

# Usporedba ranog ishoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara u starijih bolesnika liječenih mehaničkom trombektomijom ili konzervativno

---

Ahmetović, Hana

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:697371>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-03**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



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

**Hana Ahmetović**

**USPOREDBA RANOG ISHODA LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG  
MOŽDANOG UDARA U STARIJIM BOLESNIKAMA LIJEČENIH MEHANIČKOM  
TROMBEKTOMIJOM ILI KONZERVATIVNO**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, srpanj 2021.**

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

**Hana Ahmetović**

**USPOREDBA RANOG ISHODA LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG  
MOŽDANOG UDARA U STARIJIM BOLESNIKAMA LIJEČENIH MEHANIČKOM  
TROMBEKTOMIJOM ILI KONZERVATIVNO**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, srpanj 2021.**

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija moždanog krvotoka .....	2
1.2. Fiziologija i patofiziologija moždane hemodinamike .....	4
1.3. Ishemijski moždani udar .....	5
1.3.1. Etiologija ishemijskog moždanog udara.....	5
1.4. Klinička slika ishemijskog moždanog udara .....	6
1.5. Dijagnostika ishemijskog moždanog udara.....	7
1.6. Liječenje ishemijskog moždanog udara .....	7
1.6.1. Sistemska tromboliza.....	9
1.6.2. Mehanička trombektomija.....	11
1.6.3. Liječenje akutnih komplikacija ishemijskog moždanog udara i opća potporna skrb .....	14
1.7. Specifičnosti ishemijskog moždanog udara u starijih pacijenata .....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
2.1. Cilj istraživanja.....	18
2.2. Hipoteze istraživanja .....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	19
3.1. Ispitanici .....	20
3.2. Ustroj istraživanja.....	20
3.3. Etička načela.....	20
3.4. Mjere ishoda .....	20
3.5. Statistička obrada .....	20
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA.....	26
6. ZAKLJUČCI .....	31
7. LITERATURA .....	33
8. SAŽETAK.....	38
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	42

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Vani Košti na velikodušnoj pomoći i podršci pri izradi ovog diplomskog rada.*

## **POPIS KRATICA**

MU – moždani udar

ACM – *a. cerebri media*/srednja moždana arterija

IMU – ishemijski moždani udar

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

NIHSS – engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*

AHA/ASA – engl. *American Heart Association/American Stroke Association*

rt – PA – rekombinantni tkvni aktivator plazminogena

MT – mehanička trombektomija

mRS – engl. *modified Rankin scale*

ASPECTS – engl. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*

TICI – engl. *Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale*

## **1. UVOD**

Zbog napretka u medicini u posljednjem stoljeću, zarazne su bolesti prestale biti glavni uzrok smrti te su u prvi plan stavljene urođene slabosti, ograničenja ljudskoga tijela te kronične bolesti. U 2016. godini u Europskoj je uniji umrlo više od 5 milijuna ljudi. Od toga je 36% umrlo od kardiovaskularnih bolesti, a 26% od karcinoma, stavljajući kardiovaskularne bolesti na prvo, a karcinom na drugo mjesto vodećih uzroka smrti. Prema dobnoj raspodjeli, 38% umrlih je bilo starije od 85 godina, 29% između 75 i 85 godina, a 33% je bilo mlađe od 75 godina (1).

Veliki dio kardiovaskularnih bolesti čine cerebrovaskularne bolesti koje su definirane kao skupina bolesti koja zahvaća moždane ili vratne krvne žile, najčešće arterije, a rjeđe vene i venske sinuse. U većini slučajeva te bolesti uzrokuju poremećaje cirkulacije koji se manifestiraju sindromom moždanog udara (MU). Unatoč značajnom napretku u primarnoj prevenciji i akutnom liječenju posljednjih desetljeća, MU je i dalje vrlo razorna bolest te se smatra vodećim uzrokom invalidnosti odraslih osoba (2).

Za razumijevanje MU nije dovoljan samo postotak umrlih i preživjelih. S obzirom na trend starenja europske populacije, pretpostavka je da će do 2025. godine 1,5 milijuna ljudi godišnje imati MU. U slučaju preživljenja, moguće posljedice uvelike utječu na kvalitetu života. U prvoj godini nakon MU bolesnici imaju povišen rizik od 33% za novu hospitalizaciju, 7 do 13% za ponovljeni MU, 7 do 23% za demenciju, 35 do 47% za blagi kognitivni poremećaj, 30 do 50% za depresiju i 35 do 92% za generalnu izmorenost. Iz navedenih postotaka vidi se veliki zdravstveni i socioekonomski utjecaj MU na populaciju te prostor za napredak u primarnoj prevenciji, akutnom liječenju i rehabilitaciji. Pravovremeno i ispravno provedeno primarno liječenje za sada je jedini oblik prevencije mogućih komplikacija odnosno smanjenja njihova intenziteta, stoga izboru načina liječenja treba posvetiti veliku pozornost kako bi se odabrala najbolja moguća opcija (3).

### **1.1. Anatomija moždanog krvotoka**

Mozak arterijskom krvlju opskrbljuju četiri velike arterije: dvije unutarnje karotidne arterije i dvije vertebralne arterije. Unutarnja karotidna arterija opskrbljuje prednji, a vertebralna arterija stražnji dio mozga. Granica između obaju područja koja opskrbljuju te dvije arterije čini crta što seže od parijeto-okcipitalne brazde na konveksitetu hemisfere velikog mozga do mamilarnih tijela. Ispred te crte nalazi se opskrbno područje unutarnje karotidne arterije, a iza nje područje vertebralne arterije. Na bazi mozga postoji arterijski prsten, Willisov arterijski prsten, koji povezuje obje unutarnje karotidne arterije sa sustavom vertebralnih arterija. Prsten sprijeđa čine dvije prednje moždane arterije koje su povezane s prednjom



komunikantnom arterijom. Stražnji dio čini bazilarna arterija koja nastaje spajanjem vertebralnih arterija. a dijeli se u dvije stražnje moždane arterije od kojih je svaka spojena s unutarnjom karotidnom arterijom preko stražnje komunikantne arterije (4).

Unutarnja karotidna arterija ima četiri topografska odsječka: vratni, intrapetrozni, intrakavernozni i supraklinoidni. Vratni odsječak nema ogranaka. Karotidni sifon (intrapetrozni i intrakavernozni odsječak) daje niz malih ogranaka za bubnjište (*rami caroticotympatici*), kavernozni i donji petrozni sinus, polumjesečasti ganglij, te moždane ovojnice srednje lubanjske jame. Glavni ogranci supraklinoidnog odsječka su: *a. ophthalmica*, *a. communicans posterior* i *a. choroidea anterior*. Lateralno od hijazme vidnog živca, podijeli se unutarnja karotidna arterija na dva završna ogranka: to su manja *a. cerebri anterior* i veća *a. cerebri media*. Te dvije arterije primaju glavninu krvi iz unutarnje karotidne arterije, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, *corpus striatum*, *corpus callosum*, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnog režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonog i tjemenog režnja. Vertebralna arterija, kroz veliki lubanjski otvor (*foramen magnum*), ulazi u lubanjsku šupljinu. Lijeva i desna vertebralna arterija se na razini kaudalnog ruba mosta spoje u bazilarnu arteriju. Bazilarna arterija leži u istoimenom žlijebu na ventralnoj površini mosta. Svojim bočnim ograncima, vertebralne i bazilarna arterija prehranjuju vratni dio kralježnične moždine, cijelo moždano deblo i mali mozak, stražnji dio talamusa, zatiljni režanj velikog mozga te donji i medijalni dio sljepoočnog režnja. Jedan ogranak (*a. labyrinthi*) duž VIII. moždanog živca odlazi u unutarnje uho i donosi krv za slušni i vestibularni osjetni organ. Dura stražnje lubanjske jame je isto tako opskrbljena ograncima vertebralne arterije (5).

Sve arterije koje opskrbljuju mozak krvlju daju dva sustava ogranaka: centralni i kortikalni. Centralni sustav tvore ogranci koji odlaze iz arterija što čine Willisov prsten. Ulaze u mozak i krvlju opskrbljuju duboke tvorbe. Ogranci centralnog sustava duži su nego ogranci kortikalnog sustava i nazvani su „funkcionalno krajnjim arterijama“. To znači da ti ogranci na svojem putu ne daju niti primaju anastomotske ogranke. Zbog prethodno navedenog, začepljenje neke od arterija centralnog sustava uzrokuje oštećenja dijela diencefalona, bazalnih ganglija ili putova koji prolaze kroz kapsulu internu. Kortikalni sustav čine ogranci *a. cerebri anterior*, *a. cerebri mediae* i *a. cerebri posterior*. Oni se granaju u piji mater i prolaze okomito kroz koru velikog mozga i krvlju opskrbljuju koru mozga i bijelu tvar neposredno ispod nje. Ogranke možemo razvrstati u duge i kratke. Dugi ogranci ulaze u bijelu tvar ispod kore i pritom međusobno ne anastomoziraju. Kratki ogranci ulaze samo u koru mozga. Ogranci kortikalnog sustava nisu prave „funkcionalno krajnje arterije“ jer ipak anastomoziraju u kori mozga. No, čim uđu u

moždanu supstanciju više ne anastomoziraju međusobno. Oba sustava su neovisna i međusobno ne anastomoziraju.

Zbog iznimne kliničke važnosti, potrebno je istaknuti srednju moždanu arteriju (ACM). ACM najveći je ogranak unutarnje karotidne arterije. Opskrbljuje dvije trećine lateralne površine konveksiteta mozga (4).

ACM je najčešće patološki zahvaćena krvna žila u mozgu. Primarna funkcija ACM je opskrba specifičnih regija moždanog parenhima. Kortikalne grane ACM opskrbljuju moždani parenhim primarnih motornih i somatosenzornih kortikalnih područja lica, trupa i gornjih udova, osim otočnog i slušnog korteksa. Male središnje grane daju lentikulostrijatne krvne žile koje opskrbljuju bazalne ganglije i kapsulu internu. Gornji segment opskrbljuje lateralni donji dio prednjeg režnja koji uključuje Brocino područje odgovorno za stvaranje govora, razumijevanje jezika i pisanje. Donji segment ACM irigira gornji temporalni girus koji uključuje Wernickeovo područje zaslužno za razumijevanje govora i jezični razvoj (6).

ACM se dijeli na četiri segmenta: M1 sfenoidni, M2 inzularni, M3 operkularni i M4 kortikalni segment. M1 je najproksimalniji dio arterije koji počinje na karotidnoj bifurkaciji te završava na bifurkaciji ACM, najčešće na razini limen insulae gdje se dijeli na dva ili tri M2 segmenta (7).

Bitno je istaknuti postojanje velike varijabilnosti u anatomiji moždanih arterija ne samo među pojedincima nego i između lijeve i desne hemisfere istoga pojedinca. To je bitno zbog moguće različite prezentacije okluzija pojedine arterije u različitim pojedinaca (2).

## **1.2. Fiziologija i patofiziologija moždane hemodinamike**

Normalan protok krvi kroz mozak odrasle osobe u minuti prosječno iznosi 50 do 65 mL na 100 g moždane mase. Za cijeli mozak to iznosi 70 do 900 mL/min. Stoga, iako mozak čini samo 2% tjelesne mase, dobiva 15% srčanog minutnog volumena u mirovanju. Moždani protok krvi veoma ovisi o metabolizmu tkiva. Vjeruje se da nekoliko metaboličkih čimbenika sudjeluje u nadzoru nad moždanim protokom krvi: koncentracija ugljikova dioksida, koncentracija vodikovih iona, koncentracija kisika i tvari koje otpuštaju astrociti. Astrociti su specijalizirane neživčane stanice za koje se čini da sprežu neuronsku aktivnost s lokalnim nadzorom nad krvnim protokom (8).

U slučaju pada perfuzije ispod 22 mL na 100 g mozga u minuti, pojavljuju se prvi simptomi ishemije. Ishemija znači potpuni prekid ili kritično smanjenje perfuzije tkiva. Ishemija uzrokuje niz metaboličkih promjena u moždanim stanicama. Neuroni gube funkciju, a daljnji pad perfuzije može izazvati ireverzibilne promjene na stanicama. Područje u kojem

nastanu ireverzibilne promjene koje dovode do nekroze neurona i potpornih stanica nazivamo zonom infarkta. Zahvaljujući anastomozama između ogranaka okludirane arterije i okolnih cerebralnih arterija u području oko infarkta može postojati zona penumbre, odnosno lokalne cerebralne hipoperfuzije na granici između funkcionalnih i nekrotičnih promjena. Zonu penumbre ugrožava citotoksični edem: povećanje volumena parenhima ulaskom intersticijske tekućine u stanice koje su izgubile energijske zalihe za rad ionskih crpki. Nakon 2-5 dana trajanja ishemije dolazi do pucanja hematoencefalne barijere te ulaska osmotičnih tvari iz intravaskularnog u intercelularni i intracelularni prostor, što dovodi do nastanka vazogenog edema. Kompresija na moždano tkivo uzrokovana edemom dovodi do daljnjeg pada perfuzije u zoni penumbre pa će, ako ne dođe do rekanalizacije okludirane arterije koja bi osigurala dostatnu perfuziju, stanice u zoni penumbre postupno nekrotizirati (2).

Osim kao posljedica okluzije, protok krvi u pojedinom dijelu mozga mijenja se unutar nekoliko sekundi kao normalan odgovor na promjenu lokalne živčane aktivnosti. Ipak, moždani protok krvi izuzetno je dobro autoreguliran u rasponu srednjih arterijskih tlakova od 8,0 do 18,5 kPa (60 do 139 mmHg). To znači da se srednji arterijski tlak akutno može sniziti do 8,0 kPa ili povisiti do 18,5 kPa, a da se moždani protok krvi znatnije ne promijeni. Međutim ako se srednji arterijski tlak snizi ispod 8,0 kPa, moždani se protok krvi znatno smanji. Moždani cirkulacijski sustav veoma dobro inerviraju simpatički živci koji idu prema gore od gornjeg cervikalnoga simpatičkog ganglija u području vrata i potom u mozak uzduž moždanih arterija (8).

### **1.3. Ishemijski moždani udar**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, MU je klinički sindrom definiran kao naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti, a može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem. Ovisno o mehanizmu nastanka oštećenja mozga, MU dijelimo na ishemijski moždani udar (IMU), intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje. IMU nastaje kao posljedica nedostatne ili u potpunosti prekinute krvne opskrbe određenog dijela mozga (2).

#### **1.3.1. Etiologija ishemijskog moždanog udara**

IMU je složen pojam koji označuje niz bolesti s različitim uzrokom. Najčešća klasifikacija etiologije IMU koja se koristi je TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Pet velikih supkategorija TOAST klasifikacije su: IMU velikih arterija, kardioembolija, okluzija malih arterija, IMU neke druge utvrđene etiologije i IMU neutvrđene etiologije. Utvrđivanje etiologije temelji se na kliničkim karakteristikama i podacima prikupljenim testovima poput CT/MR snimaka mozga, ehokardiografije, ultrazvuka

ekstrakranijalnih arterija, arteriografije i laboratorijskih pokazatelja protrombotskog stanja. IMU velikih arterija, prva kategorija TOAST klasifikacije, najčešće se prepoznaje po nalazu na CT snimkama i kliničkoj prezentaciji koja upućuje na okluziju velike moždane arterije, vrlo vjerojatno kao posljedice ateroskleroze. Anamnestički podatci o tranzitornim ishemijskim atakama (TIA) u istom opskrbnom teritoriju, intermitentnim klaudikacijama, oslabljenim perifernim pulzacijama i šumovima nad karotidama također upućuju na navedenu etiologiju. Potrebno je dokazati značajnu (>50%) stenozu karotidnih arterija arteriografijom ili *duplex* sonografijom. Ukoliko nema promjena na karotidnim arterijama ili su one minimalne, isključuje se IMU velikih arterija kao uzrok. Anamnestički podatci o TIA-ma u različitim opskrbnim područjima mozga mogu uputiti na svrstavanje pacijenta u kategoriju kardioembolizma te je potrebno odrediti visinu rizika za kardioemboliju svakom pacijentu. U faktore visokog rizika spadaju fibrilacija atrijska, mehanička protetička valvula, infarkt miokarda u posljednjih 4 tjedna, dilatativna kardiomiopatija te infektivni endokarditis. U kategoriju IMU malih arterija ili lakunarne IMU svrstavaju se pacijenti koji nemaju kortikalni deficit već se prezentiraju kliničkom slikom lakunarnog sindroma. Anamnestički podatci o dijabetesu i hipertenziji upućuju na dijagnozu. Pacijenti s rijetkim uzrocima IMU svrstavaju se u kategoriju IMU neke druge etiologije, a obuhvaćaju hematološke poremećaje, hiperkoagulabilna stanja i neaterosklerotske vaskulopatije. U kategoriju IMU nepoznate etiologije osim slučajeva u kojima nije moguće utvrditi nijedan uzrok, spadaju i slučajevi s dva ili više mogućih uzroka. Utvrđivanje uzroka IMU utječe na izbor terapije i brigu za pacijenta (9).

#### **1.4. Klinička slika ishemijskog moždanog udara**

IMU je primarno klinički definiran pojam potpomognut slikovnim prikazima mozga, poglavito kompjuteriziranom tomografijom. Posebnosti kliničke manifestacije govore puno ne samo o tipu i lokalizaciji, već i o prognozi MU i odabiru metode liječenja. Klinički se znakovi i simptomi MU grupiraju u sindrome s obzirom na vaskularnu opskrbu. Kao što je ranije opisano, krvnu opskrbu mozga dijelimo na prednji moždani krvotok ili karotidni sustav i stražnji moždani krvotok ili vertebrobazilarni sustav. Većina IMU pogađa prednji moždani krvotok i to najviše ACM. Klinička slika sindroma prednje cirkulacije ovisi o zahvaćenoj arteriji. U području ACM poremećaj cirkulacije manifestira se kontralateralnom hemiparezom (hemiplegijom), gubitkom osjeta, ispadom vidnog polja i poremećajem viših moždanih funkcija. U slučaju okluzije ACM izraženija je slabost ruke nego noge, dok je u slučaju okluzije prednje cerebralne arterije izraženija slabost noge. Iako je ishemijski moždani udar u predjelima mozga koji se opskrbljuju prednjom cirkulacijom češći, otprilike 20-25% ishemijskih moždanih

udara javlja se na području stražnje cirkulacije. Sindromi stražnje cirkulacije, gdje postoji najveća pojavnost prirođenih varijacija cerebralnog krvotoka, vrlo se rijetko prezentiraju čistim oblicima. Često prisutni simptomi i znakovi koji se pojavljuju pri poremećajima stražnje cirkulacije poput nistagmusa, vrtoglavice, dizartrije i Hornerova sindroma (2).

Potrebno je napomenuti kako neka stanja mogu oponašati kliničku sliku moždanog udara. Incidencija mimikrije moždanog udara može biti i do 30%, ali varira ovisno o kliničkoj okolini i stručnosti onih koji procjenjuju pacijenta. Epileptički napadaj, sinkopa, sepsa, migrena, tumori mozga, funkcionalni poremećaji i metabolička stanja (hipoglikemija) sedam su najčešćih diferencijalnih dijagnoza kod sumnje na moždani udar (10).

### **1.5. Dijagnostika ishemijskog moždanog udara**

Nakon postavljanja sumnje na MU, potrebna je daljnja dijagnostička obrada. Ona se može podijeliti na onu koju ćemo provoditi rutinski u svih bolesnika i dodatnu obradu koju ćemo provoditi samo u ciljanim slučajevima. Pacijentu je potrebno izvaditi krv te učiniti hitni MSCT mozga. Danas se ustalio određeni broj rutinskih pretraga koje se izvode svakom bolesnikom s MU: kompletna krvna slika, C reaktivni protein, glukoza u krvi, ureja, elektroliti u serumu, koagulogram, lipidogram, srčani enzimi i analiza urina (2).

Anamneza i neurološki pregled naravno također predstavljaju dio rutinske obrade. Pri neurološkom pregledu često se koristi *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). NIHSS se sastoji od 11 kategorija. Svaka kategorija predstavlja specifičnu sposobnost te se ocjenjuje ocjenom od 0 do 4. Ocjena 0 označava normalnu funkciju, veća ocjena označava veći poremećaj funkcije. Svih 11 ocjena se na kraju zbraja kako bi se dobio ukupni NIHSS rezultat za pacijenta. Ukupni zbroj 0 ukazuje nam kako bolesnik nema neuroloških deficita, od 1 do 4 ukazuje na blagi MU, od 5 do 15 na umjereno težak, 16 do 20 na umjereno težak do težak, dok 21 do 42 na težak MU. Kategorije koje se ocjenjuju su: stanje svijesti, stupanj svijesti, pokreti očiju, vidno polje, faciopareza, ataksija udova, motorika ruku i nogu, osjet, govor, dizartrija te zanemarivanje (11).

### **1.6. Liječenje ishemijskog moždanog udara**

Liječenje bolesnika nakon primitka u bolnicu može se podijeliti u pet točaka:

1. Rana primjena općih terapijskih mjera;

2. Pokušaj rekanalizacije okludirane krvne žile;
3. Sprječavanje i liječenje komplikacija od strane živčanog sustava (edem mozga, epileptički napadaji, hemoragijska transformacija) ili drugih organskih sustava (aspiracije, febrilna stanja, infekcije i dr.);
4. Uvođenje lijekova za sekundarnu prevenciju kako bi se spriječila pojava ranog recidiva bolesti;
5. Rana rehabilitacija.

Zadatak je odrediti je li pacijent kandidat za rekanalizacijsko liječenje – sistemsku trombolizu i/ili mehaničku trombektomiju (12).

Osnova rekanalizacijskog liječenja je penumbra. Pojam penumbra su po prvi put uveli Astrup i njegovi kolege još 1981. godine, definiravši penumbra kao hipoperfundirano moždano tkivo koje ima kapacitet oporavka u slučaju normalizacije perfuzije. Kao posljedica hipoperfuzije nastaje područje hipoksije i smanjene ili potpuno izgubljene funkcije, ali u kojemu nije nastala ireverzibilna, trajna šteta. Rekanalizacijskim liječenjem nastoji se vratiti perfuziju penumbri i na taj način zaustaviti propadanje tkiva. Penumbra je dinamičan proces, ovisi o vremenu proteklom od incidenta. Na početku IMU, penumbra je prisutna u središtu odnosno ishodištu IMU, no kako vrijeme prolazi, penumbra se nalazi perifernije od ishodišta, a ishodište teži nekrozi (13).

*American Heart Association* i *American Stroke Association* (AHA/ASA) su zbog važnosti penumbre izdali mnoge preporuke vezane uz što brže prepoznavanje, transport i zbrinjavanje bolesnika s MU. AHA/ASA snažno preporučuje organiziranje javnih edukacijskih programa vezanih uz prepoznavanje MU i adekvatno i brzo reagiranje. Također snažno preporučuje i organiziranje specijaliziranih timova hitne medicinske pomoći, rano prehospitalno ispitivanje i stalne edukacije liječnika i medicinskog osoblja vezano uz zbrinjavanje bolesnika s MU na svim razinama. Cilj je ovih preporuka dolazak bolesnika u bolnicu unutar jednoga sata od nastupa simptoma u urbanim središtima, a unutar tri sata u ruralnim sredinama. U međuvremenu bi bolesniku trebala biti postavljena snažna sumnja na MU, trebala bi mu biti pružena osnovna medicinska pomoć i trebao bi biti obaviješten specijalizirani centar u koji će bolesnik biti transportiran (12).

### 1.6.1. Sistemska tromboliza

Godine 1995., nakon objavljivanja rezultata medicinskog ispitivanja tkivnog aktivatora plazminogena od strane *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, dolazi do potpune promjene u pristupu liječenja IMU. Bilo je uobičajeno u to vrijeme da bolesnici s IMU čekaju u odjelima hitne pomoći bez ikakve potrebe za hitnom dijagnostikom. Povijesni proces istraživanja sistemske trombolize bio je dug, ali je rezultirao današnjim smjericama liječenja. Prva velika istraživanja su kao sredstvo za trombolizu koristila streptokinazu, koja se vrlo brzo pokazala neodgovarajućom za liječenje IMU. Streptokinaza je povećavala postotak sekundarnih krvarenja u mozgu te je dovodila do povećane smrtnosti. Nakon što je za liječenje IMU odbačena streptokinaza, zbog ranijeg uspjeha u istraživanjima na primatima u prvi plan dolazi rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rt-PA). Rt-PA ili alteplaza je glikoprotein koji se sastoji od 527 aminokiselina i proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA. Spada u skupinu fibrinolitičkih lijekova koji endogeno aktiviraju plazminogen. Alteplaza djeluje primarno na plazminogen vezan za fibrin. Time se omogućuje sistemna aktivacija fibrinolitičkog sustava, te sama fibrinoliza, u teoriji, biva ograničena na već stvoreni tromb. Ima kratko relativno vrijeme poluživota od 4 do 5 minuta, a metabolizira se primarno u jetri (13).

Po preporuci AHA/ASA, u specijaliziranim bolnicama treba biti usvojen točan protokol koji odražava međunarodne smjernice i omogućava zbrinjavanje bolesnika u što kraćem vremenu. Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena, rt-PA, primjenjuje se u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne težine, od čega 10% inicijalno kao intravenski bolus unutar jedne minute, a ostatak u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom jednog sata do maksimalne doze od 90 mg. Potrebno je prije svega, dobro poznavati indikacije i kontraindikacije za primjenu rt-PA. Prema AHA/ASA, apsolutne indikacije za intravensku primjenu rt-PA su:

- vrijeme nastanka simptoma unatrag 4,5h
- stariji od 18 godina (bez gornje dobne granice)
- NIHSS: bez gornje granice
- NIHSS: donja granica  $\text{NIHSS} \leq 4$
- tlak manji od 185/110 mmHg (bez ili sa terapijom)
- GUK veći od 2,8 mmol/L
- MSCT: uredan ili rani znakovi ishemije, s napomenom da blagi do umjereni znakovi rane ishemije nisu kontraindikacija

Uz navedene apsolutne indikacije bitno je još napomenuti kako je kod NIHSS ocjene potrebna individualna procjena jer visoki NIHSS nosi viši rizik za hemoragijsku transformaciju. Prema AHA/ASA, kontraindikacije za intravensku primjenu rt-PA su:

- nepoznato vrijeme nastanka simptoma,
- „wake-up” MU u kojemu je zadnje vrijeme kada je bolesnik viđen bez simptoma veće od 3 sata
- znakovi hemoragije na MSCT snimkama mozga
- klinička sumnja na SAH usprkos urednom MSCT nalazu,
- znakovi već demarkirane ili veće rane ishemije na MSCT snimkama mozga,
- preboljeli ishemijski MU ili veća trauma glave unutar 3 mjeseca (uključujući posttraumatsku ishemiju)
- intrakranijska ili spinalna operacija unutar 3 mjeseca,
- preboljeli hemoragijski moždani udar u anamnezi
- maligna bolest ili krvarenje iz gastrointestinalnog trakta unutar 21 dana
- trombociti <100000, *International Normalized Ratio* >1,7, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme >40 sekundi, trombinsko vrijeme >15 sekundi
- terapijska doza niskomolekularnog heparina unutar 24 h
- novi oralni antikoagulansi
- infektivni endokarditis
- disekcija luka aorte
- intrakranijska intraaksijalna neoplazma parenhima

Uz ove kontraindikacije potrebno je još napomenuti kako testovi vezani uz sposobnost agregacije i koagulacije krvi zahtijevaju individualnu procjenu. Njihovo čekanje nikako ne smije odgoditi intravensku primjenu rt-PA, osim u slučaju bolesnika za kojega je poznato da je na antikoagulantnoj terapiji ili ima trombocitopeniju. U svim ostalim slučajevima intravenska terapija prekida se tek kada i ako se dobiju opisani nalaze. Uz ove apsolutne indikacije i kontraindikacije postoji i cijeli niz relativnih ograničavajućih čimbenika. Oni zahtijevaju individualnu procjenu i procjenu koristi u odnosu na rizik u svakog pojedinog bolesnika. Tako će kod jednog bolesnika određeni relativni čimbenik biti kontraindikacija, dok kod drugoga neće. Protokol koji treba slijediti za vrijeme i nakon terapije:

1. Bolesnika kojemu dajemo rt-PA potrebno je primiti na odjel intenzivnog liječenja ili specijaliziranu jedinicu za liječenje MU, kako bi ga se moglo pažljivo pratiti;



2. U slučaju da bolesnik razvije jaku glavobolju, akutnu hipertenziju, mučninu, počne povraćati ili mu se pogorša neurološki status, potrebno je prekinuti infuziju alteplaze, ako se još daje, i napraviti hitni CT mozga;
3. Mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled svakih 15 minuta prva dva sata, zatim svakih 30 minuta sljedećih 6 sati, te svakih sat vremena sljedećih 16 sati;
4. Potrebno je povećati učestalost mjerenja krvnog tlaka, ako je sistolički tlak  $>180\text{mmHg}$  ili ako je dijastolički tlak  $>105\text{ mmHg}$ , potrebno je dati antihipertenzive kako bi se tlak održao na razini ili ispod zadanih vrijednosti;
5. Potrebno je odgoditi stavljanje nazogastričnih sondi, urinarnog katetera i intraarterijskih katetera ako bolesnik može biti sigurno praćen i bez njih;
6. Potrebno je napraviti kontrolni CT ili MR 24 sata nakon početka intravenske terapije rt-PA prije početka primjene antikoagulantnih ili antiagregacijskih lijekova.

Ovaj je protokol bitan ne samo zbog mogućih komplikacija MU, već i radi opasnih nuspojava koje mogu pratiti terapiju rt-PA. Tri glavne nuspojave primjene rt-PA koje mogu imati fatalne posljedice su intrakranijalno krvarenje, ekstrakranijalno krvarenje i orolingvalni angioedem. Uz ove nuspojave važno je spomenuti i neke rjeđe ili manje značajne kao što su: mučnina, povraćanje, plućna embolija, masna embolija, alergijske reakcije i poremećaj srčanog ritma. Bez obzira što su rjeđe ili manje značajne i na njih treba obratiti pozornost u praćenju bolesnika zbog toga što mogu otežati ili odgoditi dijagnostiku težih nuspojava, te tako uvelike utjecati na konačan ishod liječenja (12).

### **1.6.2. Mehanička trombektomija**

Istraživanja provedena posljednjih godina ukazuju na korist od primjene intravenske terapije rt-PA. U meta analizi 6756 bolesnika iz 9 randomiziranih istraživanja uspoređivala se terapija rt-PA s placebom ili otvorenom kontrolom. Terapija primijenjena unutar 3 sata rezultirala je dobrim ishodom za 32,9% bolesnika koji su primili alteplazu u usporedbi s 23,1% u kontrolnoj skupini. Unatoč dobrim rezultatima, postoje neka ograničenja intravenske terapije rt-PA. Najbitniji ograničavajući čimbenici koji utječu na uspješnost primljene terapije su vrijeme od nastupa simptoma te lokalizacija i duljina arterijskog tromba. Tako je pokazano da je korist od primjene alteplaze u bolesnika s teškim MU uzrokovanim opstrukcijom velikih arterija varijabilna. Još važnije, dobar klinički ishod postoji u samo 25% bolesnika s okluzijom

krvne žile proksimalnog dijela prednjeg moždanog krvotoka ili bazilarne arterije. Manjak efikasnosti doveo je do pokušaja da se ugrušci uklone intraarterijskim tehnikama (14).

Prvi odobreni endovaskularni uređaj bio je *Merci Retrieval System*. Odobrila ga je Američka Agencija za hranu i lijekove u kolovozu 2004. godine. Istraživanje MERCI pokazalo je stopu rekanalizacije od 46% kada je uređaj bio korišten sam, a 60,8% kada je bio kombiniran s intraarterijskom rt-PA. Kasnija istraživanja pokazala su još veće stope rekanalizacije, ali i bolji ishod bolesnika (15).

Jedna od glavnih mjera ishoda u većini istraživanja je *modified Rankin scale* (mRS). Ta je skala najčešće korištena u procjeni onesposobljenosti ili ograničenja u svakodnevnim aktivnostima ljudi koje su uzrokovane preboljenim MU ili nekim drugim neurološkim uzrokom. U široj je uporabi kao mjera za procjenu kliničkog ishoda u kliničkim ispitivanjima MU. Skala se kreće u vrijednosti od 0 do 6 (Tablica 1) (16).

**Tablica 1.** Modified Rankin Scale (mRS)

Vrijednost mRS	Pridruženi opis
mRS 0	Nema simptoma
mRS 1	Nema značajne onesposobljenosti
mRS 2	Blaga onesposobljenost
mRS 3	Umjerena onesposobljenost
mRS 4	Umjerena do teška onesposobljenost
mRS 5	Teška onesposobljenost
mRS 6	Smrt

Preuzeto iz: Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, Yaghi S, Hemendinger M, Dibiasio EL i sur. Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b: Which Thrombolysis in Cerebral Infarction Scales Best Define Near Complete Recanalization in the Modern Thrombectomy Era? *Stroke*. 2017;48:2488-93.

Interventni radiolog izvodi mehaničku trombektomiju (MT). Procedura je složena ponajprije zbog moguće varijabilnosti u anatomiji okludiranih krvnih žila, mehanizmu nastanka okluzije, ali i sastavu samog tromba. Uređaj sa stentom za vađenje (Solitaire FR) je zlatni standard mehaničke trombektomije, ali cilj je naravno što uspješniji kraći zahvat pa se koriste i razne dodatne tehnike i uređaji poput balon katetera, manualne aspiracije te aspiracije pumpom.

Zahvat se može provoditi u općoj ili u lokalnoj anesteziji. Pitanje anestezije kod MT je kontroverzno i izbor između opće i lokalne anestezije se najčešće donosi individualno. Opća anestezija sa sobom nosi određene rizike koji u bolesnika s IMU mogu biti potencirani. S druge strane, bolesnici s okluzijama velikih arterija dominantne hemisfere često znaju biti vrlo konfuzni i agitirani što može otežati ili čak u potpunosti onemogućiti provođenje zahvata. U

tim je slučajevima opća anestezija indicirana. Procedura najčešće započinje punkcijom femoralne arterije. Veliki vodeći kateter, koji u sebi nosi intermedijarni i mikrokateter, se zatim kroz femoralnu arteriju navede do unutarnje karotidne arterije, nakon čega se pomoću žice vodilice, intermedijarni i mikrokateter navigiraju do ugruška. Mikrokateter se provuče kroz ugrušak pomoću žice vodilice, koja se zatim ukloni kako bi omogućio prolaz stenta za vađenje. Kada se ukloni i mikrokateter, stent se otvori. Nakon nekoliko minuta, kada se stent dovoljno čvrsto poveže s ugruškom, povuče ga se natrag u intermedijarni kateter pomoću žice kojom je vezan. Istovremeno se intermedijarnim kateterom obavlja i sukcija kako bi se smanjila mogućnost embolizacije fragmenata ugruška. U zadnje vrijeme sve popularniji postaje pristup u kojemu se ugrušak pokušava odmah ukloniti sukcijom intermedijarnim kateterom. To su omogućili noviji intermedijarni kateteri velikog lumena, koji se mogu navigirati do M1 segmenta srednje moždane arterije i dalje. Vrlo je važno u tom pristupu izabrati kateter koji veličinom lumena što bolje odgovara lumenu žile kako bi se ugrušak mogao usisati u cijelosti. U slučaju neuspjeha, može se nastaviti s klasičnim, ranije spomenutim, postupkom (15).

Mehanička trombektomija sa sobom nosi rizik od teških, a ponekad i fatalnih komplikacija. Potrebno je dobro poznavati indikacije i kontraindikacije za primjenu MT kako bi se taj rizik sveo na minimum. Za utvrđivanje bolesnika u kojih je indicirana MT koristi se između ostaloga i *Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS)*. ASPECTS je namijenjen za pružanje pouzdanog i reproducibilnog sistema za ocjenjivanje nalaza CT-a mozga kod detekcije ranih ishemijskih promjena u bolesnika sa sumnjom na akutnu okluziju velikih žila prednjeg moždanog krvotoka. Koristi se primarno kao dio procjene kvalificiranosti bolesnika za intervencijsku mehaničku trombektomiju. Bodovanje se provodi tako da se oduzme jedan bod od 10 za svaki znak rane ishemijske promjene za svako od definiranih područja mozga koje opskrbljuje ACM. ASPECTS zbroj 10 označava normalan CT mozga, dok ASPECTS zbroj 0 označava difuzne ishemijske promjene duž cijelog toka ACM (17).

Prema kriterijima AHA/ASA apsolutne indikacije za mehaničku trombektomiju su:

- mRS prije MU 0 do 1
- CT angiografijom dokazana simptomatska okluzija ACI ili M1 ACM
- dob > 18g
- NIHSS  $\geq 6$
- ASPECTS  $\geq 6$  (bez većih znakova rane ishemije)
- moguće je započeti MT u 6 sati od nastanka simptoma

Uz apsolutne, postoji i niz relativnih indikacija koje zahtijevaju individualnu procjenu. Donošenje odluke o intervenciji na temelju relativnih indikacija nerijetko zahtjeva veliko kliničko iskustvo i procjenu mogućeg rizika i koristi u svakog pojedinog bolesnika. Uz to zahtijevaju i dogovor s neurointerventnim radiologom koji izvodi zahvat. Prema AHA/ASA relativne indikacije za MT su:

- dokazana simptomatska okluzija M2 ili M3 ACM unutar 6 sati od nastanka simptoma
- dokazana simptomatska okluzija bazilarne, vertebralne, stražnje ili prednje moždane arterije unutar 6 sati od nastanka simptoma
- mRS prije MU>1
- ASPECT<6
- NIHSS<6

U protokolu MT se između ostalog navodi i sustav za ocjenu trombolize u moždanom udaru *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (TICI) (Tablica 2). Taj se sustav najčešće koristi u neurointerventnoj radiologiji za kontrolu reperfuzije nakon endovaskularne rekanalizacije. Tehnički cilj zahvata mehaničke trombektomije je reperfuzija do mTICI 2b/3 rezultata angiografije kako bi se maksimizirala mogućnost uspješnog kliničkog ishoda. Cilj mehaničke trombektomije je postići reperfuziju, a ne samo rekanalizaciju. Nakon provedene MT, potreban je stalni nadzor bolesnika i njegova daljnja kontrola (12, 18).

**Tablica 2.** Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)

Vrijednost TICI	Pridruženi opis
TICI 0	Nema perfuzije
TICI 1	Penetracija s minimalnom perfuzijom
TICI 2a	Djelomično punjenje (manje od dvije trećine) cijelog vaskularnog teritorija
TICI 2b	Punjenje cijelog vaskularnog teritorija, ali je sporije nego normalno
TICI 3	Potpuna perfuzija

Preuzeto iz: Telischak, N.A., Wintermark, M. Imaging predictors of procedural and clinical outcome in endovascular acute stroke therapy. *Neurovasc Imaging*. 2015. doi: 10.1186/s408090150004z

### 1.6.3. Liječenje akutnih komplikacija ishemijskog moždanog udara i opća potporna skrb

Konzervativne metode terapije su metoda izbora za akutne tegobe bolesnika koji nisu zadovoljili kriterije primjene rt-PA ili nije indicirana mehanička trombektomija, ali i za otprije

poznate komorbiditete koji mogu utjecati na ishod IMU. Akutne komplikacije obuhvaćaju epileptičke napadaje i edem mozga te predstavljaju i komplikacije nakon MT. Pacijenti s velikim inzultom su pod povećanim rizikom za razvoj moždanog edema. Tijekom prvih nekoliko dana nakon moždanog udara preporučene su mjere za smanjivanje rizika edema i oprezno monitoriranje pacijenta kako bi se prepoznali znakovi neurološkog pogoršanja. Liječenje edema mozga odvija se prema smjernicama AHA/ASA:

- ventrikularna drenaža zbog razvoja opstruktivnog hidrocefalusa kod cerebelarnog MU provodi se u dogovoru s neurokirurgom
- dekompresivna subokcipitalna kranijektomija provodi se ovisno o veličini ishemije, neurološkom statusu, stupnju kompresije moždanog debla i učinkovitosti medikamentozne terapije u dogovoru s neurokirurgom
- dekompresivna kranijektomija indicirana je u bolesnika s unilateralnom ishemijom ACM, kod kojih se neurološki status pogoršava (stanje svijesti) unutar 48 sati unatoč medikamentoznoj terapiji
- primjena osmotske terapije kod pogoršanja neurološkog statusa uslijed edema: 20% manitol 1g (5ml)/kg/1h svakih 4-6 sati
- primjena kratkotrajne umjerene hiperventilacije s ciljnim pCO<sub>2</sub> 30-34 mm Hg

Liječenje epileptičkog napadaja u sklopu IMU-a se prema smjernicama AHA/ASA provodi jednako kao i u drugim neurološkim stanjima te treba biti prilagođeno svakom bolesniku. Profilaktička primjena antiepileptičke terapije je kontraindicirana. U opću potpurnu skrb spada kontrola krvnog tlaka, kontrola glikemije, procjena disfagije odnosno kontrola prehrane, kontrola temperature, profilaksa duboke venske tromboze te procjena depresije. Preporuča se minimizirati ili eliminirati trenje kože, minimizirati pritisak na kožu, izbjegavati pretjeranu vlagu i održati prikladnu prehranu i hidrataciju u svrhu prevencije raspadanja kože. Uobičajeno okretanje, dobra higijena kože i upotreba specijaliziranih madraca, jastuka za invalidska kolica i postolja preporuča se do povratka pokretljivosti (12).

### **1.7. Specifičnosti ishemijskog moždanog udara u starijih pacijenata**

Starenje je najvažniji faktor rizika za moždani udar na koji se ne može utjecati. Rizik se udvostručava svakih 10 godina nakon navršenih 55 godina života. Starenjem se moždana mikro i makrocirkulacija mijenja na strukturalnoj i funkcionalnoj razini. Mikrocirkulacijske promjene događaju se zbog disfunkcije endotela i oštećenja moždane neurovaskularne autoregulacije. Disfunkcija endotela uzrokuje upalu, a oštećena autoregulacija uzrokuje mikrovaskularne

ozljede i oštećenje kortikalne funkcije. Navedene cirkulacijske promjene otežavaju eventualne terapijske intervencije.

Starenje također prati i „tiha“ cerebrovaskularna bolest koja predstavlja strukturalne abnormalnosti na neuroradiološkim snimkama koje ne prate simptomi MU. Prevalencija „tihe“ cerebrovaskularne bolesti veća je u starijoj populaciji te uključuje: „tihe“ inzulte, hipo ili hiperdenzitet bijele tvari na CT snimkama, moždana mikrokrvarenja (38% prevalencija u populaciji starijih od 80 godina). Sva navedena stanja povezana su sa starenjem i povećavaju rizik budućih simptomatskih MU.

Multimorbiditet (dvije ili više kronične bolesti) je gotovo očekivana kod starije populacije koja doživi IMU (89% starijih od 65 godina). Komorbiditeti mogu utjecati na konvencionane kardiovaskularne rizike te utjecati na trajanje hospitalizacije, rehospitalizaciju, oporavak i mortalitet (19).

Uz sve navedeno, populacija starijih od 80 godina često je izostavljena iz istraživanja o IMU (20).

Iako stariji pacijenti imaju lošije ishode nakon endovaskularnih zahvata, njihovi ishodi su bolji od ishoda kontrola koje nisu liječene MT (21).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je provjeriti postoji li značajna razlika u ranom ishodu pacijenata starijih od 80 godina koji su preboljeli ishemijski moždani udar, te su trombektomirani, s ranim ishodom pacijenata starijih od 80 godina koji su također preboljeli ishemijski moždani udar, ali su liječeni isključivo općim potpornim mjerama. Također, cilj je bio i odrediti eventualne prediktore lošijeg ili boljeg ishoda pacijenata te usporediti dobivene podatke s već objavljenom literaturom.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Skupina trombektomiranih pacijenata će imati bolji rani ishod liječenja.
2. Trajanje hospitalizacije će biti kraće u trombektomiranih pacijenata.
3. Prisutnost hospitalne infekcije će produljivati trajanje hospitalizacije u obje skupine.
4. Kraće trajanje trombektomije poboljšava ishod trombektomije.
5. Sistemska tromboliza će poboljšavati ishod trombektomije.
6. Postoji povezanost komorbiditeta s ranim ishodom liječenja.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U ovo istraživanje uključen je 51 trombektormirani ispitanik i 51 ispitanika kontrolne skupine. Kontrolni ispitanici nisu bili podvrgnuti MT, već su liječeni općim potpornim mjerama. Kriteriji uključanja ispitanika za obje skupine bili su  $\text{dob} \geq 80$  godina te akutni moždani udar uzrokovan okluzijom ACM M1 segmenta.

### **3.2. Ustroj istraživanja**

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje analizom podataka prikupljenih na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 8. rujna 2020. godine.

### **3.3. Etička načela**

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split odobrilo je ovo istraživanje rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-02 te su zaštićeni osobni podatci i prava ispitanika sukladno sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbе o zaštiti podataka (NN 42/18) te je istraživanje provedeno sukladno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje kodeks.

### **3.4. Mjere ishoda**

Primarne mjere ishoda istraživanja su razlika mRS i razlika NIHSS pri prijemu pacijenata i pri otpustu s bolničkog liječenja te mortalitet. Sekundarne mjere ishoda su TICI, NIHSS pri otpustu, mRS pri otpustu te trajanje hospitalizacije. Dobar ishod definiran je kao  $\text{mRS} \leq 2$ ,  $\text{NIHSS} \leq 5$ . Dobar ishod trombektomije definiran je kao TICI 2b i TICI 3.

### **3.5. Statistička obrada**

Prikupljeni podatci analizirani su u programu Statistica (verzija 12, TIBCO Software, Palo Alto, California). Univarijatna analiza napravljena je koristeći Hi kvadrat test i Fischerov egzaktni test za kategorijske varijable. Mann-Whitney U test i Studentov t test su korišteni za ordinalne i kontinuirane varijable. Korelacija je analizirana koristeći Pearsonov r koeficijent i Spearmanov koeficijent korelacije. Rezultati su prikazani kao omjer rizika s 95% intervalima pouzdanosti te  $P$  vrijednostima. Deskriptivna statistika karakteristika ispitanika i korištenih skala prikazana je kao apsolutni broj, postotak, aritmetička sredina i standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon. Razina statističke značajnost je postavljena na vrijednost od  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U ovo retrospektivno kohortno istraživanje bila su uključena 102 ispitanika starija od 80 godina koja su preboljela akutni IMU u području M1 segmenta ACM. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, 51 ispitanik bio je podvrgnut MT, dok su preostali ispitanici bili liječeni općim potpornim mjerama. Tablica 3. prikazuje usporedbu demografskih značajki između skupina. U skupini trombektomiranih ispitanika pronađeno je statistički značajno više krvarenja ( $P<0,01$ ), značajno dulja hospitalizacija ( $P<0,01$ ), značajno niži mRS zbroj prilikom otpusta ( $P=0,047$ ) te su trombektomirani ispitanici primali značajno manje antiagregacijske terapije u prehospitalnoj terapiji ( $P<0,01$ ).

**Tablica 3. Univarijatna analiza između ispitanika obe promatrane skupine**

Parametri	Trombektomirani ispitanici (N=51)	Kontrolna skupina (N=51)	$P^*$
Dob (godine)	83,9±3,0	86,7±4,3	0,172 <sup>†</sup>
Žene, n (%)	50 (1)	60 (7)	0,318
Atrijska fibrilacija, n (%)	34 (66)	30 (58,8)	0,412
Hipertenzija, n (%)	36 (70,5)	39 (76,4)	0,501
Malignom, n (%)	9 (17,6)	8 (35,2)	0,790
Diabetes mellitus, n (%)	11 (21,5)	18 (15,6)	0,124
Hiperlipidemija, n (%)	2 (3,9)	3 (5,8)	0,646
Antiagregacijska terapija, n (%)	9 (17,6)	20 (39,2)	$P<0,01$
Antikoagulantna terapija, n (%)	11 (21,5)	10 (19,6)	0,806
Statini, n (%)	3 (5,8)	2 (3,9)	0,646
Krvarenje, n (%)	14 (28)	1 (1,9)	$P<0,01$
Hospitalna infekcija, n (%)	13 (25,4)	21 (41,1)	0,092
NIHSS <sup>a</sup>			
NIHSS prijem	15,8±4,1	14,8±3,6	0,193 <sup>†</sup>
NIHSS otpust	11,4±5,7	11,2±4,2	0,882 <sup>†</sup>
ΔNIHSS (otpust-prijem)	-3,2±4,7	-2,5±3,1	0,512 <sup>†</sup>
mRS <sup>b</sup> prijem	5±1	4±1	0,537 <sup>‡</sup>
mRS otpust	4±3	5±2	0,047 <sup>‡</sup>
mRS≤2, n (%)	7 (1)	4 (8)	
mRS≥3, n (%)	44 (86)	47 (92)	
ΔmRS (otpust-prijem)	0,13±1,3	-0,39±1,3	1
Mortalitet, n (%)	17 (33)	21 (41)	0,412
Trajanje hospitalizacije (broj dana)	10,8±5,7	8,0±5,3	$P<0,01$ <sup>†</sup>

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD, medijan ± IQR ili kao brojevi (postotci)

\* hi kvadrat test

† Studentov t test

‡ Mann Whitney U test

<sup>a</sup> NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

<sup>b</sup> mRS – modified Rankin scale

U Tablici 4 prikazani su parametri promatrane samo za skupinu trombektomiranih ispitanika. 22 (43,1%) ispitanika su uz MT primili i rt-PA. Preferirana tehnika MT bila je aspiracija u 90% zahvata.

**Tablica 4.** Promatrani parametri za trombektomirane ispitanike

Parametri	Trombektomirani ispitanici (N=51)
Sistemska tromboliza, n (%)	22 (43,1)
Trombektomija	
T1 <sup>a</sup> (minute)	51,8±34,6
T2 <sup>b</sup> (minute)	115,4±59,8
T3 <sup>c</sup> (minute)	112,7±63,8
T1+T2+T3 (minute)	282,2±80,7
TICI <sup>d</sup>	
0-2a, n (%)	21 (41)
2b-3, n (%)	30 (59)
Trombektomija aspiracijom, n (%)	46 (90)
Trombektomija stentom, n (%)	6 (11,7)

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili kao brojevi (postotci).

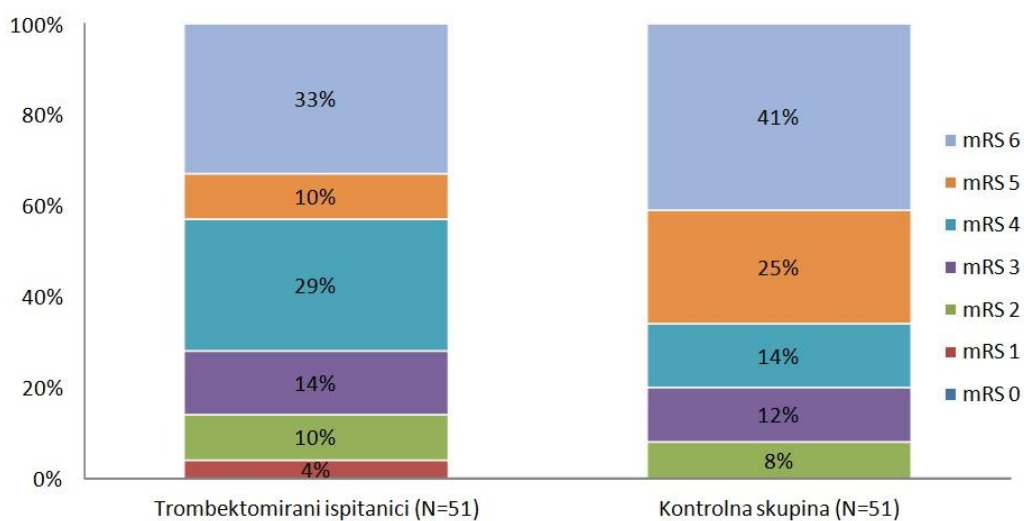
<sup>a</sup> Trajanje trombektomije

<sup>b</sup> Vrijeme proteklo od dolaska u hitni prijem do početka trombektomije

<sup>c</sup> Vrijeme proteklo od početka simptoma do dolaska u hitni prijem

<sup>d</sup> *Thrombolysis in cerebral infarction scale*

Prilikom otpusta s bolničkog liječenja, najviše ispitanika imalo je mRS zbroj 6. Dobar ishod, odnosno  $mRS \leq 2$  ima 8% ispitanika u kontrolnoj skupini i 14% ispitanika u skupini trombektomiranih dok mRS 0 nije zabilježen ni u jednoj skupini prilikom otpusta s bolničkog liječenja. (Slika 1.)



**Slika 1.** Raspodjela mRS zbroja prilikom otpusta za skupinu trombektomiranih ispitanika i kontrolnu skupinu.

Pacijenti s dobrim ishodom liječenja ( $mRS \leq 2$ ) imali su značajno bolji TICI ( $P=0,022$ ) i niži NIHSS prilikom prijema ( $P<0,01$ ) te niži NIHSS prilikom otpusta s bolničkog liječenja ( $P<0,01$ ) kao i veći  $\Delta$ NIHSS ( $P<0,01$ ) (Tablica 5.).

**Tablica 5.** Univarijatna analiza za trombektomirane ispitanke s dobrim ( $N=7$ ) i lošim ishodom ( $N=44$ )

Parametri	Dobar ishod $mRS \leq 2$	Loš ishod $mRS \geq 3$	$P^*$
Ženski spol, n (%)	3 (42)	22 (50)	0,773
Atrijska fibrilacija, n (%)	7 (100)	27 (61)	0,082
Hipertenzija, n (%)	7 (100)	29 (66)	0,091
Malignom, n (%)	2 (28)	4 (9)	0,213
Diabetes mellitus, n (%)	1 (14)	10 (23)	0,833
Hiperlipidemija, n (%)	1 (14)	1 (2)	0,254
Antiagregacijska terapija, n (%)	2 (28)	7 (16)	0,298
Antikoagulantna terapija, n (%)	0 (0)	11 (25)	0,316
Statini, n (%)	1 (14)	2 (5)	0,368
Tromboliza, n (%)	4 (57)	18 (41)	0,441
T1 <sup>a</sup> (minute)	54±53,2	51,5±31,5	0,858 <sup>†</sup>
T1 +T2 <sup>b</sup> +T3 <sup>c</sup> (minute)	299,2±112,8	279,7±76,45	0,587 <sup>†</sup>
TICI <sup>d</sup> 2b-3, n (%)	6 (86)	24 (54)	0,022
Krvarenje, n (%)	2 (28)	12 (27)	0,675
Hospitalna infekcija, n (%)	1 (14)	12 (27)	0,665
NIHSS <sup>e</sup>			
NIHSS prijem	12,6±5,4	16,4±3,6	$P<0,01$ <sup>†</sup>
NIHSS otpust	4,2±1,34	13,2±4,8	$P<0,01$ <sup>†</sup>
$\Delta$ NIHSS (otpust-prijem)	-8,4±4,7	-1,8±1,58	$P<0,01$ <sup>†</sup>
Trajanje hospitalizacije (broj dana)	8,3±2,7	11,2±5,9	0,658 <sup>†</sup>

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, medijan  $\pm$  IQR ili kao brojevi (postotci)

\* Fischerov egzaktni test

<sup>†</sup> Studentov t test

<sup>a</sup> Trajanje trombektomije

<sup>b</sup> Vrijeme proteklo od dolaska u hitni prijem do početka trombektomije

<sup>c</sup> Vrijeme proteklo od početka simptoma do dolaska u hitni prijem

<sup>d</sup> *Thrombolysis in cerebral infarction scale*

<sup>e</sup> NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*

Analiza korelacije pokazala je značajnu povezanost između postojanja hospitalne infekcije i trajanja hospitalizacije u skupini trombektomiranih ispitanika ( $P=0,032$ ) te u kontrolnoj skupini ( $P=0,040$ ). Učinjena je analiza povezanosti ishoda ( $\Delta$ mRS) i relevantnih kliničkih varijabli za obje promatrane skupine. Pronađena je značajnu korelaciju hipertenzije i  $\Delta$ mRS u skupini trombektomiranih ispitanika ( $P=0,022$ ), tj. hipertenzija negativno utječe na  $\Delta$ mRS. U kontrolnoj skupini je pronađena značajna korelacija između  $\Delta$ mRS i prethodne

antiagregacijske terapije ( $P=0,041$ ),  $\Delta mRS$  i statina u prethodnoj terapiji ( $P=0,037$ ), navedene korelacije su pozitivne. Također su promatrane korelacije između ishoda MT (TICI) i relevantnih kliničkih varijabli. Pronađena je značajna negativna korelacija između trajanja MT (T1) i ishoda trombektomije (TICI) ( $P=0,044$ ) te pozitivna korelacija MT aspiracijom i ishoda trombektomije ( $P=0,027$ ).

Kako bi se odredio utjecaj hospitalne infekcije na trajanje hospitalizacije, izračunata je univarijatna logistička regresija. Hospitalna infekcija je povezana s većim rizikom duže hospitalizacije (OR=1,01,  $P=0,008$ ). Također, kraće trajanje trombektomije (T1) bilo je značajni prediktor dobrog ishoda trombektomije (TICI 2b, TICI 3) (OR=0,97,  $P=0,018$ ; CI=0,95-0,99). U Tablici 6. prikazana je univarijatna binarna analiza logističke regresije s lošim ishodom kao ovisnom varijablom, hipertenzija je jedini značajni neovisni prediktor lošeg ishoda u skupni trombektomiranih ispitanika.

**Tablica 6.** Univarijatna binarna analiza logističke regresije s lošim ishodom kao ovisnom varijablom.

	Trombektomirani ispitanici (N=51)			Kontrolna skupina (N=51)		
	OR	<i>P</i> *	95% CI	OR	<i>P</i> *	95% CI
Dob	1,04	0,618	0,87-1,26	1,05	0,454	0,91-1,21
Spol	1,47	0,495	0,48-4,49	0,62	0,413	0,18-2,0
Atrijska fibrilacija	1,27	0,692	0,39-4,09	1	1	0,30-3,26
Hipertenzija	4	0,031	1,11-14,35	1	1	0,25-3,94
<i>Diabetes mellitus</i>	0,88	0,863	0,23-3,39	1,46	0,532	0,43-4,8
Malignom	1,65	0,512	0,36-7,5	1,24	0,787	0,25-5,95
Hiperlipidemija	/	0,998	/	/	0,992	/
Antiagregacijska terapija	1,65	0,513	0,36-7,5	0,34	0,114	0,09-1,28
Antikoagulantna terapija	0,88	0,865	0,23-3,39	2,41	0,223	0,59-9,9

Podatci u tablici prikazani su kao brojevi (omjer rizika, interval pouzdanosti)

\*hi kvadrat test

## **5. RASPRAVA**



Starenjem populacije raste rizik za cerebrovaskularne bolesti, posebice ishemijski moždani udar. Porastom rizika, raste i potreba za pronalaskom najbolje metode liječenja ishemijskog moždanog udara te za pronalaskom svih preventibilnih čimbenika rizika obolijevanja. Najveći broj istraživanja ishemijskog moždanog udara temelji se na promatranju ishoda liječenja u vidu razlike početnih NIHSS i mRS ocjena te onih konačnih, najčešće nakon 90 dana od otpusta s bolničkog liječenja. Najveći broj istraživanja zanemaruje populaciju ispitanika starijih od 80 godina života koja je, zbog produljenja životnog vijeka, ali i težnje za poboljšanjem i održavanjem kvalitete života, čest profil pacijenta na gotovo svim bolničkim prijemima.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoje li prediktori lošeg ili dobrog ishoda u pacijenata starijih od 80 godina koji su preboljeli masivni akutni ishemijski moždani udar te utvrditi razlike u ishodima ovisno o tipu liječenja – rekanalizacijske metode ili opće potporne mjere. Indikacije i relativne indikacije prema smjernicama za rekanalizacijsko liječenje su vrlo stroge te eventualno dokazivanje boljeg ili lošijeg ishoda starijih ispitanika može utjecati na relativne indikacije, odnosno na odluku kliničara o uključivanju ili isključivanju pacijenta iz protokola liječenja mehaničkom trombektomijom.

Od svih mjenjenih varijabli u našem istraživanju za obje grupe, pronađena je statistički značajna razlika za trajanje hospitalizacije koje je bilo dulje kod trombektomiranih ispitanika. Do oprečnog zaključka došli su Tate i sur. koji su pokazali statistički značajno kraći boravak u bolnici za trombektomirane pacijente, medijan trajanja hospitalizacije bio je 9,1 dana u kontrolnoj grupi, a 6,5 dana u skupini trombektomiranih (22). Prosječno trajanje hospitalizacije u našem istraživanju za skupinu trombektomiranih ispitanika je  $10,8 \pm 5,7$  dana, a za kontrolnu skupinu  $8,0 \pm 5,3$  dana. Tate i sur. nisu u svoje istraživanje uključili ispitanike starije od 80 godina te se možda radi o specifičnosti starije populacije (22). U istraživanju Mouchtouris i sur., koje je uključivalo 561 trombektomiranog ispitanika, prosječno trajanje hospitalizacije na odjelu bilo je 7,0 dana, a prosječno trajanje boravka u jedinici intenzivnog liječenja bilo je 3,0 dana (23). Boravak u jedinici intenzivnog liječenja produljuje ukupno trajanje liječenja u bolnici što može objasniti i naše rezultate. Ispitanici liječeni MT nakon zahvata provedu nekoliko dana u jedinici intenzivnog liječenja nakon čega budu izmješteni na odjel Klinike za Neurologiju KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu gdje im se pruža daljnja terapija. Boravak trombektomiranih ispitanika može biti duži i zbog samih protokola nakon zahvata, u prvom redu kontrolnih CT snimanja.

U budućim istraživanjima potrebno je detaljnije istražiti trendove povezanosti izbora terapije s trajanjem hospitalizacije u skupini starijih od 80 godina.

Statistički značajna razlika među skupinama pronađena je i u mRS ocjeni prilikom otpusta. Prilikom otpusta mRS ocjena je bila niža u skupini trombektomiranih ispitanika, tj. trombektomirani ispitanici su imali bolji klinički ishod što je u skladu s očekivanjima. I Rodrigues i sur. su pokazali da su ispitanici podvrgnuti rekanalizacijskoj terapiji imali veću šansu postizanja dobrog ishoda liječenja. Treba uzeti u obzir da se u pregledanoj literaturi koristi mRS ocjena nakon 90 dana, dok ovo istraživanje analizira mRS ocjenu prilikom otpusta s bolničkog liječenja (24).

Sharobeam i sur. su pokazali da je ishod trombektomiranih ispitanika starijih od 80 godina lošiji od ishoda ispitanika mlađih od 80 godina. Međutim, ishod trombektomiranih ispitanika starijih od 80 godina bolji je od povijesnih kontrola liječenih općim potpornim mjerama (21).

Iako MT nosi povećan rizik od krvarenja, do sada u literaturi nije opisana statistički značajna veća incidencija krvarenja u trombektomiranih ispitanika (25). Skupine su se u našem istraživanju razlikovale po broju krvarenja koji je bio značajno veći u trombektomiranih ispitanika. Naše istraživanje je kao potvrdu krvarenja uzimalo CT snimke nakon 24 sata od IMU, odnosno MT, no za definitivnu potvrdu potrebno je pregledati CT snimke nakon 48 sati. Nakon 48 sati moguće je razlikovati ostatni kontrast od krvarenja od trombektomiranih ispitanika, odnosno potvrditi kompresivni učinak krvarenja. Također postoji i mogućnost da postoje i drugi čimbenici koji uzrokuju veći broj krvarenja u skupini trombektomiranih kao što su dob, komorbiditeti, trajanje zahvata, tehnika izvođenja zahvata ili vrsta anestetika.

Kao neovisni prediktor lošijeg ishoda, tj. manjeg  $\Delta$ mRS u skupini trombektomiranih ispitanika u našem istraživanju statistički značajna se pokazala hipertenzija što je opisano i u istraživanju Andania i sur. U navedenom istraživanju je postojala statistički značajna razlika u medijanu sistoličkog tlaka između skupine s dobrim i skupine s lošim ishodom te statistički značajna razlika u maksimalnom sistoličkom tlaku za navedene skupine. Andani i sur. smatraju da hipertenzija može loše utjecati na kolateralnu perfuziju te može uzrokovati impakciju tromba i njegovo teže uklanjanje što posljedično utječe na ishod trombektomije i ishod samog liječenja te da također, hipertenzija oštećuje endogenu fibrinolizu. (26).

Dobar ishod liječenja kod naših ispitanika povezan je s boljom TICI ocjenom (TICI 2b i 3) te nižom NIHSS ocjenom prilikom prijema što je u skladu s objavljenom literaturom (27, 28, 29). Kurre i sur. navode NIHSS prilikom prijema kao neovisni prediktore kliničkog ishoda trombektomiranih ispitanika (28). Behme i sur. navode TICI ocjenu kao prediktor dobrog

ishoda liječenja te navode da je 4,45x veća šansa imati mRS ocjenu  $\leq 2$ , od mRS ocjene  $\geq 3$  nakon uspješne trombektomije (TICI 3) za pacijenta od 75 godina ako je zahtjev trajao 45 minuta (29). U našem istraživanju ukupni postotak dobre reperfuzije (TICI $\geq 2b$ ) bio je 59%. Kod 86% ispitanika u skupini ispitanika s dobrim ishodom (mRS $\leq 2$ ) postignuta je dobra reperfuzija, no 54% ispitanika je unatoč dobroj reperfuziji ipak imalo značajan neurološki deficit (mRS $\geq 3$ ). Razlog tome može biti loša kolateralna cirkulacija, trajanje zahvata ili možda specifičnost zbivanja u području samog infarkta.

Dobar ishod ispitanika u kontrolnoj skupini povezan je s prethodnom terapijom statinima. U kontrolnoj skupini 3,9% ispitanika je u prehospitalnoj terapiji uzimala statine. S prehospitalnom antiagregacijskom terapijom povezan je dobar ishod ispitanika u kontrolnoj skupini. Antiagregacijsku terapiju je u kontrolnoj skupini uzimalo 39,2% ispitanika. Prema našim saznanjima, do sada nije objavljeno istraživanje koje je izravno uspoređivalo navedene parametre u skupini trombektomiranih sa netrombektomiranim kontrolama. S obzirom na nedovoljno velik broj ispitanika, potrebno je rezultate potvrditi daljnjim istraživanjima.

U skladu s već opisanim podacima u literaturi i u našem istraživanju detektiran je statistički značajan negativan utjecaj duljine trajanja MT na ishod trombektomije. Prosječno trajanje MT u KBC Split je  $51,8 \pm 34,6$  minuta, a Alawieh i sur. su pokazali statistički značajno lošiji klinički ishod ispitanika kod MT dulje od 30 minuta (30). Iako je 86% naših ispitanika imao dobar ishod nakon trombektomije (TICI 2b, TICI 3) ovi podaci nam govore da je potrebno težiti dodatno skraćivanju trajanja zahvata kako bi se još više poboljšao ishod liječenja.

Kao mogući faktor utjecaja na ishod trombektomije (TICI) u našem istraživanju pokazala se tehnika kojom se trombektomija izvodi. Naše istraživanje je pokazalo povezanost boljeg ishoda MT izvedene aspiracijom. Rezultati istraživanja Zafara i sur. su pokazali da korištenje stenta u usporedbi s aspiracijom nema statistički značajnu razliku u kliničkom ishodu niti ishodu trombektomije, međutim, daljnjom podjelom na podgrupe starijih i mlađih od 65 godina pokazala su rezultate suprotne našima – korištenje stenta u starijoj populaciji rezultiralo je statistički značajno boljim ishodom trombektomije (31).

Važno je napomenuti da je u KBC Split uobičajena praksa MT započeti direktnom aspiracijom te u slučaju neuspjeha, pokušati stentom dovršiti zahvat. Takva praksa predmnijeva značajno veći broj bolesnika liječenih aspiracijom a korištenje stenta automatski povezuje uvijek s produljenjem trajanja MT što ove pacijente stavlja u nepovoljniji položaj i onemogućava stvarnu procjenu učinka isključivo korištenja stent retrievera na ishod

trombektomije. Potreban je veći broj ispitanika trombektomiranih isključivo s upotrebom stenta da bi se dobili mjerodavni rezultati.

Zanimljivo je istaknuti da naše istraživanje nije pokazalo statistički značajno bolji ishod liječenja u bolesnika koji su uz trombektomiju liječeni i sistemskom trombolizom. Prema podacima u literaturi primjena sistemske trombolize bi trebala poboljšavati ishod trombektomije (TICI) zbog fibrinolize tromba koja pospješuje ranu reperfuziju. Istraživanja su provedena na populaciji ispitanika mlađih od 80 godina te će daljnja istraživanja na većim brojevima starijih bolesnika dati definitivan odgovor na pitanje (32, 33).

Ograničenja našeg istraživanja su: istraživanje je retrospektivno, uzorak ispitanika je nedovoljno velik, istraživanje je provedeno samo u jednom centru. Manjkavost je i u korištenju mRS ocjene pri otpustu, a ne nakon 90 dana što je otežavalo uspoređivanje rezultata s stalim studijama. Unatoč nedostacima, dobiveni su vrijedni rezultati koji mogu doprinijeti boljem liječenju IMU kod starije populacije. Također, stvoren je prostor za daljnja istraživanja s ciljem odgovora na pitanja otvorena rezultatima ovog istraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**

Iz rezultata ovog istraživanja moguće je donijeti slijedeće zaključke:

1. Bolji rani klinički ishod imaju ispitanici podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni konzervativno.
2. Vrijeme trajanja trombektomije je vrlo važno; kraće trajanje zahvata dovodi do boljeg ishoda liječenja.
3. Hospitalizacija je duljeg trajanja u ispitanika koji su podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji.
4. Prisutnost hospitalne infekcije produljuje trajanje hospitalizacije u ispitivanoj i kontrolnoj skupini ispitanika starijih od 80 godina.
5. Hipertenzija je neovisni negativni prediktor ranog kliničkog ishoda u trombektomiranih ispitanika.
6. Sistemska tromboliza ne poboljšava ishod trombektomije.

## **7. LITERATURA**

1. Eurostat, Causes and occurrence of deaths in the EU. [Internet] Luxemburg: Eurostat: 2019 [citirano 20. kolovoza 2020.] Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20190716-1>.
2. Brinar V. Neurologija za medicinare. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 124-36.
3. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Medicale*. 2016;45:391-98.
4. Krmpotić Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 411-13.
5. Judaš M, Kostović I. Temelji Neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997. str. 203-13.
6. Navarro-Orozco D, Sánchez-Manso JC. Neuroanatomy, middle cerebral artery. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020;30252258.
7. Quiñones-Hinojosa A. Schmidek & Sweet operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results. 6. izd. Philadelphia: Saunders; 2012. str. 897-913
8. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada. 2017. str 743-46.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*. 1993;24:35-41.
10. Anathhanam S, Hassan A. Mimics and chameleons in stroke. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:156-60.
11. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: a cautionary tale. *Stroke*. 2017;48:513-19.
12. 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: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.



13. Robinson T, Zaheer Z, Mistri AK. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. *Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2:119-31.
14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E *et al*. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929–35.
15. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol.* 2017;17:252-65.
16. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007;38:1091-6.
17. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME *et al*. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1534-42.
18. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by "TICI"? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1792-7.
19. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging.* 2019; doi: 10.18632/aging.101931.
20. Alhusban A, Fagan SC. Secondary prevention of stroke in the elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:143-52.
21. Sharobeam A, Cordato DJ, Manning N, Cheung A, Wenderoth J, Cappelen-Smith C. Functional outcomes at 90 days in octogenarians undergoing thrombectomy for acute ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00254.
22. Tate WJ, Polding LC, Kemp S, Mlynash M, Heit JJ, Marks MP *et al*. Thrombectomy results in reduced hospital stay, more home-time, and more favorable living situations in DEFUSE 3. *Stroke.* 2019;50:2578-81.

23. Mouchtouris N, Al Saiegh F, Valcarcel B, Andrews CE, Fitchett E, Nauheim D i sur. Predictors of 30-day hospital readmission after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 2020. doi: 10.3171/2020.2.JNS193249.
24. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;18:353-4.
25. Jiang Q, Wang H, Ge J, Hou J, Liu M, Huang Z i sur. Mechanical thrombectomy versus medical care alone in large ischemic core: an up-to-date meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. 2021. 15910199211016258. doi: 10.1177/15910199211016258.
26. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen N i sur. Blood pressure and outcome after mechanical thrombectomy with successful revascularization. *Stroke*. 2019;50:2448-54.
27. Ahn Y, Kim SK, Baek BH, Lee YY, Lee HJ, Yoon W. Predictors of catastrophic outcome after endovascular thrombectomy in elderly patients with acute anterior circulation stroke. *Korean J Radiol*. 2020;21:101-7.
28. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Niehaus L, Fischer S, Schmid E, Bänzner H, Henkes H. Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged  $\geq 80$  years. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:430-6.
29. Behme D, Gera RG, Tsogkas I, Colla R, Liman J, Maier IL i sur. Impact of Time on thrombolysis in cerebral infarction Score results. *Clin Neuroradiol*. 2020;30:345-53.
30. Alawieh A, Vargas J, Fargen KM, Langley EF, Starke RM, De Leacy R i sur. Impact of procedure time on outcomes of thrombectomy for stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:879-90.
31. Zafar M, Mussa M, Memon RS, Nadeem S, Usman MS, Siddiqi J i sur. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2020;12:e8380. doi: 10.7759/cureus.8380.
32. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W i sur. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:1981-93.

33. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y i sur. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:244-53.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Provjeriti postoji li značajna razlika u ranom ishodu liječenja u pacijenata starijih od 80 godina koji su preboljeli akutni ishemijski moždani udar, a liječeni su ili trombektomijom ili općim potpornim mjerama. Također, cilj je bio i odrediti eventualne prediktore lošijeg ili boljeg ishoda u ovih pacijenata.

**Ispitanici i metode:** U ovo retrospektivni kohortno istraživanje uključen je 51 trombektomirani ispitanik i 51 ispitanika kontrolne skupine. Kontrolni ispitanici nisu bili podvrgnuti MT, već su liječeni općim potpornim mjerama. Kriteriji uključenja ispitanika u obje skupine bili su dob  $\geq$  80 godina te akutni moždani udar uzrokovan okluzijom ACM M1 segmenta.

**Rezultati:** U skupini trombektomiranih ispitanika pronađeno je statistički značajno više krvarenja ( $P < 0,01$ ), značajno dulja hospitalizacija ( $P < 0,01$ ), značajno niži mRS zbroj prilikom otpusta ( $P = 0,047$ ) te su trombektomirani ispitanici primali značajno manje antiagregacijske terapije u prehospitalnoj terapiji ( $P < 0,01$ ). Značajno bolji TICI ( $P = 0,022$ ) i niži NIHSS prilikom prijema ( $P < 0,01$ ) te niži NIHSS prilikom otpusta s bolničkog liječenja ( $P < 0,01$ ) kao i veći  $\Delta$ NIHSS ( $P < 0,01$ ) imali su ispitanici s dobrim ishodom liječenja ( $mRS \leq 2$ ) u skupini trombektomiranih ispitanika. Pronađena je značajna negativna korelacija hipertenzije i  $\Delta$ mRS u skupini trombektomiranih ispitanika ( $P = 0,022$ ). U kontrolnoj skupini je pronađena značajna pozitivna korelacija između  $\Delta$ mRS i prethodne antiagregacijske terapije ( $P = 0,041$ ), te  $\Delta$ mRS i upotrebe statina u prehospitalnoj ( $P = 0,037$ ). Pronađena je značajna negativna korelacija između trajanja MT i ishoda trombektomije (TICI) ( $P = 0,044$ ) te pozitivna korelacija MT s aspiracijom i ishoda MT ( $P = 0,027$ ). Hospitalna infekcija je povezana s većim rizikom duže hospitalizacije u obje skupine ( $OR = 1,01$ ,  $P < 0,01$ ). Kraće trajanje trombektomije je značajni prediktor dobrog ishoda trombektomije (TICI 2b, TICI 3) ( $OR = 0,97$ ,  $P = 0,018$ ;  $CI = 0,95-0,99$ ).

**Zaključak:** U našem istraživanju bolji rani klinički ishod imaju ispitanici podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni konzervativno. Vrijeme trajanja trombektomije je vrlo važno; kraće trajanje zahvata dovodi do boljeg ishoda liječenja. Hospitalizacija je duljeg trajanja kod ispitanika koji su podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji. Prisutnost hospitalne infekcije produljuje trajanje hospitalizacije u obje skupine. Hipertenzija je neovisni negativni prediktor ranog kliničkog ishoda kod trombektomiranih ispitanika. Sistemska tromboliza ne poboljšava ishod trombektomije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Early outcome comparison in acute ischemic stroke in elderly patients treated by mechanical thrombectomy vs medical care

**Aim of the study:** The main objective of this study was to examine whether there was a significant difference in early outcome in patients older than 80 years who had experienced acute ischemic stroke, who were treated with either mechanical thrombectomy or general supportive measures. Also, the goal was to determine possible predictors of worse or better outcome in these patients.

**Subjects and Methods:** 51 subjects underwent the procedure and 51 control subjects were included in this retrospective cohort study. Control group was not subjected to the procedure, but was treated with general supportive measures. Inclusion criteria for both groups were age  $\geq$  80 years and acute stroke caused by ACM M1 segment occlusion.

**Results:** In the thrombectomy group, significantly more bleeding ( $P<0.01$ ) was found, as well as longer hospitalization ( $P<0.01$ ), lower mRS sum at discharge ( $P=0.047$ ), also less antiplatelet therapy was received in prehospital therapy ( $P<0.01$ ). Subjects with a good outcome ( $mRS \leq 2$ ) in the thrombectomy group, had significantly better TICI ( $P=0.022$ ) and lower NIHSS on admission ( $P<0.01$ ) and lower NIHSS on discharge ( $P<0.01$ ) as well as higher  $\Delta$ NIHSS ( $P<0.01$ ). A significant negative correlation was found between hypertension and  $\Delta$ mRS in the group of subjects who underwent thrombectomy ( $P=0.022$ ). In the control group, a significant positive correlation was found between  $\Delta$ mRS and previous antiplatelet therapy ( $P=0.041$ ), and  $\Delta$ mRS with statin use in prehospital therapy ( $P=0.037$ ). A significant negative correlation was found between the duration of the procedure and the outcome of the procedure (TICI) ( $P=0.044$ ) and a positive correlation between aspiration thrombectomy and the outcome of the procedure ( $P=0.027$ ). Nosocomial infection was associated with a higher risk of prolonged hospitalization in the facility ( $OR=1.01$ ,  $P<0.01$ ). Shorter duration of thrombectomy is a significant predictor of a good thrombectomy outcome (TICI 2b, TICI 3) ( $OR=0.97$ ,  $P=0.018$ ;  $CI=0.95-0.99$ ).

**Conclusion:** Subjects who underwent mechanical thrombectomy have a better early clinical outcome compared to patients treated conservatively. The duration of thrombectomy is very important - a shorter duration of the procedure leads to a better treatment outcome. Hospitalization is longer in subjects who have underwent mechanical thrombectomy. The presence of nosocomial infections prolongs the duration of hospitalization in all subjects. Hypertension is an independent negative predictor of early clinical outcome in subjects who underwent thrombectomy. Systemic thrombolysis does not improve the outcome of thrombectomy.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**HANA AHMETOVIĆ**

**Datum rođenja:** 14. 12. 1996.

**Mjesto rođenja:** Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Vukovarska 131, 21000 Split

**Kontakt broj:** +385917313891

**E-mail adresa:** hana.ahmetovic96@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. Osnovna škola Visoka, Vrh Visoke 32, 21000 Split

2011. – 2015. III. gimnazija Split, Matice hrvatske 11, 21000 Split

2015. – 2021. Medicinski fakulte u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split

**AKTIVNOSTI:**

2016. – 2021. – demonstrator na Katedri za Medicinsku biologiju

2016. – 2020. – demonstrator na Katedri za Medicinsku histologiju

2016. – 2019. – demonstrator na Katedri za Medicinsku kemiju i biokemiju

2021. – demonstrator na Katedri za Kliničke vještine

2021. – rad na COVID-19 cjepnim punktevima u Spaladium areni te Dvorani Gripe

**ČLANSTVA:**

Međunarodna udruga studenata medicine - CroMSIC

Studentska sekcija za neuroznanost – NeuroSplit

## **ZNANJA I KOMPETENCIJE:**

### **STRANI JEZICI:**

- engleski jezik – C1 razina
- talijanski jezik – B1 razina
  
- vozačka dozvola B kategorije
  
- upotreba MS Office paketa alata, Adobe Photoshop
  
- organizacijske i komunikacijske vještine