gerontol Geriatr* 1988; 7 (4): 289-96.

*Omer Ć. Ibrahimagić zahvaljuje prof. dr. Zlati Žigić (Ministarstvo obrazovanja, nauke, kulture i sporta Tuzlanskog kantona), mr. ph. Lejli Dizdarević (PLIVA BiH) i dipl. iur. Jasminu Imamoviću i Franji Kovačeviću (Općina Tuzla) na finansijskoj pomoći za provedeno istraživanje koje je završeno obranom magistarskog rada.*