

RUTINSKE KOAGULACIJSKE PRETRAGE U AKUTNOME MOŽDANOM UDARU

Hrvoje Budinčević^{1,2}, Ana Bronić³, Vedran Ostojić⁴, Jasna Leniček Krleža⁵, Ivan Bielen^{1,2}

¹Klinika za neurologiju, Zavod za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek, Hrvatska

³Odjel za medicinsku biokemiju u traumatologiji i ortopediji, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinika za unutarnje bolesti, Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

⁵Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Autor za dopisivanje: dr. sc. Hrvoje Budinčević, dr. med.

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa e-pošte: hbudinceciv@gmail.com

Izvorni znanstveni članak

Primljeno: 10. rujna 2015. Prihvaćeno: 15. siječnja 2016.

Sažetak

Uvod: Promjene u sustavu hemostaze mogu pridonijeti razvoju tromboembolijskih i hemoragijskih bolesti. Stoga je glavni cilj ovoga rada bio istražiti povezanost koagulacijskih pretraga koje se uobičajeno određuju po prijemu bolesnika s akutnim moždanim udarom (MU), njihov odnos s (pod)tipovima MU-a i ishodom nakon akutnoga MU-a.

Materijali i metode: Retrospektivno su pregledani podaci o 262 pacijenta hospitaliziranih u razdoblju od siječnja do lipnja 2011. godine na Klinici za neurologiju Zavoda za cerebrovaskularne bolesti Kliničke bolnice „Sveti Duh“ suspektnih na akutni moždani udar. Klasifikacija MU-a temeljena je na kliničkoj slici i nalazima neuroradiološke obrade, dok se ishod MU-a procjenjivao pomoću modificirane Rankinove ljestvice. Analizirani su rezultati koagulacijskih pretraga: PV-INR APTV, fibrinogena i D-dimera prilikom prijema pacijenata u bolnicu. Za sve pacijente izračunat je i omjer D-dimera i fibrinogena.

Rezultati: U konačnu analizu uključena su 74 pacijenta, 67 s ishemijskim MU-om, od čega je u 22 pacijenta MU klasificiran kao lakunarni, a u 10 pacijenata kao hemoragijski. Nađena je umjerena, ali značajna pozitivna korelacija između vrijednosti D-dimera i modificirane Rankinove ljestvice ($r = 0,470$, $CI\% = 0,271-0,631$; $P < 0,0001$). Tijekom hospitalizacije preminulo je 16 % bolesnika. Vrijednosti D-dimera po primitku u bolnicu bile su statistički značajno više u bolesnika koji nisu preživjeli u odnosu na bolesnike koji su preživjeli MU (604 naspram 224 $\mu\text{g/L}$, $P < 0,0001$) kao i u bolesnika s dijagnosticiranim ishemijskim MU-om klasificiranim kao nelakunarni u odnosu na bolesnike s klasificiranim lakunarnim MU-om (294 naspram 206 $\mu\text{g/L}$, $P = 0,02$). Vrijednosti drugih koagulacijskih pretraga i omjera D-dimera i fibrinogena nisu se značajno razlikovale među ispitivanim grupama.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da su povišene vrijednosti D-dimera povezane s lošijim ishodom nakon akutnoga MU-a te da njihovo određivanje po primitku može biti indikativno u smislu prognoze i ishoda.

Ključne riječi: Moždani udar - krv, klasifikacija, dijagnoza, dijagnostičko snimanje, etiologija, mortalitet; Zgrušavanje krvi; Testovi zgrušavanja krvi - metode; Hrvatska

Uvod

Moždani udar (MU) jedan je od vodećih uzroka pobola i smrtnosti u razvijenome svijetu. Unatoč napretku u prepoznavanju čimbenika rizika i kliničkome zbrinjavanju pacijenata, prevalencija i incidencija MU-a nisu na zadovoljavajućoj razini (1,2). Anamneza i klinički status uz neuroslikovne metode prikaza mozga najznačajnije su za dijagnozu moždanoga udara, a kao nadopuna navedenom, od koristi može biti i evaluacija biomarkera za procjenu oštećenja tkiva. Kako jedan od uzroka MU-a mogu biti i promjene u sustavu hemostaze, pretrage protorombinsko vrijeme (PV), internacionalni normalizirani omjer (*engl.*, *International Normalized Ratio – INR*), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), fibrinogen i D-dimeri (DD) učestalo se određuju u bolesnika kod kojih se sumnja na hiperkoagulabilno stanje ili mogući povećani rizik krvarenja.

Promijenjene vrijednosti globalnih testova zgrušavanja PV-a i APTV-a mogu ukazati na abnormalno krvarenje ili zgrušavanje, ali se i upotrebljavaju u smislu slijeda i titriranja propisane protuzgrušavajuće terapije poput varfarina ili heparina u pacijenata s MU-om.

Nekoliko kliničkih studija objavilo je povezanost između koncentracije fibrinogena i prognoze akutnoga moždanog udara (3-6). Fibrinogen je marker upale, a njegovo nakupljanje može ubrzati trombozu. U bolesnika kod kojih imunološki sustav reagira intenzivnije izgleda da postoji i veći rizik od ponovnih vaskularnih incidenata i smrti (3-6). Stoga i visoke koncentracije fibrinogena mogu pružiti informaciju o mogućem riziku, neovisno o tome što je to dio učinka u sklopu upalnoga odgovora u ishemijskome MU-u (3-6). Nadalje, istraživanja su pokazala da osim povećanoga stvaranja fibrina, u akutnome MU-u dolazi i do poremećaja fibrinolitičke aktivnosti (7). Razgradnja fibrina rezultira stvaranjem raznih topivih razgradnih produkata koji se razlikuju prema svojoj molekularnoj težini. Najmanji i najbolje okarakterizirani produkti jesu D-dimeri (DD) (8). Pretraga D-dimeri ima svoje mjesto u dijagnostičkoj obradi bolesnika sa suspektnom venskom tromboembolijom (VTE) (9,10). Kako D-dimeri imaju slabu specifičnost, ne mogu se upotrebljavati za potvrdu dijagnoze, ali su korisni za isključenje sumnje na VTE (9-11). D-dimeri su istraženi u različitim kliničkim stanjima gdje je prisutna aktivacija koagulacije i fibrinolize te mogu biti korisni i u dijagnostici arterijske tromboze (AT). Visoke vrijednosti D-dimera mogu ukazati na nastanak ugruška unutar moždane žile ili pak biti marker sistemske hiperkoagulabilnosti (12,13). Međutim, imunološka reakcija također uzrokuje simultani porast D-dimera i fibrinogena, te se pretpostavlja da je omjer D-dimera i fibrinogena (DD/F omjer) bolji pokazatelj u smislu procjene rizika ili aktivnosti trombotskoga procesa (14,15).

Promjene u sustavu hemostaze nedvojbeno pridonose razvoju tromboembolijskih i hemoragijskih bolesti, ali korist određivanja nekih rutinskih laboratorijskih koagulacijskih pretraga u akutnome moždanom udaru nije u potpunosti razjašnjena (16,17). Stoga je glavni cilj ovoga rada bio istražiti povezanost između koagulacijskih pretraga koje se uobičajeno određuju po prijemu bolesnika s akutnim moždanim udarom te njihov odnos s (pod)tipovima MU-a i ishodom nakon akutnoga MU-a.

Materijali i metode

Retrospektivno su pregledani podatci o 262 pacijenata suspektnih na akutni moždani udar, hospitaliziranih u razdoblju od siječnja do lipnja 2011. godine na Klinici za neurologiju Zavoda za cerebrovaskularne bolesti Kliničke bolnice „Sveti Duh”. U studiju su uključeni bolesnici s akutnim moždanim udarom i pojavom simptoma unutar 72 sata od prijema. Moždani udar definiran je kao fokalni neurološki deficit s akutnim nastupom, kod kojeg su simptomi vidljivi najmanje 24 sata, što je potvrđeno neuroradiološkom obradom pomoću računalne tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) mozga. Klasifikacija moždanoga udara na ishemijski i hemoragijski temelji se na nalazu neuroradiološke obrade, a dodatno je procijenjeno je li se radilo o lakunarnome moždanom udaru. Težina, odnosno ishod moždanoga udara procijenjen je pomoću modificirane Rankinove ljestvicom (18).

Za sve pacijente prikupljeni su podaci o demografskim karakteristikama, rizičnim čimbenicima za moždani udar poput arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti, fibrilacije atrija, srčane i jetrene bolesti te potencijalne koagulacijske abnormalnosti. Dodatno su analizirani podaci o terapiji, primjeni heparina i sistemske trombolizi.

Analizirane su vrijednosti pretraga PV/INR-a, APTV-a, fibrinogena, i D-dimera izmjerene po primitku pacijenata. Uzorkovanje krvi obavilo se standardnim postupkom: uzorci skupljeni iz venske krvi u epruvete, koje sadrže 3,2 % natrijeva citrata, odmah su se centrifugirali na 3000 okretaja/minuti kroz 15 minuta. PV-INR, APTV, fibrinogen i D-dimeri mjereni su pomoću analizatora BSC (Siemens Diagnostics, USA). Za sve pacijente izračunat je i omjer D-dimera i fibrinogena. Iz studije su isključeni bolesnici koji su imali recidiv moždanoga udara unutar šest mjeseci i oni kod kojih nismo mogli prikupiti sve potrebne informacije.

Statistika

Za statističku analizu rabljen je program MedCalc (MedCalc 9.4.2.0., Frank Schoonjans, Maraikerke, Belgija). Kontinuirane su varijable prikazane kao medijan

TABLICA 1.

Demografske karakteristike, glavni čimbenici rizika i koagulacijski profil pacijenata s moždanim udarom. Podatci o glavnim čimbenicima rizika prikazani su kao brojevi i relativne frekvencije. Dob je izražena u godinama; D-dimeri, fibrinogen, PV-INR, APTV i omjer D/F izraženi su kao medijan s interkvartilnim rasponom.

TABLE 1.

Demographic characteristics, major risk factors and coagulation profile of subjects obtained on admission in study subject with established acute stroke. Data related to the major risk factors are expressed as numbers and relative frequencies. Age of the subjects is expressed in years; D-dimers, fibrinogen, PV-INR, APTV and D/F ratio are expressed as median value with interquartile range.

| Karakteristike - čimbenik rizika / Characteristics - Risk factor | Pacijenti s moždanim udarom / Subjects with established acute stroke |
|---|---|
| Broj subjekata / Number of Subjects (N) | 74 |
| Dob (godine) / Age (y) | 70 (59-76) |
| Muški spol / Male | 43 (42 %) |
| Arterijska hipertenzija / Arterial Hypertension | 60 (81 %) |
| Šećerna bolest / Diabetes Mellitus | 16 (22 %) |
| Hiperlipidemija / Hyperlipidemia | 44 (60 %) |
| Fibrilacija atrijska / Atrial Fibrillation | 12 (16 %) |
| Kardiomiopatija / Cardiac Disease | 19 (26 %) |
| Hemoragijski moždani udar / Hemorrhagic Stroke | 7 (9 %) |
| Bolest jetre / Liver Disease | 6(8 %) |
| Preživjeli / Survivors | 62 (84 %) |
| D-dimeri (µg/L) / D-dimers (µg/L) | 247,5 (172,5 - 415,3) |
| Fibrinogen (g/L) | 4,1 (2,98 - 5,03) |
| D/F omjer / D/F Ratio | 61(42,5 - 108,6) |
| PT-INR | 0,99 (0,93 - 1,05) |
| APTV / APTT(s) | 25,6 (23,4 - 27,9) |

PT-INR – protrombinsko vrijeme / internacionalni normalizirani omjer

PT-INR – protrombin time international normalized ratio in seconds (s) u sekundama (s)

APTV – aktivirano parcijalno / tromboplastinsko vrijeme

APTT – activated partial tromboplastin time

D/F – omjer D-dimeri / fibrinogen

D/F – ratio of D-dimer to fibrinogen

TABLICA 2.

Demografske karakteristike, čimbenici rizika i koagulacijski profil pacijenata s akutnim moždanim udarom s obzirom na ishod (preživjeli - nepreživjeli) Podatci o glavnim čimbenicima rizika prikazani su kao brojevi i relativne frekvencije. Dob je izražena u godinama; D-dimeri, fibrinogen, PV-INR, APTV i omjer D/F izraženi su kao medijan s interkvartilnim rasponom.

TABLE 2.

Demographic characteristics, major risk factors and coagulation profile of subjects obtained on admission in study subject with established acute stroke according to outcome. Data related to the major risk factors are expressed as numbers and relative frequencies. Age of the subjects is expressed in years, D-dimers, fibrinogen, PV-INR, APTV and D/F ratio are expressed as median value with interquartile range.

| | Preživjeli / Survivors | Nepreživjeli / Non-survivors | P vrijednost / P Value |
|--|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Broj / Number of Subjects (N) | 62 | 12 | |
| Dob (godine) / Age (y) | 70 (22-85) | 70,5 (46-83) | 0,889 |
| Muški spol / Male | 25 (40 %) | 6 (50 %) | 0,534 |
| Arterijska hipertenzija / Arterial Hypertension | 50 (81 %) | 10 (83 %) | 0,812 |
| Šećerna bolest / Diabetes Mellitus | 13 (21 %) | 3 (25 %) | 0,943 |
| Hiperlipidemija / Hyperlipidemia | 41 (66 %) | 3 (25 %) | 0,021 |
| Fibrilacija atrija / Atrial Fibrillation | 7 (11 %) | 5 (42 %) | 0,025 |
| Kardiomiopatija / Cardiac Disease | 17 (27 %) | 2 (17 %) | 0,042 |
| Hemoragijski moždani udar / Hemorrhagic Stroke | 5 (8 %) | 2 (17 %) | 0,221 |
| Bolest jetre / Liver Disease | 4 (7 %) | 2 (17 %) | 0,245 |
| D-dimeri (µg/L) / D-dimers (µg/L) | 223,5 (27-2783) | 603,5 (188-10610) | < 0,0001 |
| Fibrinogen (g/L) | 3,75 (0,6-9,0) | 4,85 (2,3-10,7) | 0,06 |
| D/F omjer / D/F Ratio | 57,4 (3,7-815,0) | 137,6 (40-4613,0) | 0,012 |
| PT-INR | 0,98 (0,93-1,03) | 1,03 (0,97-1,13) | 0,131 |
| APTV / APTT | 25,7 (24,3-27,7) | 23,3 (22,6-29,1) | 0,442 |

PT-INR – protrombinsko vrijeme / internacionalni normalizirani omjer

PT-INR – protrombin time / international normalized ratio in seconds (s) u sekundama (s)

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

APTT – activated partial tromboplastin time

D/F – omjer D-dimeri / fibrinogen

D/F – ratio of D-dimer to fibrinogen

s interkvartilnim rasponom (25. - 75. percentil), a uspoređene su pomoću Mann-Whitney U testa. Kategorijske su varijable izražene kao apsolutni broj i postotak te su uspoređene pomoću hi-kvadrat testa. Spearmanova korelacija rabljena je za evaluaciju korelacije između mjerenih koagulacijskih parametara i modificirane Rankinove ljestvice. Krivulja *Receiver operating characteristic* (ROC) i površina ispod krivulje (*engl., area under curve*, AUC) rabljene su kako bi se evaluirale inicijalne vrijednosti koagulacijskih testova za procjenu rizika od mortaliteta. Statistički značajnim smatrala se P vrijednost manja od 0,05.

Rezultati

Analizirani su podaci o 262 pacijenta, a 74 ih je zadovoljilo kriterije uključenja u studiju. Demografske karakteristike pacijenata prikazane su u Tablici 1. Od ukupnoga broja pacijenata, 10 ih je imalo hemoragijski moždani udar, 67 ih je imalo ishemijski moždani udar, a od toga je u 22 pacijenta MU klasificiran kao lakunarni. Izmjerene vrijednosti koagulacijskih pretraga PV-INR i APTV u svih pacijenata po primitku bile su unutar referentnoga raspona, osim razine fibrinogena (medijan 4,1 g/L). Od ukupnoga broja pacijenata njih 61 % imalo je povišeni fibrinogen (> 3,5 g/L), a 16 % povišene vrijednosti D-dimera (> 500 µg/L). Izmjereni medijani koncentracija D-dimera i omjera DD/F redom su bili 248 µg/L i 61. Od ukupnoga broja pacijenata, tijekom hospitalizacije preminulo je 16 % pacijenata.

Nisu nađene statistički značajne razlike između demografskih karakteristika, čimbenika rizika i koagulacijskih pretraga u bolesnika s ishemijskim i hemoragijskim moždanim udarom. S obzirom na preživljenje, hiperlipidemija je kao čimbenik rizika češće zabilježena u preživjelih pacijenata (P = 0,021), dok je fibrilacija atriya bila češće prisutna u pacijenata koji nisu preživjeli (P = 0,025). Medijan vrijednosti D-dimera po primitku statistički je bio značajno viši u pacijenata koji nisu preživjeli u odnosu na one koji su preživjeli (603,5 naspram 223,4 µg/L, P < 0,001). Iako je viša koncentracija fibrinogena zabilježena u pacijenata koji nisu preživjeli, razlika nije bila značajna (4,85g/l naspram 3,75g/l, P = 0,06). Značajno više vrijednosti omjera DD/F nađene su u pacijenata koji nisu preživjeli u odnosu na one koji su preživjeli (138 naspram 57, P = 0,012) (Tablica 2).

Nađena je umjerena, ali statistički značajna korelacija između vrijednosti D-dimera i modificirane Rankinove ljestvice (r = 0,470, CI(r):0.271-0,631; P < 0,0001).

ROC analiza pokazala je AUC za D-Dimere 0,843 s graničnom vrijednosti 376 µg/L (specifičnost 83 %,

osjetljivost 81 %, P = 0,0001), za fibrinogen 0,682 s graničnom vrijednosti 4,6 g/L (specifičnost 67 %, osjetljivost 73 %, P = 0,05) te omjera DD/F 0,672 s graničnom vrijednosti 91,5 (specifičnost 67 %, osjetljivost 74 %, P = 0,06).

Izmjerene vrijednosti D-dimera u pacijenata s ishemijskim MU-om klasificiranim kao MU nelakunarne etiologije od 294 µg/L, statistički su bile značajno više u odnosu na vrijednosti u pacijenata s MU-om lakunarne etiologije (206 µg /L, P = 0,02). Druge koagulacijske pretrage nisu se značajno razlikovale između pacijenata u tim dvjema skupinama, iako su vrijednosti fibrinogena i omjera DD/F bile više u pacijenata s MU-om koji nije bio lakunarne etiologije (Tablica 3).

Rasprava

Naša je studija pokazala da su vrijednosti D-dimera kod prijema značajno više u pacijenata koji nisu preživjeli u odnosu na pacijente koji su preživjeli akutni moždani udar. Kako D-dimeri predstavljaju marker sistemske hiperkoagulobinosti, oni mogu ukazati na nastanak tromba u moždanoj ili drugoj žili, pa se može očekivati da pacijenti s MU-om imaju povišene vrijednosti D-dimera. Nadalje, slično kao i u drugim istraživanjima, nije iznenađenje da su i u ovoj studiji kod više od pola bolesnika nađene povišene vrijednosti fibrinogena, s obzirom na to da one mogu ukazati na hiperkoagulabilno stanje, što je i jedan od potencijalnih rizičnih čimbenika za MU (3-6). Unatoč tomu nije nađena značajna razlika izmjerenih vrijednosti između pacijenata koji nisu preživjeli u odnosu na pacijente koji su preživjeli. Međutim, D-dimeri, koji su pokazatelji koagulacijske aktivnosti i endogene fibrinolize, također mogu stimulirati upalni proces (15). Budući da upalna reakcija stimulira porast D-dimera i fibrinogena, bilo je očekivano da omjer D-dimera i fibrinogena može biti bolji pokazatelj stratifikacije rizika ili prisutnosti aktivnoga trombotskog procesa.

Iako su statistički značajno više vrijednosti omjera DD/F nađene u pacijenata koji nisu preživjeli MU, ROC analizom nije dobiveno poboljšanje diskriminirajućega potencijala omjera DD/F u smislu specifičnosti i osjetljivosti u odnosu na samo mjerenje D-dimera, kako je to prikazano u drugim istraživanjima. (14,15). Površina ispod krivulje od 0,843 ukazala je na dobro razlikovanje osoba s većim rizikom u smislu preživljenja prilikom granične vrijednosti D-dimera veće od 375 µg/L. Međutim, s obzirom na mali broj pacijenata obrađenih u studiji te činjenicu da se ta vrijednost nalazi ispod preporučene granične vrijednosti od 500 ug/l, dobiveni rezultat treba se tumačiti s oprezom. Svakako bi bilo

TABLICA 3.

Demografske karakteristike, glavni čimbenici rizika i koagulacijski profil pacijenata s moždanim udarom s obzirom na vrstu ishemijskoga moždanog udara (lakunarni / nelakunarni). Podatci o glavnim čimbenicima rizika prikazani su kao brojevi i relativne frekvencije. Dob je izražena u godinama; D-dimeri, fibrinogen, PV-INR, APTV i omjer D/F izraženi su kao medijan s interkvartilnim rasponom.

TABLE 3.

Demographic characteristics, major risk factors and coagulation profile of subjects obtained on admission in study subject according to ischemic stroke subtype. Data related to the major risk factors are expressed as numbers and relative frequencies. Age of the subjects is expressed in years; D-dimers, fibrinogen, PV-INR, APTV and D/F ratio are expressed as median value with interquartile range.

| | Nelakunarni moždani udar / Non-lacunar Stroke | Lakunarni moždani udar / Lacunar Stroke | P vrijednost / P Value |
|--|--|--|---------------------------|
| Broj / Number of Subjects (N) | 45 | 22 | |
| Dob (godine) / Age (y) | 70 (22-84) | 70 (42-81) | 0,764 |
| Muški spol / Male | 20 (44 %) | 9 (43 %) | 0,918 |
| Arterijska hipertenzija / Arterial Hypertension | 22 (49 %) | 18 (82 %) | 0,02 |
| Šećerna bolest / Diabetes Mellitus | 8 (18 %) | 7 (32 %) | 0,072 |
| Hiperlipidemija / Hyperlipidemia | 25 (56 %) | 17 (77 %) | 0,084 |
| Fibrilacija atrijske / Atrial Fibrillation | 12 (19 %) | 0 | NA |
| Kardiomiopatija / Cardiac Disease | 17 (38 %) | 5 (23 %) | 0,343 |
| Hemoragijski moždani udar / Hemorrhagic Stroke | 35 (78 %) | 22 (100 %) | 0,044 |
| Bolest jetre / Liver Disease | 5 (11 %) | 1 (5 %) | 0,726 |
| D-dimeri (µg/L) / D-dimers (µg/L) | 293 (99-10610) | 206 (27-1252) | 0,022 |
| Fibrinogen (g/L) | 4,2 (0,6-10,7) | 3,6 (2,4-7,2)g/L | 0,471 |
| D/F omjer / D/F Ratio | 69,6 (21,5-4613) | 52,1 (3,7-463,7) | 0,057 |
| PT-INR | 0,99 (0,93-1,04) | 0,98 (0,94-1,04) | 0,858 |
| APTV / APTT | 25,0 (23,1-27,9) | 25,9 (24,8-27,0) | 0,393 |

PT-INR – protrombinsko vrijeme / internacionalni normalizirani omjer

PT-INR – protrombin time / international normalized ratio in seconds (s) u sekundama (s)

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

APTT – activated partial / tromboplastin time

D/F – omjer D-dimeri / fibrinogen

D/F – ratio of D-dimer to fibrinogen

potrebno provesti opširniju studiju kako bi se utvrdila klinički značajna granična vrijednost koja bi poboljšala procjenu rizika pacijenata s akutnim MU-om s ciljem unaprjeđenja njihove skrbi.

Ishod MU-a mjerjen modificiranom Rankinovom ljestvicom pokazao je statistički značajnu korelaciju s povišenjem vrijednosti D-dimera, ali ne i s porastom fibrinogena. Prethodne studije pokazale su da povezanost fibrinogena s prognozom MU-a može biti umanjena zbog uloge fibrinogena u akutnoj fazi te potencijalnom povezanosti s drugim uzrocima mortaliteta poput infekcija te općega kliničkog stanja. (3-6).

Fibrilacija atriya bila je češći čimbenik rizika u pacijenata koji nisu preživjeli, kod kojih su bile prisutne i značajno više vrijednosti D-dimera. Dobiveni rezultati svakako su sukladni prethodnim istraživanjima koja su pokazala da je FA povezana s većim rizikom od smrti, zbog snažne povezanosti s tromboembolijskim incidentima (19-21). Međutim, kako značajan postotak pacijenata nakon akutnoga MU-a može imati vensku tromboemboliju, tumačenje nalaza povišenih vrijednosti D-dimera u tih pacijenata može biti dodatno složeno (22-24).

Studije Woodwarda i sur. te Sata i sur. pokazale su da su u odnosu na bolesnike s hemoragijskim MU-om kod bolesnika s ishemijskim MU-om prisutne značajno povišene koncentracije fibrinogena. Međutim, u ovoj studiji nije nađena značajna razlika između koncentracije fibrinogena u bolesnika s ishemijskim i onih s hemoragijskim moždanim udarom (6,25). Slično našem istraživanju Aydin i sur. nisu pronašli značajne razlike u medijanama D-dimera između bolesnika s ishemijskim i hemoragijskim moždanim udarom te su utvrdili da mjerenje koagulacijskih čimbenika nije korisno u razlikovanju između ishemijskoga i hemoragijskoga moždanog udara (26).

U našem istraživanju dodatno su uspoređeni pacijenti s nelakunarnim MU-om (kardioembolijskim MU-om ili bolesti velikih arterija – makroangiopatijom) s bolesnicima s lakunarnim MU-om (mikroangiopatija). Značajno više vrijednosti D-dimera nađene su u bolesnika s nelakunarnim moždanim udarom, što je sukladno studiji Agena i sur. (27). Svi su pacijenti s lakunarnim MU-om preživjeli. Ti su rezultati u skladu s tezom da se arterijska patologija u lakunarnom MU-u razlikuje od drugih uzroka MU-a koji su većinom uzrokovani aterotrombotskim procesom. Netrombotski mehanizam, poput degenerativne lipohijalinoze malih arterija, vjerojatno je vodeći čimbenik za razvoj lakunarnoga MU-a (27-31).

Ova je studija pokazala da povišene vrijednosti D-

dimera u akutnoj fazi mogu biti povezane s ishodom MU-a. Vrijednosti iznad određenih graničnih vrijednosti (*engl. cut-off*) mogu biti indikativne za pronalaženje visokorizičnih pacijenata, ali se ti rezultati za sada ne mogu generalizirati na veću populaciju. Glavno ograničenje studije relativno je malen uzorak pacijenata, a u obzir su uzeti samo koagulacijski testovi rađeni kod prijema pacijenata. Nadalje, studija je opservacijska i retrospektivna bez kontrolne skupine, a cilj je studije bio i utvrditi vrijednost određivanja rutinskih koagulacijskih testova po primitku u kliničkoj praksi.

Zaključak

Koagulacijskim testovima ne možemo razlikovati ishemijski od hemoragijskoga MU-a, ali povišene vrijednosti D-dimera povezane su s lošijom prognozom nakon akutnoga MU-a, kao i s MU-om koji nije lakunarne etiologije. Određivanje D-dimera po primitku nakon akutnoga MU-a stoga može biti indikativno u smislu prognoze i ishoda MU-a. Povezanost akutnoga MU-a s D-dimerima zahtijeva daljnja istraživanja u kojima se treba uzeti u obzir višestruke čimbenike rizika i mehanizme MU-a.

LITERATURA

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, i sur. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54.
2. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, Korv J, Tsiskaridze A, Niederkorn K, i sur. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2015;10 Suppl A100:125-7.
3. del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, Pancioli AM, Demchuk AM, Trammel J, i sur. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1687-91.
4. Bots ML, Elwood PC, Salonen JT, Freire de Concalves A, Sivenius J, Di Carlo A, i sur. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56 Suppl 1:i14-8.
5. Chuang SY, Bai CH, Chen WH, Lien LM, Pan WH. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population: CVDFACTS study. *Stroke*. 2009;40(5):1578-84.
6. Sato S, Iso H, Noda H, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, i sur. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke*. 2006;37(10):2488-92.
7. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke*. 2004;35(6):1421-5.
8. Moresco RN, Junior RH, Claudio Rosa Vargas L, Mariano da Rocha Silla L. Association between plasma levels of D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) for exclusion of thromboembolic disorders. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):199-202.
9. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem*. 2004;50(7):1136-47.

10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):747-56.
11. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* 2014;6(10):491-9.
12. Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(3):141-50.
13. de Moerloose P, Boehlen F. Should neurologists measure D-dimer concentrations? *Lancet Neurol.* 2003;2(2):77.
14. Wuillemin WA, Korte W, Waser G, Lammler B. Usefulness of the D-dimer/fibrinogen ratio to predict deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):385-7.
15. Kucher N, Kohler HP, Dornhofer T, Wallmann D, Lammler B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost.* 2003;1(4):708-13.
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, i sur. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
17. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):890-901.
18. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, i sur. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002;33(9):2243-6.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
20. Tayebjee MH, Lip GY. Fibrin D-dimer levels in atrial fibrillation as an index of thrombogenesis: a possible test to exclude left atrial thrombus? *Am J Cardiol.* 2003;92(1):47-9.
21. Cohen A, Ederhy S, Meuleman C, Di Angelantonio E, Dufaitre G, Boccara F. D-dimers in atrial fibrillation: a further step in risk stratification of thrombo-embolism? *Eur Heart J.* 2007;28(18):2179-80.
22. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001;32(1):262-7.
23. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35(10):2320-5.
24. Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouot L, Ducros A, i sur. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke.* 2005;36(8):1716-9.
25. Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, i sur. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke.* 2005;36(10):2143-7.
26. Aydin SA, Koksall O, Bulut M, Ozucelik DN, Ozdemir F. Clinical value of d-dimer and other coagulation markers in differential diagnosis of haemorrhagic and ischemic stroke. *Akadem Acil Tip Degrisi.* 2009;8:38-41.
27. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, i sur. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med.* 2002;162(22):2589-93.
28. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Parmar K, Moody A, Hunt BJ. The relationship between acute ischaemic stroke and plasma D-dimer levels in patients developing neither venous thromboembolism nor major intercurrent illness. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(7):639-45.
29. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, Ickenstein GW. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005;14(2):75-9.
30. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CL. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke.* 2009;40(12):3679-84.
31. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. *Stroke.* 2006;37(4):1113-5.

ROUTINE COAGULATION TESTING IN ACUTE STROKE

Hrvoje Budinčević^{1,2}, Ana Bronić³, Vedran Ostojić⁴, Jasna Leniček Krleža⁵, Ivan Bielen^{1,2}

¹Department of Neurology, Department of Cerebrovascular Diseases and Neurological Intensive Care, "Sveti Duh" University Hospital, Zagreb, Croatia

²Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Croatia

³Department of Medical Biochemistry in Traumatology and Orthopaedics, "Sestre milosrdnice" University Hospital, Zagreb, Croatia

⁴Clinic of Internal Medicine, Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology, "Sveti Duh" University Hospital, Zagreb, Croatia⁵Department of Laboratory Diagnostics, Children's Hospital Zagreb, Croatia

Abstract:

Introduction: Changes in haemostatic system could contribute to the development of thromboembolic and haemorrhagic disease. The main objective of this study was to explore the relationship between coagulation tests commonly used in the clinical settings on patient's admission, stroke types and patient's outcome.

Patients and methods: Patients' hospital charts and documentation were retrospectively reviewed for 262 patients admitted to the Stroke and Intensive Care Unit, Department of Neurology at "Sveti Duh" University Hospital, Zagreb, Croatia from January to June 2011 under the suspected diagnosis of acute stroke. Classification of stroke types was primarily based on clinical picture and imaging studies, whereas degree of patients' disability and outcome was measured by modified Rankin Scale (mRS). Results of the coagulation test PT-INR, APTT, fibrinogen and D-dimer performed on admission were recorded. For all patients the D-dimer to fibrinogen ratio was also calculated.

Results: Total of 74 patients were enrolled in the study, 67 with ischemic stroke whereby 22 of them were classified as patients with lacunar stroke and 10 as patients with haemorrhagic stroke. During hospitalisation 16% of patients did not survive. The median D-dimer value on admission was significantly higher in non-survivors than in survivors (604 vs. 224 μ g/L, $P < 0.0001$), as well as in patients with ischemic non-lacunar stroke in comparison to lacunar stroke (294 vs. 206 μ g/L, $P = 0.02$). Although moderate, significant correlation was observed between elevated DD levels and mRS scale ($r = 0.470$, $CI\% = 0.271-0.631$; $P < 0.0001$). Other coagulation parameters, as well as D-dimer/fibrinogen ratio, considered in the study did not show any significant difference between stroke type or survival.

Conclusions: Our study revealed that increased DD levels in acute phase of the stroke are associated with stroke outcome and that their determination on admission could be indicative of prognosis and outcome.

Key words: Stroke - blood, classification, diagnosis, diagnostic imaging, etiology, mortality; Blood coagulation tests - methods; Croatia

