

# Rezultati liječenja trombektomiranih bolesnika mlađih od 80 godina s okluzijom arterije cerebri medije u Klinici za neurologiju KBC-a Split u 2019. godini

---

**Prološćić, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:042461>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivona Prološćić**

**REZULTATI LIJEČENJA TROMBEKTOMIRANIH BOLESNIKA MLADIH OD 80  
GODINA S OKLUZIJOM ARTERIJE CEREBRI MEDIJE U KLINICI ZA  
NEUROLOGIJU KBC-a SPLIT U 2019. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, rujan 2021**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivona Prološćić**

**REZULTATI LIJEČENJA TROMBEKTOMIRANIH BOLESNIKA MLADIH OD 80  
GODINA S OKLUZIJOM ARTERIJE CEREBRI MEDIJE U KLINICI ZA  
NEUROLOGIJU KBC-a SPLIT U 2019. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, rujan 2021.**

*Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vani Košti na stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći  
prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem svima koji su bili uz mene i pružali mi podršku prilikom studiranja.*

*Posebno zahvaljujem mojim splitskim prijateljima koji su mi uljepšali studiranje, ali i mojim  
miholjačkim prijateljima što me nisu zaboravili unatoč svim druženjima koje sam propuštala.*

## POPIS KRATICA

ACI – *arteria carotis interna*

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

ACM – *arteria cerebri media*

AHA/ASA - *American Heart Association/American Stroke Association*

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ASK – acetilsalicilna kiselina

ASPECTS – *Alberta Stroke Program Early CT Score*

ATP – adenzin trifosfat

CT – računalna tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

EKG - elektrokardiogram

FA – fibrilacija atrijska

HDL – lipoproteini velike gustoće

INR – *International normalized ratio*

IV - intravenski

IVT – intravenska tromboliza

KBC – Klinički bolnički centar

LDL – lipoproteini male gustoće

MR – magnetna rezonancija

mRS – *modified Rankin score*

MSCT – višeslojna računalna tomografija

MU – moždani udar

NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*

NOAC – novi oralni antikoagulansi

PV – protrombinsko vrijeme

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TICI – *Thrombolysis in cerebral infarction*

tPA – tkivni aktivator plazminogena

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija .....	3
1.2. Patofiziologija.....	5
1.3. Simptomi .....	6
1.4. Primarna prevencija .....	6
1.5. Sekundarna prevencija.....	7
1.6. Dijagnostika.....	8
1.7. Liječenje .....	11
1.7.1. Tromboliza .....	12
1.7.2. Mehanička trombektomija.....	13
1.8. Prognoza .....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
2.1. Cilj istraživanja.....	17
2.2. Hipoteze istraživanja .....	17
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	18
3.1. Ustroj studije.....	19
3.2. Ispitanici .....	19
3.3. Mjesto studije .....	19
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	19
3.5. Etička načela.....	20
3.6. Statistička obrada podataka .....	20
3.7. Opis istraživanja .....	20
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA .....	32
6. ZAKLJUČCI.....	37

7. LITERATURA .....	39
8. SAŽETAK .....	44
9. SUMMARY .....	46
10. ŽIVOTOPIS .....	48

## **1. UVOD**



Moždani udar (MU) je stanje naglo nastalog prekida odgovarajuće krvne opskrbe koji rezultira simptomima žarišnih ili rijetko globalnih ispada neuroloških funkcija. Može biti posljedica ishemije, intracerebralnog ili subarahnoidalnog krvarenja, među kojima je najčešći ishemični moždani udar (86%), dok su puno rjeđi hemoragični (10%) i subarahnoidalni (3%) moždani udari (1). Trajanje simptoma je minimalno 24 sata, dok u prolaznom obliku simptomi se u potpunosti povlače kroz sat vremena i to stanje nazivamo tranzitorna ishemijska ataka (TIA). Osim tih oblika susrećemo i tihe moždane udare koji prolaze bez jasno vidljivih neuroloških ispada i otkrivaju se slučajno radiološkim pretragama u obliku zona infarkta ili krvarenja. U daljnjem tekstu će naglasak biti na ishemičnom moždanom udaru jer se on liječi trombektomijom koja je tema ovog rada.

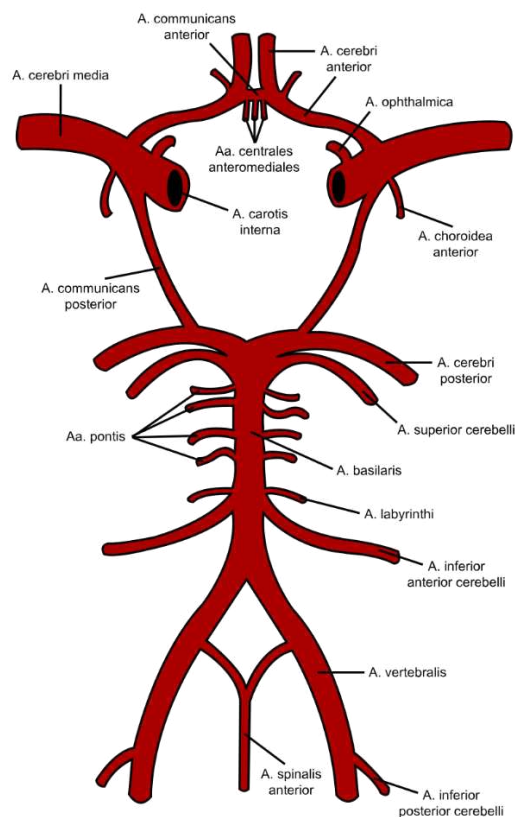
Ishemični moždani udar je posljedica tromboze ili embolije koje okludiraju cerebralnu arteriju i pritom onemogućuju dotok krvi s kisikom i hranjivim tvarima do odgovarajućeg dijela mozga. Iako se često etiologija ne može točno odrediti, ishemične moždane udare dijelimo na dvije vrste:

- okluzija velike krvne žile – najčešće zahvaćaju središnju moždanu arteriju (arteria cerebri media – ACM). Uzrok im je najčešće embolus porijekla od aterosklerotskih plakova karotidne arterije ili embolus porijeklom iz srca, rjeđe tromboza aterosklerotskog plaka koja se nalazi na karotidnim, vertebrobazilarnim ili velikim ograncima cerebralnih arterija. Procjenjuje se da embolusi porijeklom iz srca uzrokuju do 20% ishemičnih moždanih udara i često su uzrokom ponavljajućih MU.
- okluzija malih krvnih žila, lakunarni MU – okluzije malih ogranka cerebralnih arterija koji uzrokuju manja ograničena ishemična područja, uzrokuju 10-13% ishemičnih MU (2, 3).

Moždani udar je u Hrvatskoj kao i u Europi drugi najčešći uzrok smrtnosti, a treći najčešći uzrok invaliditeta, dok je u Sjedinjenim Američkim Državama on na petom mjestu po smrtnosti (4, 5). Tijekom 2019. godine 10% svih smrti u Hrvatskoj, odnosno 5180 umrlih bilo je od posljedica moždanog udara. Među muškarcima moždani udar je uzrokovao 8,6% smrti, a među ženama je to 11,3% smrti. Stope mortaliteta rastu s dobi, do 80-te godine su veće kod muškaraca, dok su u starijih od 80 godina veće u žena. Svake godine u Hrvatskoj se od moždanog udara liječi 12 000 - 13 000 bolesnika (4).

## 1.1. Anatomija

Iz luka aorte polazi *truncus brachiocephalicus* iz kojeg se prema vratu nastavlja desna karotidna arterija, dok lijeva izlazi direktno iz aorte. Iz lijeve i desne karotidne arterije odvajaju se unutarnje karotidne arterije koje ulaze kroz karotidni kanal u lubanjsku jamu gdje se dalje dijele na prednju i srednju cerebralnu arteriju (6). Te arterije dio su prednje cerebralne cirkulacije. Stražnji dio cerebralne cirkulacije čine vertebralne arterije (ogranci arterija subklavija) koje se spajaju u bazilarnu arteriju koja daje lijevu i desnu stražnju cerebralnu arteriju. Prednja i stražnja cirkulacija spojene su sa prednjom komunikantom arterijom između lijeve i desne prednje cerebralne arterije te stražnjim komunikantnim arterijama između srednje i stražnje cerebralne arterije s lijeve i desne strane te na taj način čine Willisov krug (Slika 1) (7).

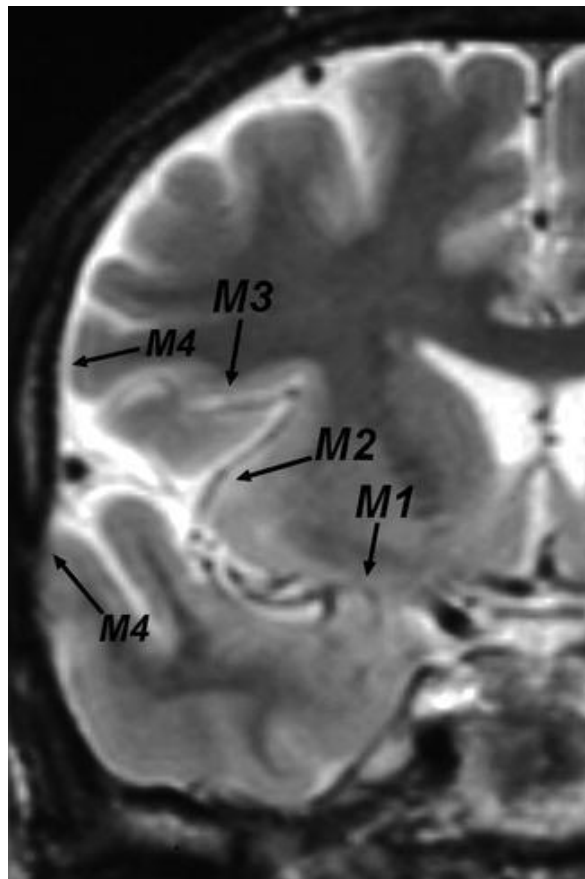


**Slika 1.** Willisov krug. Preuzeto sa: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Willisov\\_arterijski\\_prsten#/media/Datoteka:Circle\\_of\\_Willis\\_la.svg](https://hr.wikipedia.org/wiki/Willisov_arterijski_prsten#/media/Datoteka:Circle_of_Willis_la.svg)

Iako je ovakva anatomija cerebralne arterijske opskrbe najčešće prikazivana ona je sklona brojnim varijacijama pri čemu ovakav anatomski raspored sa potpunim Willisovim krugom nalazimo u 42% ljudi (8). Ovaj krug ima ključnu ulogu u preraspodjeli protoka krvi između susjednih dijelova mozga (6).

Srednja cerebralna arterija donosi najveći dio cerebralne krvne opskrbe sa promjerom 75% unutarnje karotidne arterije (9). Dijeli se na 4 segmenta (Slika 2):

- M1 ili sfenoidalni segment opskrbljuje prednju komisuru, kapsulu internu, nukleus kaudatus, putamen i prednji temporalni režanj
- M2 ili inzularni segment opskrbljuje frontalni konveksitet i temporalni režanj
- M3 ili operkularni segment pokriva frontoparijetalni i temporalni operkul
- M4 – daje kortikalne grane koje opskrbljuju frontalni, parijetalni, lobarni i okcipitalni režanj (7, 10).



**Slika 2.** Raspodjela segmenata srednje cerebralne arterije. Preuzeto sa: <https://thoracickey.com/middle-cerebral-artery/>

Glavna grana ACM može se dijeliti na više načina: bifurkacijom u 78% slučajeva, na tri dijela u 12% slučajeva i na više manjih dijelova u 10% (9). Anatomske varijacije su bitne jer mogu ograničavati izvedivost mehaničke trombektomije kao terapije kod ishemičnih moždanih udara.

## 1.2. Patofiziologija

Već nekoliko minuta nakon MU može se odrediti središnja zona nekroze i okolna zona smanjene perfuzije zvana penumbra (Slika 3). U središnjoj zoni nekroze stanice odumiru kroz nekoliko minuta zbog drastično smanjene opskrbe krvlju ( $<10\text{mL}/100\text{ g tkiva}/\text{min}$ ), dok u zoni penumbre moždane stanice preživljavaju idućih nekoliko sati zahvaljujući kolateralnoj opskrbi (protok  $<25\text{ml}/100\text{g tkiva}/\text{min}$ ) (11). Tehnikama rekanalizacije poput intravenske trombolize (IVT) i trombektomije te brzim djelovanjem se može spasiti od daljnje ishemije i proširivanja zone infarkta. Protok u penumbri ovisi o kolateralnoj krvnoj opskrbi te terapijskim snižavanjem sistoličkog tlaka  $<120\text{ mmHg}$  se može ugroziti njezina krvna opskrba (12).

Smanjena opskrba kisikom i glukozom ometa sintezu adenozin trifosfata (ATP-a) u stanici i time rad ionske pumpe na membrani neurona. Posljedično nakupljanje natrija navlači vodu u stanice i dolazi do staničnog edema i rupture stanične membrane odnosno smrti stanice. Unutarstanične komponente koje raspadom izlaze van uključujući kisikove radikale utječu na daljnja oštećenja okolnog tkiva (13). Kao posljedica ishemičnog oštećenja stanica i raspadnih produkata 4-6 sati nakon MU nestaje krvno - moždana barijera. Povećana propusnost endotela utječe na daljnje povećavanje edema čiji je vrhunac nakon tri do pet dana (14). Klinički značajan edem se javlja u 10-20% bolesnika i to uglavnom kod zahvaćene prednje cirkulacije. Ako zahvaća veće dijelove može uzrokovati hernijaciju i ranu smrt (13).

Mrtvo tkivo prolazi likvefakcijsku nekrozu i odstranjivanje makrofagima, od čega proizlazi manjak moždanog tkiva kojeg možemo vidjeti slikovnim pretragama poput računalne tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MR). U kasnijim stadijima se prikazuje kao dobro ograničena cistična promjena gustoće poput cerebrospinalne tekućine, a promjene na CT-u se mogu pratiti tjednima i mjesecima nakon MU (13).

### 1.3. Simptomi

U liječenju moždanih udara važno je rano prepoznavanje i reagiranje. Znakovi i simptomi moždanog udara uključuju:

- poremećaje ravnoteže i koordinacije;
- problemi s vidom: zamagljena slika, ispadi vidnog polja, dvoslike, nistagmus;
- slabost mišića lica ili asimetrija;
- slabosti mišića ruku i nogu;
- otežan govor;
- jaka glavobolja koja može biti praćena mučninom i povraćanjem;
- poremećaji svijesti (4, 13, 15).

Izreka „*Time is brain*“ nam govori o važnosti pravodobnog reagiranja i skraćivanja vremena proteklog do početka liječenja. Tijekom ishemičnog MU koji zahvaća veliku krvnu žilu u jednom satu propada 120 milijuna neurona, odnosno 1.9 milijuna neurona i 14 milijardi sinapsi propada svake minute (16). Upravo zato je neizmjerljivo važno educirati populaciju o mogućim simptomima moždanog udara kako bi brzim reagiranjem skratili vrijeme od početka simptoma do pružanja medicinske skrbi.

### 1.4. Primarna prevencija

Primarna prevencija moždanog udara se odnosi na smanjenje ili uklanjanje faktora rizika u populaciji koja nije preboljela moždani udar. U 75% možemo uzrok MU pripisati životnim navikama poput prehrane, nekretanja i pušenja. Hipertenzija je najčešći faktor rizika te se javlja u 64% bolesnika s moždanim udarom. U 90% slučajeva bolesnici s MU u anamnezi imaju povijest hipertenzije, pušenje cigareta, povećan omjer struka i bokova, nepravilnu prehranu, neredovitu tjelesnu aktivnost, šećernu bolest, pretjeranu konzumaciju alkohola, psihosocijalni stres, depresiju ili kardiološke bolesti (atrijska fibrilacija, valvularne bolesti, srčano zatajenje, mitralna stenoza, strukturalne anomalije sa lijevo - desnim šantom, dilatacija srca).

Navedeni faktori su značajni za ishemične moždane udare dok na hemoragične najviše utječu hipertenzija, pušenje, povećan opseg struka, prehrana i unos alkohola (17).

Među bolesnicima sa moždanim udarom 50-75% je imalo bolest karotidnih arterija koju je bilo moguće liječiti (15). Od ostalih faktora možemo spomenuti apneju u spavanju, homocisteinemiju, korištenje droga, oralne kontracepcije ili nadomjesne hormonske terapija te bolest srpastih stanica (13).

Akutni infarkt miokarda nosi rizik za pojavu MU od 2-3%, od kojih se 85% njih dogodi unutar prvih mjesec dana (18).

Faktori rizika na koje ne možemo utjecati su dob, spol, rasa, etnička pripadnost, migrena fibromuskularna displazija i nasljedne sklonosti (13). Učestalost MU se povećava s godinama i u 75% slučajeva se javlja u bolesnika starijih od 64 godine.

Prepoznavanje faktora rizika omogućuje nam da na njih djelujemo. Opće mjere uključuju javnozdravstvene akcije promicanja zdravlja stanovništva edukacijom o pravilnoj prehrani, štetnosti pušenja, važnosti fizičke aktivnosti, redovitih pregleda kod svog obiteljskog liječnika, akcije javnih mjerenja tlakova, šećera i sl.

Specifične prevencije usmjerene su na pojedinca i one uključuju kontrolu krvnoga tlaka, šećerne bolesti, lipida u krvi i pomoć pri prestanku pušenja. Europske smjernice za kontrolu krvnog tlaka preporučaju održavanje sistoličkog tlaka <140 mmHg za sve dobne skupine, odnosno < 130 mmHg ukoliko to bolesnik dobro tolerira. Dok je korist održavanja takvog sistoličkog tlaka u dobnoj skupini do 65 godina nedvojbena za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, za starije dobne skupine nema kliničkih dokaza o smanjenju mortaliteta i morbiditeta, a u starijih od 80 takav sistolički tlak može čak i negativno utjecati na njihovo zdravlje te su stoga kod njih prihvatljive i više vrijednosti (19). Povišene razine lipoproteina male gustoće (LDL-a) i triglicerida u krvi te snižene razina lipoproteina velike gustoće (HDL-a) povezane su s nastankom ishemičnog moždanog udara te se preporuča uvođenje statina u terapiju (20).

## **1.5. Sekundarna prevencija**

U osoba koje su preboljele moždani udar zbog relativno visoke učestalosti recidiva i visoke smrtnosti u ponavljanim moždanim udarima važno je ukloniti rizične čimbenike.

U 25% moždanih udara bolesnici su prethodno preboljeli moždani udar. Godišnji rizik za ponavljanje je 4%, sa mortalitetom od 41%, dok se u dvije godine nakon moždanog u 10,8% bolesnika javljaju rekurentni moždani udari sa 38,6% mortaliteta (21, 22). Nakon TIA-e rizik za nastanak moždanog udara je 4,6% u prvih godinu dana te 4,6% kroz idućih 2-5

godina (23). Smanjenje krvnog tlaka se može započeti 48 sati nakon TIA-e i preporuča se upotreba diuretika, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatora kalcijevih kanala radije nego  $\beta$  - blokatora (24). Preporučeno održavanje krvnog tlaka je ispod 140/90 mmHg, odnosno sistoličkog tlaka ispod 130-135 mmHg. Visina ciljanog iznosa tlaka ovisi i o drugim stanjima i bolesnikovom podnošenju nižeg tlaka od ranije naviknutog.

Kod bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili TIA-u za koje se smatra da su aterosklerotskog uzroka preporuča se daljnja terapija statinima. Bolesnicima nakon TIA-e uzimanje statina i smanjenje LDL-a ispod 70 mg/dL smanjilo je rizik za pojavu moždanog udara za 28%, također kod bolesnika sa TIA i ranijim moždanim udarom smanjenje LDL-a za više od 50% smanjilo je rizik za 35% (25).

Ukoliko je primijećena intrakranijalna ateroskleroza preporuča se 90 dana nakon moždanog udara/TIA uvođenje dvojne antiagregacijske terapije. Kod promjera veličine 50-99% izvornog promjera preporuča se održavanje sistoličkog tlaka ispod 140 mmHg uz terapiju statinima.

Nakon moždanog udara preporuča se produljeni monitoring srčanog ritma zbog mogućih paroksizmalnih atrijskih fibrilacija. U slučaju dokazane fibrilacije atrijske (FA) u terapiju se uvode antikoagulansi: varfarin ili novi oralni antikoagulansi (NOAC-i) poput dabigatrana, rivaroksabana, edoksabana ili apiksabana.

## 1.6. Dijagnostika

Prilikom dolaska u hitni prijem pregled ne bi trebao trajati duže od 10 minuta. Potrebno je uzimanje krvi, pregled neurologa koji određuje *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) i *modified Rankin score* (mRS) te slikovne dijagnostičke metode što ukupno ne bi trebalo trajati duže od 60 minuta. Prije početka liječenja važno je saznati početak simptoma jer vrijeme proteklo od početka direktno utječe na odabir metode liječenja. Preporučeno je da vrijeme od dolaska na hitni prijem do dolaska na jedinicu intenzivnog liječenja bude unutar tri sata (15).

Nakon pregleda osnovnih vitalnih parametara i ustanovljene sumnje na moždani udar zbog naglo nastalih neuroloških ispada započinje se s neurološkim pregledom kojim se ispituje kranijalne živce, motoričke i osjetne funkcije, funkciju malog mozga, duboke tetivne reflekse, govor, mentalni status i razinu svijesti. Cilj je odrediti indikacije za fibrinolitičku terapiju i trombektomiju, početno stanje radi praćenja poboljšanja ili pogoršanja stanja i

ocjenjivanje opsežnosti moždanog udara. Te procjene radimo uz pomoć NIHSS i mRS ljestvica koje utječu na odluku o terapiji i kojima možemo pratiti odgovor na liječenje (Tablica 1).

**Tablica 1.** NIHSS ljestvica

Klinička slika	Bodovi	Klinička slika	Bodovi
<b>STANJE SVIJESTI</b>		<b>MOTORIKA RUKU</b>	
budan, surađuje	0	uredna	0
somnolentan	1	minimalno oslabljena	1
soporozan	2	lakša pareza	2
komatozan	3	teža pareza	3
<b>STUPANJ SVIJESTI</b>		plegija	4
oba pitanja točno odgovara	0	<b>MOTORIKA NOGU</b>	
jedno pitanje točno odgovara	1	uredna	0
netočna oba odgovora	2	minimalno oslabljena	1
<b>IZVRŠAVANJE NALOGA</b>		lakša pareza	2
oba naloga pravilno izvršava	0	teža pareza	3
jedan nalog pravilno izvršava	1	plegija	4
ni jedan nalog ne izvršava	2	<b>OSJET</b>	
<b>POKRETI OČIJU</b>		uredan	0
uredan pogled	0	lakši ispad	1
pareza pogleda	1	teži ispad	2
devijacija bulbusa	2	<b>GOVOR</b>	
<b>VIDNO POLJE</b>		uredan	0
uredno	0	lakša disfazija	1
parcijalna hemianopsija	1	teža disfazija	2
kompletna hemianopsija	2	afazija	3
obostrana hemianopsija	3	<b>DIZARTRIJA</b>	
<b>FACIOPAREZA</b>		normalna artikulacija	0
bez pareze	0	srednje težak poremećaj	1
minimalna pareza	1	nerazumljiv govor	2
djelomična pareza	2	<b>NEGLEKT</b>	
potpuna faciopareza	3	bez poremećaja	0
<b>ATAKSIJA UDOVA</b>		blagi poremećaj	1
odsutna	0	teški poremećaj	2
prisutna na gornjim ili donjim udovima	1		
prisutna na gornjim i donjim udovima	2		

Prema NIHSS ljestvici ocjenjujemo petnaest zasebnih skupina čije bodove zbrajamo i dobivamo rezultat 0–42 boda. Prema rezultatu moždane udare svrstavamo u:

- 0 – nema simptoma
- 1-4 – blagi MU
- 5-15 – srednje jaki MU



16-20 – srednje jaki do teški MU

21-42 – teški MU (26).

Zbroj bodova  $\geq 10$  sa 73% osjetljivosti i 74% specifičnosti govori u prilog postojanja okluzije velike arterije.

MRS ljestvica mjeri stupanj invaliditeta ili samostalnosti bolesnika prije i poslije moždanog udara, sa najmanjom ocjenom 0 koja označava stanje bez simptoma, a najvećom 5 koja označava teški invaliditet i potpunu ovisnost o drugima te dodatnom ocjenom 6 koja označava smrt (Tablica 2).

**Tablica 2.** mRS ljestvica

Bodovi	Opis
0	bez simptoma
1	bez značajne invalidnosti, sposoban izvršavati sve dosadašnje aktivnosti unatoč nekim simptomima
2	blaga invalidnost, sposoban brinuti se sam za sebe iako ne može izvršavati sve dosadašnje aktivnosti
3	umjerena invalidnost, treba pomoć oko brige za sebe ali može hodati bez pomoći
4	srednje jaka invalidnost, treba pomoć za brigu o sebi i prilikom hodanja
5	velika invalidnost, zahtjeva konstantnu njegu bolesnika, prikovan za krevet, inkontinentan
6	smrt

Laboratorijski testovi koje je neophodno napraviti kod bolesnika s akutnim moždanim udarom su kompletna krvna slika, biokemijske analize, testovi koagulacije, markeri srčanog oštećenja i u fertilnih žena test za trudnoću. U pripremi bolesnika za trombolitičko ili endovaskularno liječenje određivanje glukoze u krvi je neophodno dok nalaze aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV-a), protrombinskog vremena (PV) i broj trombocita čekamo samo ako sumnjamo na koagulopatiju.

Nakon neurološkog pregleda, bodovanja bolesnika po NIHSS ljestvici i laboratorijskih testova slijedi slikovna dijagnostika kao ključni korak za potvrdu dijagnoze moždanog udara i uvid u stanje zahvaćenog dijela mozga. Najčešće korištena pretraga je CT, a ostale opcije su CT angiografija i perfuzijsko snimanje, MR i digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) (13).

U prvom koraku višeslojni CT (MSCT) koristimo za isključivanje krvarenja i već vidljive demarkacije MU. Nakon potvrde MU i isključene hemoragije CT angiografijom utvrđujemo postojanje okluzije velike krvne žile. U slučaju nejasnog početka simptoma ili sumnje na stanja koja imitiraju MU dodatne pretrage poput CT perfuzije mogu razjasniti

moću korisnost intravenske (IV) trombolize i trombektomije (27). Iako nekontrastna CT i MR obje mogu razlikovati ishemični od hemoragičnog MU što je važno za daljnju odluku o terapiji, CT snimka je češće korištena zbog kraćeg vremena potrebnog za obavljanje pretrage, nedostupnosti MR-a i češćih kontraindikacija za MR kod starijih bolesnika. Prema nalazu CT snimke određujemo *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) bodove koji ocjenjuju 10 zona mozga sa bodovima 0 ako zona nije zahvaćena ili 1 ako CT pokazuje abnormalnosti u zoni (15).

Od drugih testova preporučeno je napraviti elektrokardiogram (EKG) prije terapijskog zahvata ako njegovo obavljanje ne odgađa vrijeme do početka trombolize (27).

Tijekom prvih 60 min od dolaska bolesnika u bolnicu paralelno sa obavljanjem dijagnostičkih pretraga cilj je bolesniku osigurati otvorenost dišnih puteva, po potrebi intubirati bolesnika, procijeniti disanje i cirkulaciju i stabilizirati stanje (17). Intubacijom i umjetnom ventilacijom uz dodatak kisika održavaju se ciljne vrijednosti saturacije arterijske krvi iznad 94%. Osim toga kontrola glikemije, tlaka i termoregulacija su važne kao dodatna terapija MU.

Bolesnicima koji su kandidati za liječenje IV trombolizom ili mehaničkom trombektomijom preporučeno je prije terapijskog zahvata sistolički tlak spustiti ispod 185 mmHg, a dijastolički ispod 110 mmHg ukoliko je viši od toga, te održavati tlak ispod 180/110 kroz idućih 24 sata nakon intravenske trombolize (12). Liječenje hipotenzije koje je mnogo rjeđe potrebno obavlja se intravenskom nadoknadom tekućina najčešće fiziološkom tekućinom i prema potrebi vazopresorima.

Ukoliko se utvrdi hipoglikemija potrebno ju je odmah liječiti za poboljšavanje ishoda oporavka (28). Hiperglikemija u prvih 24 sata također pokazuje lošije rezultate liječenja nego normoglikemija stoga je opravdano pokušati održavati glikemiju u rasponu 7,8-10 mmol/L. Osim zbog boljih rezultata, liječenje hiperglikemije i hipoglikemije je potrebno jer ova stanja sa svojim simptomima mogu oponašati moždani udar (27).

## **1.7. Liječenje**

Prije dolaska u bolnicu se već započinje osim sa standardnim postupcima održavanja života i sa postupcima poput snižavanja krvnog tlaka (15). Preporuka *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) smjernica je da se za liječenje moždanih udara u bolnici ustanove timovi koji se sastoje od liječnika (neurologa),

medicinskih sestara, laboratorijskog i radiološkog osoblja posebno educiranog za liječenje moždanih udara (27). Multidisciplinarni timovi osiguravaju najveću kvalitetu pružanja zdravstvene skrbi i omogućavaju primjenu intravenozne fibrinolitičke terapije i mehaničke trombektomije na najsigurniji način.

Terapijski postupci u ishemičnom moždanom udaru u cilju imaju revaskularizaciju penumbre prije nastupa ireverzibilnih promjena. Terapijske opcije za liječenje akutnog ishemičnog moždanog udara uključuju intravensku trombolizu i mehaničku trombektomiju (13).

### **1.7.1. Tromboliza**

Tromboliza je postupak intravenske primjene fibrinolitičkih lijekova sa ciljem otapanja ugruška u ishemijskom moždanom udaru. Jedini odobreni lijek korišten za trombolizu u slučaju MU je alteplaza ili tkivni aktivator plazminogena (tPA). Alteplaza je trombolitička tvar proizvedena rekombinantnom deoksiribonukleinska kiselina (DNA) tehnologijom koja se osim u otapanju ugruška kod akutnog ishemičnog moždanog udara koristi i kod akutnog infarkta miokarda, pulmonalne embolije i okluzije katetera. Alteplaza konvertira plazminogen u plazmin koji razlaže fibrin i fibrinogen i time rastapa ugrušak (29). Kod akutnog ishemičnog MU se daje intravensku u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne mase do maksimalne doze od 90 mg kroz 60 minuta, počevši sa 10% ukupne doze koja se daje u bolusu kroz jednu minutu (27).

Do uvođenja mehaničke trombektomije, IV tromboliza je bila jedina moguća intervencija kod liječenja ishemičnih moždanih udara. Uspješnost liječenja isključivo IVT-m kod okluzija ACM je 30%, dok je kod okluzije karotidne arterije ispod 10% (30).

Indikacije za obavljanje trombolize su: simptomi koji odgovaraju akutnom moždanom udaru sa simptomima onesposobljavajućeg MU, bolesnik stariji od 18 godina, siguran početak simptoma unutar 4,5 sata, nalazom CT-a isključen hemoragični moždani udar ili hipodenziteti koji zauzimaju više od jedne trećine hemifere i NIHSS manji od 25.

Kontraindikacije za izvođenje IV trombolize je ozljeda glave, MU ili infarkt miokarda unutar zadnja tri mjeseca, gastrointestinalno ili genitourinalno krvarenje u posljednjih 21 dan, veći zahvati u zadnjih 14 dana, povijest ranijeg intrakranijalnog krvarenja, sistolički tlak iznad 185 mmHg, dijastolički iznad 110 mmHg, akutna trauma i krvarenju, bolesnik na antikoagulantnoj terapiji u zadnjih 48 sati primijenjen heparin, trombociti ispod 100 000/ $\mu$ L

ili glukoza u krvi ispod 2,7 mmol/L. Bolesnik može primiti IV trombolizu ako je na antikoagulantnoj terapiji ukoliko mu je *International normalized ratio* (INR) ispod 1,7 ili u slučaju da je primio heparin u zadnjih 48 sati ako mu je aPTV normalan (13).

Korisnost alteplaze je dokazana unutar 4,5 sati od početka simptoma dok nakon tog vremenskog intervala se može primijeniti s oprezom. Do 25% bolesnika sa MU se probudi sa simptomima te se točan početak nastanka simptoma ne može odrediti (31). Kod takvih bolesnika koji su pri svijesti dodatna dijagnostika poput perfuzijskog CT-a ili MR-a može razjasniti isplativost primjene IV trombolize ukoliko postoji dovoljno velika zona penumbre.

Najčešća komplikacija primjene intravenske trombolize je hemoragična transformacija koja nastaje kao posljedica reperfuzijske ozljede u 8,8% slučajeva (32).

### **1.7.2. Mehanička trombektomija**

Mehanička trombektomija je minimalno invazivni postupak kojim se kateterom ulazi kroz, najčešće, femoralnu arteriju do velikih arterija cerebralne cirkulacije i mehanički odstranjuje tromb koji okludira arterijski protok. Postoji više vrsta katetera koji se koriste pri ovom zahvatu, u klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Split su najčešće korišteni aspiracijski kateter i *stent retriever*. Aspiracijski kateter i *stent retriever* su pokazali jednaku uspješnost rekanalizacije i oporavka bolesnika (33).

Cilj mehaničke trombektomije je ne samo rekanalizacija nego i reperfuzija koju izražavamo *Thrombolysis in cerebral infarction* (TICI) ljestvicom (Tablica 3), pri čemu su ciljane vrijednosti 2b i 3. U HERMES studiji ciljane vrijednosti su postignute u 71% (34). Iako su indikacije proširene na trajanje simptoma do 24 sata, zbog većeg postotka uspješnosti i smanjenja učestalosti komplikacija preporuča se što raniji početak izvođenja mehaničke trombektomije (35).

**Tablica 3.** Modificirana TICI ljestvica

Bodovi	Opis
0	izostanak perfuzije
1	minimalna perfuzija
2a	parcijalna perfuzija, <50% teritorija
2b	parcijalna perfuzija, ≥50% teritorija
2c	skoro potpuna perfuzija, ali usporen protok ili distalno kortikalno zaostalo par komadića tromba
3	potpuna rekanalizacija i perfuzija

Prva istraživanja su pokazala korist pri korištenju mehaničke trombektomije unutar 6 sati od početka simptoma, dok su novija istraživanja proširila indikacije obavljanja trombektomije i na bolesnike sa početkom simptoma prije 6 - 16 sati, te čak i na bolesnike čiji početak simptoma nije poznat, a zadnji put su viđeni bez simptoma do 24 sata ranije (35, 36). Ranije izvedena IV tromboliza nije kontraindikacija za izvođenje mehaničke trombektomije, odnosno bolesnik koji je unaprijed određen kao kandidat za trombektomiju može prije toga primiti IV trombolizu (31).

Kriteriji za liječenje bolesnika unutar 6 sati od početka simptoma uključuju: bolesnici stariji od 18 godina, mRS prije moždanog 0 ili 1, okluzija velikih cerebralnih arterija - unutarnje karotidne arterije, M1 segmenta medijalne cerebralne arterije ili bazilarne arterije, NIHSS veći ili jednak 6 i ASPECTS veći ili jednak 6 (27). Iako nema snažnih dokaza za uspješnost liječenja ako bolesnici ne udovoljavaju ranije navedenim kriterijima, kod odabranih bolesnika liječenje mehaničkom trombektomijom unutar 6 sati se može provesti i kod:

- zahvaćenih distalnijih dijelova i ogranaka ACM (M2 i M3),
- koji su imali prethodni mRS veći od 1 ili ASPECTS ili NIHSS manji od 6
- kod zahvaćene prednje cerebralne arterije, vertebralne ili stražnje cerebralne arterije (34).

Kod bolesnika koji ispunjavaju sve prvotne kriterije (stariji od 18, mRS 0 ili 1, zahvaćena *arteria carotis interna* (ACI) ili M1 segment ACM, NIHSS ≥6, ASPECTS ≥6) a zadnje poznato stanje bolesnika bez simptoma je prije 6 do 16 sati preporučeno je izvesti mehaničku trombektomiju (28). Kod bolesnika koji su zadnji put viđeni bez simptoma prije 16 do 24 sata, a ispunjavaju sve ostale kriterije opravdano je izvesti terapijski zahvat (35).

## 1.8. Prognoza

Ukupni mortalitet 30 dana nakon MU je 28%, a nakon ishemičnog moždanog udara 19%. Jednogodišnje preživljenje nakon ishemičnog moždanog udara iznosi 77%. Najviša stopa mortaliteta u prvom mjesecu nakon MU je kod ishemičnog moždanog udara uzrokovanog embolusima srčanog porijekla (13). Na preživljenje osim težine MU, dobi, drugih komorbiditetnih stanja i razvoja komplikacija direktno utječe i procjena bodova po NIHSS ljestvici. Svaki dodatni bod na NIHSS ljestvici smanjuje vjerojatnost oporavka za 17% nakon tri mjeseca. Bolesnici s NIHSS bodovima između 7 i 10 su u 46% slučajeva imali odlične rezultate oporavka nakon tri mjeseca, dok se odličan oporavak bolesnika s NIHSS-om između 11 i 15 javio kod 23% bolesnika (2).

Od bolesnika koji su preživjeli MU u dugotrajnom praćenju 40% je trebalo pomoć brinuti se za sebe zbog zaostalih umjerenih do teških oštećenja, dok je 10% zahtijevalo konstantnu njegu u specijaliziranim ustanovama (37).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj ovog rada bio je istražiti uspješnost liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara u bolesnika s okluzijom ACM tehnikom mehaničke trombektomije.

Ostali ciljevi bili su proučiti čimbenike koji mogu utjecati na rezultate liječenja poput vremena proteklog od početka simptoma i drugih komorbiditeta.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Rezultati liječenja se podudaraju s rezultatima liječenja u drugim svjetskim centrima.
2. Duže vrijeme proteklo od početka simptoma do liječenja je povezano s lošijim rezultatima liječenja.
3. Sistemska tromboliza će poboljšavati ishod trombektomije.
4. Postoji povezanost komorbiditeta s ranim ishodom liječenja.



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ustroj studije**

Istraživanje je oblikovano kao retrospektivna studija, sa podacima koji su preuzeti iz medicinske dokumentacije bolesnika.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju su bolesnici Zavoda za neurologiju KBC-a Split s ishemičnim moždanim udarom uzrokovanim okluzijom ACM koji su liječeni mehaničkom trombektomijom tijekom 2019. godine.

Kriteriji za uključenje su: bolesnici stariji od 18 i mlađi od 80 godina, dijagnoza akutnog ishemičnog moždanog udara, okluzija koja zahvaća ACM i liječenje mehaničkom trombektomijom.

Kriterij isključenja: bolesnici kojima je unatoč planiranoj trombektomiji potpuna reperfuzija postignuta nakon IVT.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za neurologiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije i otpusnih pisama bolesnika. Podaci koji su se prikupljali su: dob, spol, komorbiditeti, prethodna terapija, tlak prilikom prijema, obavljena tromboliza prije trombektomije, vrijeme od početka simptoma do dolaska na hitni prijem, vrijeme od dolaska do započete trombektomije, vrijeme trajanja trombektomije, postignuti TICI bodovi, korištenje aspiracije i/ili stenta, krvarenja na kontrolnom MSCT-u, postojanje febriliteta i bolničke infekcije, NIHSS i mRS bodovi pri prijemu i otpustu i njihova razlika te trajanje hospitalizacije.

### **3.5. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split (ili Medicinskog fakulteta) je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-20-02.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

Za statističku analizu podataka kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Kategorijski podatci testirani su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Zbog odstupanja od normalne raspodjele, numeričke varijable između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Numeričke varijable u slučaju 3 i više nezavisnih skupina zbog odstupanja od normalne raspodjele testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Dvije zavisne varijable testirane su Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $P < 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

### **3.7. Opis istraživanja**

U istraživanju smo proučili rezultate liječenja trombektomiranih bolesnika i čimbenike koji utječu na uspješnost liječenja. Pri tome smo istražili razlike između bolesnika:

- sa različitim komorbiditetima i bez njih;
- s različitim vremenom od početka simptoma do početka trombektomije;
- koji su liječeni samo trombektomijom i onih koji su primili i IVT;
- s obzirom da stanje prilikom dolaska.

Rezultate liječenja naših ispitanika smo usporedili sa ostalim postojećim studijama.

## **4. REZULTATI**

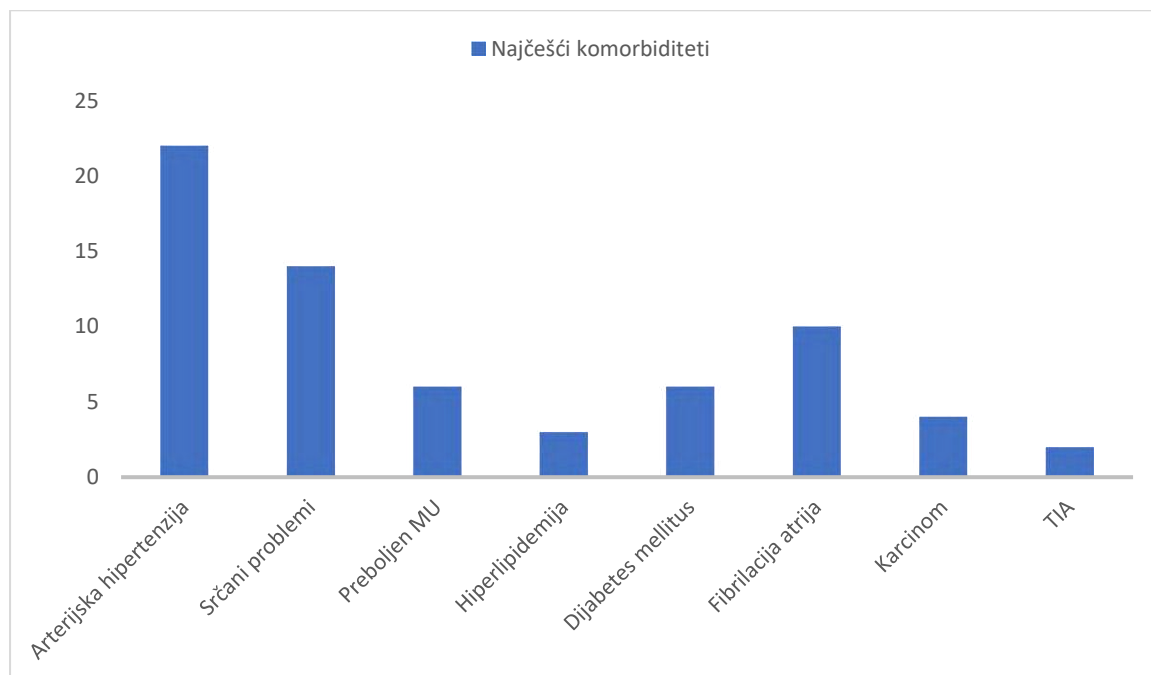
U istraživanju je sudjelovalo 52 ispitanika, 26 (50%) muškaraca i 26 (50%) žena. Medijan dobi je 69 godina (interkvartilnog raspona od 62 do 72 godine) u rasponu od 42 do 78 godina. Ispitanika koji su bolovali od kardioloških bolesti je 14 (27%), 19 (36%) ispitanika u anamnezi je imalo bolesti od kombinacije više organskih sustava, dok 10 (19%) ispitanika nije imalo navedene ranije bolesti. Prethodnu antiagregacijsku terapiju nije imao 41 (78%) ispitanik, dok je 9 (18%) uzimalo acetilsalicilnu kiselinu (ASK). Po jedan (2%) ispitanik je uz ASK uzimao i klopidogrel i tikagrelor. Prethodnu antikoagulantnu terapiju ne pije 44 (84%) ispitanika, dok 3 (6%) ispitanika pije varfarin, a po 2 (4%) ispitanika dabigatran ili rivaroksaban (Tablica 4). Među ispitanicima 34 (65%) nije imalo niti antiagregacijsku niti antikoagulacijsku terapiju.

**Tablica 4.** Osobitosti ispitanika

		Broj (%) ispitanika
Spol	Muško	26 (50)
	Žensko	26 (50)
Dob	40 – 49	4 (8)
	50 – 59	6 (12)
	60 – 69	17 (32)
	70 – 79	25 (48)
Komorbiditeti	Nema	10 (19)
	Kardiološki	14 (27)
	Endokrinološki	1 (2)
	Karcinom	2 (4)
	Neurološki	1 (2)
	Kombinacija više sustava	19 (36)
Prethodna antiagregacijska terapija	Ostalo	5 (10)
	ASK	19 (18)
	Tikagrelor + ASK	1 (2)
	Klopidogrel + ASK	1 (2)
	Nema	41 (78)
Prethodna antikoagulantna terapija	Martefarin	3 (6)
	Pradaxa	2 (4)
	Xarelto	2 (4)
	Ništa	45 (86)
Ukupno		52 (100)
ASK-acetilsalicilna kiselina		

Najčešći pojedinačni komorbiditeti prikazani su na slici 3. među kojima prednjači arterijska hipertenzija koju je imalo 22 bolesnika (42%). U srčane probleme su ubrojani i prethodni srčani infarkti (2), koronarne bolesti (2), nedefinirana srčana aritmija (1) i ostali

problemi navedeni samo kao kardiopatija ili srčani problemi (9). Od prije poznatu fibrilaciju atriya imalo je 10 (19%) ispitanika. Ranije preboljen MU imalo je 6 (12%), a TIA-u 2 (4%) ispitanika. Od ostalih značajnih stanja možemo navesti prethodno poznatu stenozu karotidne arterije koju je imao 1 ispitanik.



**Slika 3.** Pojedinačno navedeni komorbiditeti ispitanika

Preživjeli ispitanici su imali značajno niži NIHSS pri otpustu nego li pri prijemu (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), dok su četiri ispitanika imala smrtni ishod (Tablica 5).

**Tablica 5.** NIHSS ukupno

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prijem	Otpust	
NIHSS	14 (12 - 17)	6,5 (3,25 – 11,75)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxonov test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

Pri prijemu je srednje jaki moždani udar imalo 32 (62%) ispitanika, srednje jaki do teški moždani udar je imalo 19 (36%) ispitanika, dok je samo jedan ispitanik imao teški moždani udar (Tablica 6).

**Tablica 6.** Kategorija NIHSS-a pri prijemu

	Kategorija	Broj (%) ispitanika
NIHSS	Srednje jaki MU (5 – 15)	32 (62)
	Srednje jaki do teški MU (16 – 20)	19 (36)
	Teški MU (21 – 42)	1 (2)
Ukupno		52

NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*, MU-moždani udar

Nema značajne razlike u kategoriji NIHSS-a pri prijemu s obzirom na vrijednost NIHSS-a pri otpustu (Tablica 7).

**Tablica 7.** Kategorija NIHSS-a pri prijemu s obzirom na NIHSS pri otpustu

	Kategorija	Medijan (interkvartilni raspon)	p*
NIHSS	Srednje jaki MU (5 – 15)	6,5 (2 – 11)	0,64
	Srednje jaki do teški MU (16 – 20)	6 (4,5 – 13)	

\*Kruskal-Wallis test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*, MU-moždani udar

MRS kao pokazatelj uspješnosti liječenja ukazuje da je najveći broj ispitanika pri prijemu, njih 42 (81%) imao veliku invalidnost, dok je pri otpustu u kategoriju velike invalidnosti pripadalo 20 (39%) ispitanika, što je za više od pola manje. Medijan trajanja hospitalizacije je 8 dana (interkvartilnog raspona od 5 do 12 dana) u rasponu od 1 do 28 dana (Tablica 8).

**Tablica 8.** mRS i trajanje hospitalizacije

		Broj (%) ispitanika
mRS pri prijemu	3	2 (4)
	4	8 (15)
	5	42 (81)
mRS pri otpustu	0	4 (8)
	1	5 (10)
	2	7 (13)
	3	6 (11)
	4	7 (13)
	5	19 (37)
	6	4 (8)
Trajanje hospitalizacije	1 – 7 dana	21 (40)
	8 – 14 dana	26 (50)
	15 i više dana	5 (10)
Ukupno		52 (100)

mRS- *modified Rankin score*

Nema značajne razlike u NIHSS-u pri prijemu i otpustu s obzirom na komorbiditete ispitanika (Tablica 9).

**Tablica 9.** NIHSS s obzirom na komorbiditete

NIHSS	Komorbiditeti	Medijan (interkvartilni raspon)	P*
Prijem	Nema	15 (10 – 18)	0,474
	Kardiološka bolest	16,5 (13 – 20)	
	Karcinom	15,5 (14 – 16)	
	Kombinacija sustava	14 (12 – 16,5)	
	Ostalo	13 (7,25 – 16,5)	
	FA	15 (12,25 – 16,25)	
Otpust	Nema	8 (3 – 13)	0,715
	Kardiološka bolest	5 (3,25 – 7,25)	
	Karcinom	11,5 (6 – 12)	
	Kombinacija sustava	6 (1,25 – 12)	
	Ostalo	5,5 (2,75 – 7,5)	
	FA	11 (4,75 – 12,5)	

\*Kruskal-Wallis test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*, FA-fibrilacija atrijska

Nema značajne razlike u mRS pri prijemu s obzirom na komorbiditete (Tablica 10).

**Tablica 10.** mRS pri prijemu s obzirom na komorbiditete

	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	Umjerena invalidnost	Srednje jaka invalidnost	Velika invalidnost		
Nema	0 (0)	1 (13)	9 (21)	10 (19)	0,975
Kardiološka bolest	0 (0)	2 (25)	7 (17)	9 (17)	
Karcinom	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (4)	
Kombinacija sustava	2 (100)	3 (37)	13 (31)	18 (35)	
Ostalo	0 (0)	1 (13)	3 (7)	4 (8)	
FA	0 (0)	1 (13)	6 (14)	7 (14)	
<b>Ukupno</b>	<b>2 (100)</b>	<b>8 (100)</b>	<b>42 (100)</b>	<b>52 (100)</b>	

\* $\chi^2$  test, mRS- *modified Rankin score*, FA-fibrilacija atrijska

Nema značajne razlike u mRS pri otpustu s obzirom na komorbiditete (Tablica 11).



**Tablica 11.** mRS pri otpustu s obzirom na komorbiditete

	Broj (%) ispitanika							P*
	Bez simptoma	Bez invalidnosti	Blaga invalidnost	Umjerena invalidnost	Srednje jaka	Velika invalidnost	Smrt	
Nema	2 (50)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	0,710
Kardiološka bolest	0 (0)	0 (0)	1 (14)	3 (50)	2 (29)	3 (15)	0 (0)	
Karcinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	
Kombinacija sustava	2 (50)	2 (40)	2 (29)	1 (17)	3 (43)	6 (30)	2 (67)	
Ostalo	0 (0)	2 (40)	1 (14)	1 (17)	1 (14)	1 (5)	0 (0)	
FA	0 (0)	1 (20)	1 (14)	1 (17)	1 (14)	2 (10)	1 (33)	
Ukupno	4 (100)	5 (100)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	20(100)	3 (100)	

\* $\chi^2$  test, mRS- *modified Rankin score*, FA-fibrilacija atrijska

Ispitanici koji su primali acetilsalicilnu kiselinu, antikoagulantnu terapiju i oni bez prethodne terapije nisu pokazali značajnu razliku u vrijednostima NIHSS pri prijemu i otpustu (Tablica 12).

**Tablica 12.** NIHSS pri prijemu i otpustu s obzirom na antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju

NIHSS	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	ASK	Antikoagulansi	Nema	
Prijem	16	14	14	0,622
Otpust	6	5	8	

NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*, ASK-acetilsalicilna kiselina

Ispitanici kojima je ukupno prošlo između 4,5 i 6 sati do trombektomije imali su značajno niže vrijednosti NIHSS-a pri prijemu (Kruskal-Wallis test,  $P=0,034$ ) te pri otpustu (Kruskal-Wallis test,  $P=0,030$ ) za razliku od 5 ispitanika kojima je prošlo ukupno više od 6 sati do trombektomije (Tablica 13). Medijan NIHSS-a svih ispitanika kojima je prošlo do 6 sati pri prijemu je bio 14, a pri otpustu 6.

**Tablica 13.** NIHSS pri prijemu i otpustu s obzirom na ukupno vrijeme do trombektomije

NIHSS	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Do 3 sata	3 – 4,5 sati	4,5 – 6 sati	Više od 6 sati	
Broj ispitanika	25	16	6	5	
Prijem	14 (11 – 18)	15 (13,5 – 18,5)	10,5 (7,5-13,25)	16 (14,5 – 17)	<b>0,034</b>
Otpust	7,5 (4 – 11,75)	6 (2 – 11,5)	2,5 (0,75 – 5)	12 (8,5 – 15,5)	<b>0,030</b>

\*Kruskal-Wallis test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

U značajno više ispitanika koji su pri prijemu imali veliku invalidnost prošlo je više od 6 sati do trombektomije za razliku od ispitanika kojima je ukupno vrijeme do trombektomije manje od 6 sati ( $\chi^2$  test, P=0,027). U mRS-u pri otpustu s obzirom na ukupno vrijeme do trombektomije nema značajne razlike (Tablica 14).

**Tablica 14.** mRS s obzirom na ukupno vrijeme do trombektomije

mRS	Kategorija	Broj (%) ispitanika				Ukupno	P*
		Do 3 sata	3 – 4,5 sati	4,5 – 6 sati	Više od 6 sati		
Pri prijemu	3	1 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (4)	<b>0,027</b>
	4	1 (4)	4 (25)	3 (50)	0 (0)	8 (15)	
	5	23 (92)	12 (75)	2 (33)	5 (100)	42 (81)	
Pri otpustu	0	2 (8)	1 (6)	1 (17)	0 (0)	4 (8)	0,651
	1	2 (8)	1 (6)	2 (33)	0 (0)	5 (10)	
	2	4 (16)	2 (12)	1 (17)	0 (0)	7 (13)	
	3	2 (8)	3 (19)	1 (17)	0 (0)	6 (11)	
	4	3 (12)	3 (19)	0 (0)	1 (20)	7 (13)	
	5	11 (44)	4 (25)	1 (17)	4 (80)	20 (39)	
6	1 (4)	2 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (6)		
Ukupno		25 (100)	16 (100)	6 (100)	5 (100)	52 (100)	

\* $\chi^2$  test, mRS- *modified Rankin score*

Nema značajne razlike u TICI s obzirom na ukupno vrijeme do trombektomije (Tablica 15).

**Tablica 15.** TICI s obzirom na ukupno vrijeme do trombektomije

TICI	Broj (%) ispitanika				Ukupno	
	Do 3 sata	3 – 4,5 sati	4,5 – 6 sati	Više od 6 sati		
0	3 (12)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	4 (8)	
2a	3 (12)	3 (19)	1 (17)	0 (0)	7 (13)	
2b	2 (8)	0 (0)	1 (17)	3 (60)	6 (12)	0,075
2c	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	
3	17 (68)	12 (75)	3 (50)	2 (40)	34 (65)	
Ukupno	25 (100)	16 (100)	6 (100)	5 (100)	52 (100)	

\* $\chi^2$  test, TICI- *Thrombolysis in cerebral infarction*

Tromboliza je primijenjena u 35 (67%) ispitanika, dok su trombektomirani svi ispitanici. Medijan trajanja trombektomije je 62,5 minuta (interkvartilnog raspona od 45 do 90 minuta) u rasponu od 10 do 120 minuta. Vrijeme koje je proteklo od dolaska do trombektomije je od 10 do 240 minuta, pri čemu ispitanik kojemu je započeta trombektomija 10 minuta nakon dolaska premješten iz druge bolnice u kojoj je dobio trombolitičku terapiju. Raspon vremena do dolaska u bolnicu je od 0 do 390 minuta pri čemu su 2 bolesnika sa vremenom do dolaska 0 već bila u bolnici u trenu kada su razvili simptome MU (Tablica 16).

**Tablica 16.** Osobitosti trombolize i trombektomije

Tromboliza	Da	35 (67)*
	Ne	17 (33)*
Trombektomija	Da	52 (100)*
	Ne	0 (0)*
Trajanje trombektomije (u min)		62,5 (45 – 90)†
Vrijeme od dolaska do trombektomije (u min)		90 (61 – 113) †
Vrijeme do dolaska u bolnicu (u min)		72,5 (46 – 170) †
Ukupno vrijeme do trombektomije (u min)		190 (150 – 270) †

\*N(%); †Medijan(interkvartilni raspon)

Dobra reperfuzija postignuta je u 79% ispitanika (TICI 3 – 65%, 2c – 2% i 2b – 12%), dok je u 7 (13%) ispitanika postignuta reperfuzija manja od 50 % opskrbnog područja odnosno TICI 2a (Tablica 16). Aspiracija je rađena kod svih ispitanika, dok je vađenje pomoću stenta korišteno u 15 (29%) ispitanika, uglavnom nakon neuspješnog pokušaja aspiracije. Na kontrolnom MSCT-u krvarenje je bilo prisutno u 8 (15%) ispitanika (Tablica 17).

**Tablica 17.** Osobitosti liječenja

		Broj (%) ispitanika
TICI	0	4 (8)
	2a	7 (13)
	2b	6 (12)
	2c	1 (2)
	3	34 (65)
Aspiracija	Da	52 (100)
	Ne	0 (0)
Stent	Da	15 (29)
	Ne	37 (71)
Krvarenje	Da	8 (15)
	Ne	44 (85)
Ukupno		52 (100)

TICI- *Thrombolysis in cerebral infarction*

Nema značajne razlike u TICI s obzirom na provedenu trombolizu (Tablica 18).

**Tablica 18.** TICI s obzirom na trombolizu

TICI	Broj (%) ispitanika			
	Da	Ne	Ukupno	
0	3 (9)	1 (6)	4 (8)	0,24
2a	4 (11)	3 (18)	7 (13)	
2b	6 (17)	0 (0)	6 (12)	
2c	0 (0)	1 (6)	1 (2)	
3	22 (63)	12 (70)	34 (65)	
Ukupno	35 (100)	17 (100)	52 (100)	

\* $\chi^2$  test, TICI- *Thrombolysis in cerebral infarction*

Ispitanici kojima je rađena tromboliza imali su značajno viši NIHSS pri prijemu nego li ispitanici kojima nije rađena tromboliza (Mann-Whitney U test, P=0,037) (Tablica 19).

**Tablica 19.** NIHSS pri prijemu i otpustu s obzirom na trombolizu

NIHSS	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Da	Ne	
Prijem	16 (12 – 18,5)	14 (12 – 15)	<b>0,037</b>
Otpust	6 (4 – 11)	8 (2 – 13)	0,422

\*Mann-Whitney U test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

Nema značajne razlike u mRS pri prijemu i otpustu s obzirom na trombolizu (Tablica 20).

**Tablica 20.** mRS s obzirom na trombolizu

		Broj (%) ispitanika			P*
		Da	Ne	Ukupno	
mRS pri prijemu	3	1 (3)	1 (6)	2 (4)	0,813
	4	5 (14)	3 (17)	8 (15)	
	5	29 (83)	13 (77)	42 (81)	
mRS pri otpustu	0	2 (6)	2 (12)	4 (8)	0,348
	1	2 (6)	3 (17)	5 (10)	
	2	6 (17)	1 (6)	7 (13)	
	3	5 (13)	1 (6)	6 (11)	
	4	6 (17)	1 (6)	7 (13)	
	5	13 (37)	7 (41)	20 (39)	
6	1 (3)	2 (12)	3 (6)		
Ukupno		35 (100)	17 (100)	52 (100)	

\* $\chi^2$  test, mRS- *modified Rankin score*

Nema značajne razlike u NIHSS-u pri prijemu i otpustu s obzirom na spol (Tablica 21).

**Tablica 21.** NIHSS pri prijemu i otpustu s obzirom na spol

NIHSS	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Muško	Žensko	
Pri prijemu	14 (11,5 – 17)	15 (12 – 17)	0,804
Pri otpustu	6 (3 – 11,5)	7 (3 – 12)	>0,999

\*Mann-Whitney U test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

Nema značajne razlike u NIHSS-u pri prijemu i otpustu s obzirom na dob ispitanika (Tablica 22).

**Tablica 22.** NIHSS pri prijemu i otpustu s obzirom na dob

NIHSS	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	
Pri prijemu	12 (8,5 – 16,25)	16 (12,75-18,5)	14 (10,75-16,75)	14,5 (12-17)	0,514
Pri otpustu	8 (4 – 15,75)	5 (3 – 9,5)	8,5 (2-12,25)	6 (2,25 – 11)	0,757

\*Kruskal-Wallis test, NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

Značajno više žena je pri prijemu imalo srednje jaku invalidnost odnosno mRS 4, za razliku od muškaraca koji su značajno više imali umjerenu (mRS 3) ili visoku (mRS 5) invalidnost ( $\chi^2$  test, P=0,03). U mRS-u pri otpustu s obzirom na spol nema značajne razlike (Tablica 23).

**Tablica 23.** mRS s obzirom na spol

		Broj (%) ispitanika			P*
		Muško	Žensko	Ukupno	
mRS pri prijemu	3	2 (8)	0 (0)	2 (4)	0,03
	4	1 (4)	7 (27)	8 (15)	
	5	23 (88)	19 (73)	42 (81)	
mRS pri otpustu	0	2 (8)	2 (8)	4 (8)	0,736
	1	4 (15)	1 (4)	5 (10)	
	2	4 (15)	3 (12)	7 (13)	
	3	3 (12)	3 (12)	6 (11)	
	4	2 (8)	5 (19)	7 (13)	
	5	10 (39)	10 (39)	20 (39)	
6	1 (4)	2 (4)	3 (6)		
Ukupno		26 (100)	26 (100)	52 (100)	

\* $\chi^2$  test, mRS- *modified Rankin score*

Nema značajne razlike u usporedbi kategorija mRS-a pri prijemu i otpustu (Tablica 24).

**Tablica 24.** Usporedba mRS pri prijemu i otpustu

Otpust \ Prijem	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	3	4	5		
0	1 (50)	1 (12)	2 (5)	4 (8)	0,23
1	0 (0)	2 (25)	3 (7)	5 (10)	
2	1 (50)	1 (12)	5 (12)	7 (13)	
3	0 (0)	2 (25)	4 (10)	6 (11)	
4	0 (0)	1 (12)	6 (14)	7 (13)	
5	0 (0)	1 (12)	19 (45)	20 (39)	
6	0 (0)	2 (25)	3 (7)	5 (6)	
Ukupno	2 (100)	8 (100)	42 (100)	52 (100)	

mRS- *modified Rankin score*

## **5. RASPRAVA**

Mehanička trombektomija kao alternativa do tada jedino dostupnoj IV trombolizi u široku upotrebu u svijetu ulazi 2015. godine te se od tada intenzivno istražuje njezina uspješnost liječenja. KBC Split je s trombektomijama započeo 2018. godine te je kao novo uvedenoj metodi liječenja važno istražiti njenu učinkovitost u našoj Klinici za neurologiju te ga usporediti s rezultatima velikih multicentričnih studija. Naše istraživanje obuhvatilo je 52 bolesnika mlađa od 80 godina, liječena trombektomijom zbog akutnog ishemijskog MU uzrokovanog okluzijom ACM tijekom 2019. godine.

U našem istraživanju 81% ispitanika imalo je komorbiditete od čega su najčešći hipertenzija (42%), srčani problemi (27%), FA (19%) i šećerna bolest (12%). U INTERSTROKE studiji 55% ispitanika je u anamnezi imalo povijest hipertenzije što je nešto više u odnosu na 42% naših ispitanika (17). Učestalost FA (19%) u skladu je s ranijim istraživanjima Meinela i sur. i MR CLEAN (39, 40). Učestalost šećerne bolesti među našim ispitanicima je 11,5%, dok je 14,6% bolesnika imalo dijabetes u MR CLEAN studiji (40). Od 19% naših ispitanika koji su imali FA u anamnezi, 7,7% nije imalo nikakvu antikoagulantnu niti antiagregacijsku terapiju, 7,7% je bilo na antikoagulantnoj terapiji, dok je 3,8% u terapiji imalo samo ASK-u. MU je unatoč prethodnoj antikoagulantnoj terapiji je imalo 7 (14%) ispitanika, od kojih je 3 (6%) bilo na varfarinu, a 4 (8%) na NOAC-ima što odgovara podacima iz drugih studija (39). Moždani udar nakon preboljenog infarkta miokarda imalo je je 3% ispitanika što je također u skladu s već objavljenim podacima (18). Manje razlike u učestalosti komorbiditeta u naših bolesnika najvjerojatnije su posljedica malog broja ispitanika kao i retrogradnog prikupljanja podataka.

Komorbiditeti ispitanika nisu utjecali na težinu simptoma pri dolasku i otpustu, odnosno nije bilo statistički značajne razlike NIHSS-a i mRS-a kod bolesnika s i bez komorbiditeta. Ispitanici koji su prethodno uzimali antiagregacijsku terapiju ili antikoagulanse nisu pokazali statistički značajnu razliku u NIHSS-u pri prijemu i otpustu u usporedbi sa ispitanicima bez prethodne terapije. U ostalim studijama nisu uvršteni podaci o komorbiditetima i prethodnoj antiagregacijskoj i antikoagulacijskoj terapiji ili nisu uspoređivani rezultati liječenja između tih skupina i skupina bez komorbiditeta i prethodne terapije.

Većina naših bolesnika pri prijemu je imala kliničku sliku srednje teškog moždanog udara (NIHSS 5-15), medijan NIHSS-a je bio 14 što je nešto niže nego što je opisano u prethodnim studijama poput REVASCAT, SWIFT PRIME, MR CLEAN i EXTEND-IA čiji su NIHSS medijani 17, odnosno većina bolesnika je imala srednje teški do teški MU (30, 41-



44). NIHSS pri otpustu u našoj studiji je bio 6,5 te iako većina studija nije mjerila NIHSS pri otpustu, u studiji EXTEND-IA NIHSS mjeren 3. dan je bio 6, što se podudara sa našim NIHSS-om, dok je u studiji MR CLEAN NIHSS mjeren 5-7 dana nakon MU bio 8 (30, 41, 44). U našem istraživanju razlika NIHSS-a (prijem – otpust) je bila 7,5 što je ukazuje na značajan uspjeh terapije i govori o uspješnosti ranog oporavka neuroloških simptoma nakon trombektomije. Studija Laperguea i sur. u skupni ispitanika koji su primarno trombetkomirani aspiracijom medijan razlike NIHSS-a nakon 24 sata je 6, što je nešto niže ali usporedivo s našom razlikom NIHSS-a (45).

U naših bolesnika mRS prilikom prijema je bio očekivano loš pri čemu je 42 (81%) ispitanika imalo rezultat 5, odnosno bili su nepokretni i inkontinentni dok je pri otpustu taj broj pao za više od pola te je 19 (37%) imalo mRS 5. Već pri otpustu je 31% bolesnika imalo je zadovoljavajuću funkcionalnu neovisnost, odnosno mRS od 0 do 2, što je u bolesnika s MU značajan uspjeh budući da oporavak nakon MU traje mjesecima pri čemu se očekuje dodatno funkcionalno poboljšanje uz odgovarajuću neurorehabilitaciju. Većina studija je mRS mjerila 90 dana nakon otpusta (30, 40-45) te su stoga rezultati teško usporedivi s našima iako je mRS u studiji MR CLEAN mjeren 90 dana nakon MU u skladu s našim mRS-om mjerenim pri otpustu (41).

Medijan vremena od dolaska bolesnika u KBC Split do trombektomije bio je 90 minuta što je značajno dulje od preporučenih 60 min (27) i upućuje na potrebu za dodatnim istraživanjem uzroka te obveznim skraćivanjem ovog razdoblja. Ipak medijan ukupnog vremena proteklog od početka simptoma do trombektomije je 211 minuta što je čak i kraće nego u studijama poput MR CLEAN i REVASCAT u kojima je to vrijeme znatno dulje (260 i 269 min) (41, 42).

Ispitanici iz skupine kojima je prošlo više od 6 sati od početka simptoma do trombektomije (10%) imali su značajno lošiji NIHSS pri prijemu (NIHSS 16) u odnosu na one koji su došli 4,5-6 sati (12%) od početka simptoma (NIHSS 10,5) i svih ispitanika koji su došli unutar 6 sati (90%) čiji je NIHSS 14. Ispitanici koji su trombektomirani nakon više od 6 sati od početka simptoma su i pri otpustu imali značajno viši NIHSS (medijan 12 nasuprot 2,5 u skupini 4,5-6 sati i 6 ukupno u skupini do 6 sati). Očekivano su imali i lošiji mRS pri prijemu i otpustu (100% mRS 5 pri prijemu, pri otpustu 80% mRS 5, 20% mRS 4). Slabiji funkcionalni oporavak unatoč dobroj reperfuziji (100%) je očekivan s obzirom da s vremenom dolazi do popuštanja kompenzacijskih mehanizama što dovodi do širenja zone ishemije i nepovratnog propadanja neurona, a što povećava i vjerojatnost od reprefuzijskih oštećenja (16). Većina ranijih istraživanja pokazuje veću korist trombektomije ako se ona

primjeni unutar 6 sati od početka simptoma, iako je i nakon tog raspona vremena korisnost trombektomije u određenih skupina bolesnika nedvojbeno (35, 36).

Vrijeme proteklo do početka trombektomije u našoj studiji nije utjecalo na uspješnost reperfuzije odnosno postizanje dobrog TICI rezultata što nije u skladu s prethodnim studijama gdje je nedvojbeno pokazano da je ishod bolji što je vrijeme proteklo do trombektomije kraće (41, 42, 44). Ponovno je najvjerojatnije objašnjenje veličina uzroka.

U našem istraživanju svim ispitanicima je pokušana trombektomija metodom aspiracije, dok je *stent retriever* korišten u 15 (29%) ispitanika što se razlikuje od ispitivanja poput MR CLEAN, SWIFT PRIME, ESCAPE i EXTEND IA čiji su ispitanici primarno liječeni korištenjem *stent retrievera* (40, 41, 43, 44). Prema istraživanju Laperguea i sur. nema razlika između uspješnosti liječenja trombektomija izvedenih aspiracijom (reperfuzija u 85,4%) i *stent retrieverom* (reperfuzija u 83,1%) te možemo uspoređivati naše rezultate sa ranije navedenim studijama (45). Dobra reperfuzija (TICI 2b, 2c i 3) kod naših ispitanika je postignuta u čak u 78% bolesnika što je najslabije rezultatima ESCAPE (72,4%) i studije Laperguea i sur. (85%), dok je rezultat bolji od onog postignutog u MR CLEAN (58,7%) i REVASCAT (65,7%) studijama (30, 34, 40-5).

Primjena IVT nije utjecala na uspješnost rekanalizacije (TICI), niti na razliku mRS-a (prijem – otpust), ali je značajno povisila razliku NIHSS-a pri prijemu i otpustu, pri čemu je medijan razlike za skupinu koja je primila IVT 10 NIHSS bodova, dok je u skupini bez trombolize medijan razlike bio 6 bodova. To govori o značajno boljem ranom oporavku skupine koja je primila i IVT. Naši rezultati djelomično odgovaraju rezultatima MERCI i ESCAPE istraživanja koja su pokazala slične rezultate rekanalizacije, NIHSS-a i mRS-a (38, 40). Veća razlika NIHSS-a u našem istraživanju je rezultat većeg NIHSS-a pri prijemu skupine koja je primila IVT, dok su rezultati NIHSS-a pri otpustu slični u obje skupine. S obzirom da su naši rezultati pokazali značajno veće smanjenje u budućim studijama na većem broju ispitanika bi se moglo pomnije istražiti ovu povezanost i njezinu značajnost.

Ukupna smrtnost u našem istraživanju bila je 4 (8%), dva muškarca i dvije žene. Mortalitet u ostalim studijama se kreće od 9-21% pri čemu su našoj studiji najbliži rezultati EXTEND-IA i SWIFT PRIME studija (obje po 9%), dok je u usporedbi sa MR CLEAN (21%) i REVASCAT (18,4%) naš mortalitet izrazito niži (40-44). Iako se kod populacije mlađe od 80 godina, koja je ovdje istraživana, očekuje veći mortalitet nakon MU kod muškaraca, u našem istraživanju nije bilo razlike u smrtnosti među spolovima. Činjenica da nije bilo razlike između spolova u NIHSS bodovima odnosno težini MU pri prijemu može

objasniti jednaku smrtnost ali se treba uzeti u obzir da se radi o malom broju ispitanika. S obzirom da incidencija MU raste s dobi, očekivano najviše MU je bilo u najstarijoj dobnoj skupini (70-79) i oni su činili gotovo polovicu svih ispitanika (48%) (5).

Glavni nedostaci ove studije su mali broj ispitanika i retrogradno istraživanje. Dodatni nedostatak je i određivanje mRS pri otpustu bolesnika a ne nakon 90 dana od MU kako je rađeno u većini ranijih studija što je otežalo usporedivost. Od ostalih nedostataka možemo navesti i nedovoljno preciznu medicinsku dokumentaciju. Unatoč nedostacima ova studija je važna jer daje uvid u uspješnost primjene trombektomije u liječenju bolesnika s akutnim ishemijskim MU a ukazuje nam i na moguće nedostatke na koje možemo utjecati i na taj način osigurati još bolje liječenje našim bolesnicima.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovim istraživanjem došli smo do slijedećih zaključaka:

1. Trombektomija je uspješna metoda za liječenje akutnog ishemijskog MU uzrokovanog okluzijom ACM.
2. Rezultati liječenja akutnog ishemijskog MU trombektomijom u našoj bolnici usporedivi su sa rezultatima drugih velikih studija.
3. Ispitanici kojima je trombektomija započeta više od 6 sati nakon početka simptoma pokazali su lošije rezultate liječenja.
4. Sistemska tromboliza ne utječe na uspješnost reperfuzije no pokazuje znatno bolji rani oporavak.
5. Komorbiditeti ne utječu na rane ishode endovaskularnog liječenja.

## **7. LITERATURA**

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S i sur. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-492.
2. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR i sur. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126-31.
3. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan stroke study. *Neurology*. 1994;44:626-34.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za srčano žilne bolesti; 2021. Hrvatski dan moždanog udara [citirano 21. srpnja 2021]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/hrvatski-dan-mozdanog-udara-21-6-2021/>.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP i sur. Heart disease and stroke statistic – 2020 update. *Circulation*. 2020;141:e139-596.
6. Medscape [Internet]. Medscape; 2013. Arteries to the brain and meninges [citirano 21. srpnja 2021]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1922921-overview#a2>.
7. Hendrikse J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. *Radiology*. 2005;235:184-9.
8. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, de Groot JC, Algra A, Hillen B i sur. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology*. 1998;207:103-11.
9. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1981;54:151-69.
10. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81:409-18.
11. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG i sur. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on cardiovascular radiology of the American Heart Association. *Stroke*. 2003;34:1084-104.
12. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke: update on treatment. *Eur Cardiol*. 2019;14:111-5.

13. Medscape [Internet]. Medscape; 2020. Ischemic stroke [citirano 21.7 2021]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview>.
14. Bell BA, Symon L, Branston NM. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. 1985;62:31-41.
15. Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. Crit care med. 2020;48:1654-63.
16. Saver JL. Time is brain—quantified. Stroke. 2006;37:263-6.
17. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P i sur. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376:112-23.
18. Loh E, Sutton MSJ, Wun CCC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS i sur. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med 1997;336:251-7.
19. Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S i sur. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? Public Health Rev. 2018;39:26.
20. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. Neurology. 2008;70:841–7.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36:1953-2041.
22. Callaly E, Ni Chroinin D, Hannon N, Marnane M, Akijian L, Sheehan O i sur. Rates, predictors, and outcomes of early and late recurrence after stroke: the North Dublin population stroke study. Stroke. 2016;47:244-6.
23. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW i sur. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. N Engl J Med. 2018;378:2182-90.
24. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB i sur. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev. 2018;7:CD007858.
25. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A i sur. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or



- transient ischemic attack: the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38:3198–204.
26. Kogan E, Twyman K, Heap J, Milentijevic D, Lin JH, Alberts M. Assessing stroke severity using electronic health record data: a machine learning approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:8.
  27. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K i sur. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:e344–e418.
  28. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ i sur. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008;39:384-9.
  29. NCBI [Internet]. StatPearls Publishing; 2021. Alteplase. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499977/>.
  30. Derex, L, Cho TH. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Revue Neurologique*. 2017;173:106–13.
  31. Odland A, Særvoll P, Advani R, Kurz RW, Kurz KD. Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:22.
  32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D i sur. 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;352:1245-51.
  33. Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E i sur. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:998-1008.
  34. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM i sur. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–31.
  35. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P i sur. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21.

36. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T i sur. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1138-47.
37. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic j, Toell T i sur. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019;20:107-34.
38. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS i sur. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008;39:1205–12.
39. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L i sur. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2021;89:42–53.
40. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J i sur. Analysis of workflow and time to treatment on thrombectomy outcome in the endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2016;133:2279–86.
41. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ i sur. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
42. Mokin M, Setlur Nagesh SV, Ionita CN, Mocco J, Siddiqui AH. Stent retriever thrombectomy with the Cover accessory device versus proximal protection with a balloon guide catheter: in vitro stroke model comparison. *J NeuroIntervent Surg.* 2016;8:413-7.
43. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM i sur. Solitaire with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment for acute ischemic stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2015;10: 439–48.
44. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N i sur. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 12;372:1009-18.
45. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G i sur. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:443–52.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Ispitati rezultate liječenja trombektomiranih bolesnika mlađih od 80 godina sa ishemičnim moždanim udarom i okuzijom srednje moždane arterije.

**Materijali i metode:** Studija je retrospektivnog oblika. Ispitanici su bolesnici sa Klinike za neurologiju KBC-a Split u 2019. godini. Prikupljeni su demografski podaci, anamnestički podaci o komorbiditetima i prethodnoj terapiji, o vremenskim intervalima između početka simptoma, dolaska u bolnicu, početka i završetka trombektomije, vrsti primjenjene trombektomije, NIHSS i mRS statusu pri prijemu i otpustu. Podaci su preuzeti iz medicinske dokumentacije i otpusnih pisama bolesnika.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo 54 ispitanika od čega su 26 (50%) muškarci. Smrtni ishod je imalo 4 (8%) ispitanika. Najučestaliji komorbiditeti su bili hipertenzija 42%, srčani problemi 27% i fibrilacija atriya 19%. Oni nisu utjecali na NIHSS i mRS pri prijemu i otpustu. Medijan NIHSS-a pri prijemu je bio 14, a pri otpustu 6,5. Nije bilo razlike pri otpustu s obzirom na težinu MU ( $P=0,64$ ). Zadovoljavajući mRS (0-2) pri otpustu je imalo 16 (31%). MRS pri prijemu nije utjecao na mRS pri otpustu ( $P=0,23$ ). Medijan ukupnog vremena od početka simptoma do trombektomije je 211 minuta. Ispitanici koji su trombektomirani više od 6 sati nakon početka simptoma imali su lošiji NIHSS ( $P=0,03$ ) pri otpustu dok nisu imali razlike u postignutoj reperfuziji (TICI) ( $P=0,075$ ). U svih ispitanika je korištena tehnika aspiracije prilikom trombektomije, dok je u 29% korišten i stent retriever. Zadovoljavajući TICI rezultat među svim ispitanicima postignut je u 41 (78%). Nije bilo razlike u uspješnosti reperfuzije ( $P=0,24$ ) i mRS-a pri otpustu ( $P=0,348$ ) između bolesnika koji su primili IVT uz trombektomiju i ispitanika koji su samo trombektomirani, ali su ispitanici koji su primili IVT pokazali veći pad NIHSS-a (10, bez IVT 6) . Krvarenje na kontrolnom MSCT-u je pokazalo 8 (15%) ispitanika. Medijan trajanja hospitalizacije je 8 dana u intervalu od 1 do 28 dana.

**Zaključci:** Trombektomija je uspješna metoda liječenja akutnog ishemičnog MU. Na rezultate liječenja negativno utječe vrijeme veće od 6 sati od početka simptoma do trombektomije. Primjena IVT prije trombektomije utjecala je na bolje rezultate ranog oporavka. Komorbiditeti nemaju utjecaja na uspješnost liječenja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Results of treatment with mechanical thrombectomy in patients with occlusion of the middle cerebral artery in the Department of Neurology in University Hospital Split during 2019

**Objectives:** Examine the results of treatment with mechanical thrombectomy in patients younger than 80 years with acute ischemic stroke caused by middle cerebral artery occlusion.

**Materials and methods:** The study was retrospective. The respondents were patients in the Department of Neurolog in University Hospital Split in 2019. Demographic data, anamnestic data on comorbidities and previous therapy, time intervals between onset of symptoms, hospitalization, onset and end of thrombectomy, type of thrombectomy performed, NIHSS and mRS status at admission and discharge were collected. Data were taken from medical records and patient discharge letters.

**Results:** The study involved 54 respondents, of whom 26 (50%) were men. Four (8%) subjects had a fatal outcome. The most common comorbidities were hypertension 42%, heart problems 27% and atrial fibrillation 19%. They did not affect NIHSS and mRS on admission and discharge. The median NIHSS at admission was 14 and at discharge 6.5. There was no difference in discharge with regard to stroke severity ( $P=0,64$ ). Functional independence at discharge was achieved in 16 (31%) patients. MRS on admission did not affect MRS on discharge ( $P=0,23$ ). The median total time from onset of symptoms to thrombectomy is 211 minutes. Patients who were treated more than 6 hours after the onset of symptoms had poorer NIHSS scores on discharge ( $P=0,03$ ) although they did not show differences in achieved reperfusion (TICI) ( $P=0,075$ ). In all subjects, the aspiration technique was used during thrombectomy, while in 29% a stent retriever was used. Satisfactory TICI score (2b-3) among all subjects was achieved in 41 (78%). There was no difference in reperfusion ( $P=0,24$ ) and discharge mRS score ( $P=0,348$ ) between patients who received IVT with thrombectomy and patients who were treated only with thrombectomy, but patient who received IVT showed a larger NIHSS difference (10 in comparison with 6 in patients without IVT). Bleeding on control MRCT was shown in 8 (15%) subjects. The median duration of hospitalization was 8 days in an interval of 1 to 28 days.

**Conclusions:** Thrombectomy is a successful method for treating acute ischemic stroke. The time longer than 6 hours from the onset of symptoms until thrombectomy had negative impact on treatment outcomes. IVT administration prior to thrombectomy resulted in better early recovery outcomes. Comorbidities have no effect on treatment success.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Ivona Prološćić

Datum i mjesto rođenja: 30.1.1996., Osijek

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: J. J. Strossmayera 11, 31540 Donji Miholjac, Hrvatska

Kontakt: 098 554 825

E-adresa: ivonap12345@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2002. – 2010. Osnovna škola August Harambašić, Donji Miholjac

2004. – 2010. Osnovna glazbena škola pri Osnovnoj školi August Harambašić, Donji Miholjac

2010. – 2014. Srednja škola Donji Miholjac, opća gimnazija

2014. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Jezici: Engleski jezik B2

Njemački jezik A1

Vozačka dozvola : B kategorija

**OSTALE AKTIVNOSTI:**

- Rad na punktu za cijepljenje protiv COVID-19 u Splitu
- Članica i voditeljica odbojkaške sekcije Medicinskog fakulteta Split

**OBJAVLJENI RADOVI:**

- Utrobičić I, Utrobičić F, Prološćić I, Utrobičić T, Jerić M, Jeličić Kadić A i sur. Postoperative Pain Management after Carpal Tunnel Syndrome Surgical Treatment: Comparing Practice with Guidelines. Acta Clin Croat. 2017;56:422-7.
- Babic A, Vuka I, Saric F, Proloscic I, Slapnicar E, Cavar J i sur. Overall bias methods and their use in sensitivity analysis of Cochrane reviews were not consistent. J Clin Epidemiol. 2020;119:57-64.