

# Utjecaj vrijednosti trombocita na ishod ishemijskog moždanog udara

---

**Soldo, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:369977>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Soldo**

**UTJECAJ VRIJEDNOSTI  
TROMBOCITA NA ISHOD  
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Soldo**

**UTJECAJ VRIJEDNOSTI  
TROMBOCITA NA ISHOD  
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

Mentor rada: doc.dr.sc. Hrvoje Budinčević dr.med.

Rad sadrži 30 listova i 13 tablica.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Hrvoju Budinčeviću, dr. med., na mentorstvu i pomoći oko pisanja diplomskog rada.

Također se zahvaljujem profesorici Kristini Kralik na statističkoj obradi podataka.

Također veliko hvala mojoj obitelji na podršci!

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Moždani udar .....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Ishemijski moždani udar .....	1
1.4. Krvni tlak kod ishemijskog moždanog udara .....	2
1.5. Dijagnostika ishemijskog moždanog udara .....	3
1.6. Liječenje ishemijskog moždanog udara.....	4
1.7. Trombociti i ishemijski moždani udar .....	5
1.8. COVID-19 i trombociti.....	6
2. HIPOTEZA.....	9
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	10
4. ISPITANICI I METODE.....	11
4.1. Ustroj studije .....	11
4.2. Ispitanici.....	11
4.3. Metode .....	11
4.4. Statističke metode.....	11
5. REZULTATI .....	13
6. RASPRAVA .....	20
7. ZAKLJUČAK.....	24
8. SAŽETAK .....	25
9. SUMMARY .....	26
10. LITERATURA .....	27
11. ŽIVOTOPIS.....	30

## **POPIS KRATICA**

BMI – indeks tjelesne mase (prema engl. *Body mass index*)

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom (prema engl. *Coronavirus disease 2019*)

CT – kompjuterizirana tomografija (prema engl. *Computed tomography*)

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina (prema engl. *Ethylenediaminetetraacetic acid*)

EKG – elektrokardiogram

FA – fibrilacija atrijska

GUK – glukoza u krvi

ICH – intracerebralno krvarenje (prema engl. *Intracerebral hemorrhage*)

IMU – ishemijski moždani udar

I/RI – ishemijska/reperfuzijska ozljeda (prema engl. *Ishemic/reperfusion injury*)

KKS – kompletna krvna slika

LACI – lakunarni cerebralni infarkt (prema engl. *Lacunar cerebral infarction*)

mmHg – milimetar živina stupca

MPV – prosječni obujam trombocita (prema engl. *Mean platelet volume*)

MR – magnetska rezonancija

mRS – modificirana Rankinova ljestvica (prema engl. *modified Rankin Scale*)

MU – moždani udar

NIHSS – ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (prema engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

PACI – djelomični infarkt prednje cirkulacije (prema engl. *partial anterior circulation infarction*)

POCI – infarkt stražnje cirkulacije (prema engl. *posterior circulation infarction*)

SAH – subarahnoidalno krvarenje (prema engl. *Subarachnoidal hemorrhage*)

SARS-CoV-2 – virus SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

TACI – infarkt cijele prednje cirkulacije (prema engl. *total anterior circulation infarction*)

TEE – transezofagealna ehokardiografija

TIA – tranzitorni ishemijski napad (prema engl. *Transient ischemic attack*)

TICI – tromboliza u moždanom udaru (prema engl. *Thrombolysis in cerebral infarction*)

TOAST – (prema engl. *Trial of org 10172 Acute Stroke Treatment*)

TTE – transtorakalna ehokardiografija



## 1. UVOD

### 1.1. Moždani udar

Cerebrovaskularne bolesti obuhvaćaju vaskularne poremećaje moždanih ili vratnih krvnih žila, većinom arterija, a rijetko vena i venskih sinusa. Najčešće se manifestiraju kao sindrom moždanog udara (MU-a). MU se definira kao odumiranje stanica mozga, retine ili kralježničke moždine u određenom vaskularnom području koji dokazujemo neuroradiološki, patohistološki ili kliničkom slikom u trajanju minimalno 24 h (1). Po mehanizmu nastanka oštećenja mozga MU-e dijelimo na: ishemijski moždani udar (IMU), intracerebralno krvarenje (ICH) i subarahnoidalno krvarenje (SAH). Trebamo razlikovati MU od tranzitorne ishemijske atake (TIA-e) koja se definira kao kratkotrajni gubitak cerebralne cirkulacije i ne uzrokuje akutni infarkt (2).

### 1.2. Epidemiologija

Smrtnost od moždanog udara opada tijekom posljednjih 6 desetljeća, i kao rezultat toga, moždani udar je pao s drugog na peti vodeći uzrok smrti u Sjedinjenim Državama. Međutim, moždani udar ostaje drugi vodeći uzrok smrti u svijetu i uzrok broj jedan za stečenu dugotrajnu nesposobnost, što rezultira globalnim godišnjim ekonomskim opterećenjem (3). Posljednja 2 desetljeća dobivamo podatke o padu pojavljivanja MU-a no zbog smanjenog nataliteta i starosti europskog stanovništva očekujemo trend povećavanja učestalosti MU-a za 34 % kao i 25 %-tno povećanje broja osoba koje će imati posljedice MU-a. 2019.g. incidencija u Hrvatskoj je iznosila 152,4, a prevalencija 793,2 na 100 000 stanovnika. Epidemiološki podaci pokazuju da je u 80 % slučajeva uzrok sindroma ishemija, 10 % je primarni ICH, 5 % SAH te 5 % ostali rijetki uzroci kao tromboza sinusa (1).

### 1.3. Ishemijski moždani udar

Ishemija je potpuni prekid ili kritično smanjenje perfuzije tkiva (1). Ishemijski moždani udari prevalentniji su od hemoragijskih i čine približno 87 % svih slučajeva i bili su cilj većine ispitivanja lijekova. Tromboza, embolija ili sustavna hipoperfuzija, koji svi rezultiraju

ograničenjem protoka krvi u mozgu, mogu uzrokovati ishemijski moždani udar, što rezultira nedovoljnom dostavom kisika i glukoze za podršku stanične homeostaze. Ovo izaziva višestruke procese koji dovode do stanične smrti: ekscitotoksičnost, acidotoksičnost i ionska neravnoteža, oksidativni/nitrativni stres, upala, apoptoza i periinfarktna depolarizacija. Svaki od gore navedenih patofizioloških procesa ima različit vremenski okvir, neki se odvijaju tijekom minuta, drugi tijekom sati i dana. Ovi procesi dijele preklapajuće i suvišne značajke i uzrokuju ozljede neurona, glija i endotelnih stanica. Unutar jezgre ishemičnog područja, gdje je protok krvi najstrože ograničen, ekscitotoksična i nekrotična stanična smrt događa se za nekoliko minuta. Na periferiji ishemijskog područja, gdje kolateralni protok krvi može ublažiti pune učinke moždanog udara, stupanj ishemije i vrijeme reperfuzije određuju sudbinu pojedinačnih stanica. U ovoj ishemijskoj penumbri stanična smrt se događa sporije putem aktivnih mehanizama stanične smrti kao što je apoptoza. Usmjeravanje na te mehanizme pruža terapijsku priliku (4). Akutna cerebralna ishemija izaziva lokalni i sistemski imunološki odgovor. Čini se da je ekspresija proupalnih agenasa i markera oštećenja krvno-moždane barijere u akutnoj fazi moždanog udara izraženija u bolesnika sa simptomatskom aterosklerozom nego u bolesnika bez kliničkih obilježja ateroskleroze. Izraženost upalnih parametara može ukazivati na važnost upalnog procesa koji počinje tijekom ranih dana ishemijskog moždanog udara za neurološki deficit nakon moždanog udara (5).

#### 1.4. Krvni tlak kod ishemijskog moždanog udara

Visoki krvni tlak čest je nakon ishemijskog moždanog udara i povezan je s lošim funkcionalnim ishodom i povećanom smrtnošću. Tada nastaje zagonetka o tome treba li sniziti krvni tlak kako bi se poboljšao ishod ili će to pogoršati cerebralnu perfuziju zbog nenormalne cerebralne autoregulacije. Stoga su vjerojatne nijanse u tome kako upravljati visokim krvnim tlakom, uključujući jesu li potrebne različite intervencije za različite uzroke, vrstu i vrijeme primjene lijeka, koliko brzo se krvni tlak snižava i kolateralne učinke lijeka, uključujući cerebralnu perfuziju i trombocite. Specifični scenariji su također važni, uključujući kada sniziti krvni tlak prije, tijekom i nakon intravenske trombolize i endovaskularne terapije (trombektomije), kada bi bilo potrebno povisiti krvni tlak i kada treba ponovno započeti s antihipertenzivima koji su uzimani prije moždanog udara (6). U akutnoj fazi IMU-a, povišeni arterijski tlak (često odražava prolaznu reakciju koja se naziva akutni hipertenzivni odgovor)

opažen je u približno 75 % bolesnika. Akutni hipertenzivni odgovor je obično najviši unutar prvih sati nakon početka moždanog udara, zatim postupno opada i obično se smiri unutar prvih 7-10 dana nakon početka moždanog udara. Nagli porast krvnog tlaka najčešći je klinički simptom akutnog ishemijskog moždanog udara. Međutim, promjene krvnog tlaka tijekom IMU-a odražavaju mnoge različite mehanizme, kako povezane s moždanim udarom tako i nespecifične epifenomene, koji se mijenjaju tijekom vremena i među pacijentima (7).

### 1.5. Dijagnostika ishemijskog moždanog udara

Da bi dijagnosticirali bolesnika s moždanim udarom danas koristimo određene rutinske pretrage: krvna slika, sedimentacija eritrocita, glukoza u krvi (GUK), ureja, elektroliti u serumu, koagulogram, lipidogram, srčani enzimi te analiza urina. Etiološki uzrok otkrivamo pomoću: anamneze, neuroradiološke pretrage, neurosonološke pretrage (ekstrakranijalni i transkranijalni ultrazvuk), elektrokardiograma (EKG-a), laboratorijske obrade seruma i likvora te 24-satnog EKG-a, transezofagealne ehokardiografije (TEE-a) i transtorakalne ehokardiografije (TTE-a). Ekstrakranijalni ultrazvuk procjenjuje hemodinamiku i analizira stijenke krvnih žila vrata. Također prikazuje aterosklerotične promjene, trombe, disekciju i arteritis. Transkranijalni ultrazvuk koristimo za dokazivanje desno-lijevog pretoka i emboličku aktivnost plaka no primarna uloga mu je dokazivanje intrakranijalne okluzije i stenoze (1). Kompjuterizirana tomografija (CT) mozga nakon već potvrđene dijagnoze može nam ukazati na uzrok nastanka MU-a. Ako rutinska pretraga nije dovoljna koristimo dodatne pretrage od kojih je najvažnija magnetska rezonancija (MR) mozga koja pokazuje i vrlo male lezije no bitna je i kod početne faze IMU-a gdje prikazuje difuzne promjene. Bolja stratifikacija pacijenata mogla bi biti moguća ako se kompjuterizirana tomografija i/ili magnetska rezonancija mozga koriste ne samo kao kriteriji za isključenje, već i za pružanje pojedinačnih kriterija za uključivanje i isključivanje na temelju fiziologije tkiva. Tehnike snimanja također bi se mogle koristiti kao zamjenska mjera ishoda u budućim trombolitičkim ispitivanjima (8). Danas se samo u rijetkim slučajevima primjenjuje kateterska digitalna suptrakcijska angiografija, npr. kod planiranja invazivnog liječenja disekcija ili kod bolesnika s vaskulitisom s jako uskim promjerom arterija. Koristimo i ehokardiografiju koja može biti transtorakalna ili transezofagealna za dokazivanje intrakavitalnih tromba u srcu, perzistentnog foramena ovale, odlaganja na zaliscima i aterosklerotskim promjenama na luku aorte. Pretrage kao biopsija mozga, biopsija temporalne arterije za vaskulitise i genetička analiza za npr. Fabreyjevu bolest

jako se rijetko koriste. Mehanizam nastanka intracerebralne hemoragije u 80 % slučajeva je primaran te u 20 % slučajeva sekundaran. Primarni uzroci su hipertenzivna promjena na malim krvnim žilama te cerebralna amiloidna angiopatija. Sekundarni uzroci su uzimanje antikoagulanata (varfarin) i antiagreganata (acetilsalicilna kiselina), vaskularne malformacije (fenomen krađe, angiomi), koagulacijski poremećaji, tumori, infekcije te korištenje simpatomimetičkih droga (amfetamini, kokain) (1).

### 1.6. Liječenje ishemijskog moždanog udara

Danas se sve više okrećemo primarnoj prevenciji IMU-a. Glavni čimbenici su arterijska hipertenzija, pušenje, konzumacija droga, prekomjerna tjelesna masa, fizička neaktivnost, dislipidemija, diabetes mellitus, bolesti srca i perifernih krvnih žila, hiperkoagulabilna stanja (povišen fibrinogen), uzimanje kontraceptiva, visoka životna dob, muški spol te genetički čimbenici (9). Liječenje akutnog MU-a obrađujemo kao hitno stanje i njegov početak kreće nakon isključenja krvarenja i određivanja dijagnoze MU-a. Penumbra spašavamo brзом rekanalizacijom okludirane arterije te uspostavom dostatne perfuzije kako bi smanjili ili u potpunosti izbjegli ireverzibilne promjene (1). Najbolje liječenje se pokazuje u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanih udara, a pacijenti koji stignu u roku od 4,5 sati kandidati su za trombolitičku terapiju (10,11). Većina bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ne zadovoljava prihvaćene kriterije za trombolitičku terapiju zbog kašnjenja početka liječenja (12). Koristimo rekombinantni tkivni plazminogeni aktivator (r-tPA) koji otapa trombe ili emboluse za provedbu intravenske trombolize. Kod takve vrste liječenja moramo izbjegavati bolesnike koji imaju povećanu sklonost krvarenju, intracerebralnu hemoragiju te krvni tlak veći do 185 mmHg. Unatoč povećanoj incidenciji simptomatskog intracerebralnog krvarenja, liječenje intravenskim t-PA unutar tri sata od početka ishemijskog moždanog udara poboljšava klinički ishod tijekom tri mjeseca (13). Endovaskularna mehanička evakuacija tromba (trombektomija) nam omogućuje primjenu unutar 6 sati od nastupa MU-a i omogućuje duplo veću uspješnost rekanalizacije (60 %) (11). Krvni tlak ne korigiramo niže od 230/120 mmHg te može biti povišen prvih 3-5 dana. Mehanička trombektomija značajno poboljšava funkcionalnu neovisnost u odgovarajuće odabраних bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom (14). Tijekom akutnog MU-a potrebna je i fizikalna rehabilitacija te logopedске vježbe. Nakon prvog moždanog udara moramo uvesti i sekundarne mjere prevencije kako bi spriječili ponovljeni MU koji je najčešći u prvih 90 dana. Od terapije

uvodimo antiagregacijsku terapiju (acetilsalicilnu kiselinu i/ili klopidogrel) i statine, uz moguću primjenu niskomolekularnog heparina kod tromboza i disekcija. Unutar 7 dana od pojavljivanja MU-a koristimo zahvate kao karotidna endartrektomija i postavljanje stenta koji rješavaju simptomatske stenoze karotidne arterije između 70-99 %. (1,9). Nakon liječenja potrebno je kontrolirati životni stil i koristiti terapiju te kontrolirati tjelesnu težinu. Malo se zna o doprinosu pretilosti većem riziku smrtnosti među osobama koje su preživjele moždani udar. Procijenjena je neovisna povezanost između indeksa tjelesne mase (engl. *Body mass index* - BMI) i mortaliteta među preživjelima od moždanog udara. Povezanost višeg BMI-a s rizikom smrtnosti bila je najjača kod mlađih osoba. Viši BMI nakon moždanog udara povezan je s većim rizikom smrti od svih uzroka i kardiovaskularne smrti među mlađim osobama. Mlađe osobe koje su preživjele moždani udar mogu posebno imati koristi od snažnijih napora u praćenju i liječenju pretilosti (15).

### 1.7. Trombociti i ishemijski moždani udar

Trombociti su stanice bez jezgre poznate po svojoj bitnoj funkciji u hemostazi i stvaranju tromba u patološkim stanjima. Posljednjih godina pojavili su se čvrsti dokazi koji pokazuju kritičnu uključenost trombocita u upalne procese uključujući akutni ishemijski moždani udar. Rekanalizacija začepljene moždane arterije radi rekonstrukcije cerebralnog krvotoka primarni je cilj u liječenju bolesnika s moždanim udarom. Međutim, unatoč uspješnoj reperfuziji, mnogi pacijenti pokazuju progresiju veličine infarkta, fenomen koji se naziva ishemija/reperfuzijska ozljeda (I/RI). Cerebralni I/RI uključuje i trombotske i upalne putove koji djeluju usklađeno i uzrokuju oštećenje tkiva, definirajući IMU kao prototipsku tromboupalnu bolest. Trenutačno korišteni antitrombocitni lijekovi koji se primjenjuju na pacijente s IMU-om na kraju povećavaju rizik od krvarenja djelomično opasnih po život, zbog čega je potrebna ciljanija farmakološka intervencija. Eksperimentalni dokazi pokazuju da bi inhibicija površinskih receptora trombocita koji reguliraju početnu adheziju i aktivaciju trombocita mogla biti pogodna meta u trombo-upalnim okruženjima, dok inhibitori agregacije trombocita nisu (16). Trombociti se mogu prilijepiti za hipoksične cerebralne endotelne stanice vezanjem njihovog glikoproteinskog (GP-skog) Ib receptora na von Willebrandov faktor (17). Izlaganje proteina subendotelnog matriksa dodatno olakšava čvrsto pričvršćivanje trombocita na stijenkku krvnih žila vezanjem kolagena na njihov glikoproteinski (GP-ski) VI receptor (18). Nedostatak GPVI

identificiran je kod pacijenata koji pate od značajnog smanjenja stvaranja tromba izazvanog kolagenom, s blagom tendencijom blagog krvarenja. Međutim, izolirani nedostatak GPVI može smanjiti stvaranje tromba, a da pritom ne uzrokuje ozbiljno krvarenje. Zajedno, ova opažanja snažno upućuju na to da fiziološka hemostaza ne zahtijeva GPVI, ali farmakološka modulacija GPVI može osigurati nove antitrombotske terapije "bez krvarenja" (19). Sve više eksperimentalnih dokaza sugerira da trombociti i T-stanice pridonose cerebralnoj ishemiji/reperfuzijskoj ozljedi, a ishemijski moždani udar se sve više smatra tromboupalnom bolešću. Interakcija von Willebrandovog faktora i njegovog receptora na površini trombocita, glikoproteina Ib, kao i mnogih aktivacijskih trombocitnih receptora i degranulacija trombocita doprinose rastu sekundarnog infarkta u ovom okruženju. Nasuprot tome, interferencija s agregacijom trombocita ovisnom o glikoproteinu (GP-u) IIb/IIIa i stvaranjem tromba ne poboljšava ishod akutne ishemije mozga, ali dramatično povećava osjetljivost na intrakranijalno krvarenje (20). Selektivna blokada ključnih signalnih putova adhezije i agregacije trombocita ima drugačiji učinak na ishod moždanog udara i komplikacije krvarenja. Inhibicija ranih koraka adhezije trombocita na ishemijski endotel i subendotelni matriks može ponuditi novu i sigurnu strategiju liječenja akutnog moždanog udara (17). Dokazi sugeriraju da T-stanice stupaju u interakciju s trombocitima i olakšavaju daljnji razvoj infarkta kroz složen proces koji nazivamo trombo-upala. Rezultati kliničkih ispitivanja sredstava koja ciljano djeluju na limfocite podupiru ovaj koncept. U akutnom moždanom udaru, T-stanice doprinose ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi nakon rekanalizacije na način neovisan o antigenu. Međutim, u većine bolesnika s ishemijskim moždanim udarom rekanalizacija se ne može postići, a doprinos T-stanica u postavljanju rezultirajuće trajne ishemije i subakutnog moždanog udara manje je jasan i složeniji. U nekim postavkama, čini se da T-stanice još uvijek pogoršavaju oštećenje neurona kasno nakon ishemijskog inzulta, ali moždani udar izaziva sustavnu imunodepresiju, stoga bi daljnje protuupalne tretmane trebalo pažljivo koristiti u ovom kontekstu (21).

### 1.8. COVID-19 i trombociti

U 2019.g. pojavila su se prva izvješća o novom ljudskom koronavirusu, koji uzrokuje simptome obične prehlade, kao i sindrom akutnog respiratornog distresa. Virus je identificiran kao virus SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a teški

trombotski događaji uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i mikrotrombe pojavili su se kao dodatni simptomi. Također su primijećeni zatajenje srca, infarkt miokarda, miokarditis i moždani udar. Kao glavni posrednik stvaranja tromba, trombociti su postali jedan od ključnih aspekata u istraživanju SARS-CoV-2. Trombociti također mogu izravno stupiti u interakciju sa SARS-CoV-2 i pokazalo se da nose virus SARS-CoV-2. Trombociti također mogu olakšati unos virusa izlučivanjem proprotein konvertaze furina slične subtilizinu. Cijepanje šiljastog proteina SARS-CoV-2 furinom poboljšava sposobnost vezanja i ulazak virusa u različite tipove stanica. U pacijenata s COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*), broj trombocita razlikuje se između blagih i ozbiljnih infekcija. Bolesnici s blagim simptomima imaju blago povećan broj trombocita, dok je trombocitopenija obilježje teških infekcija COVID-19. Nizak broj trombocita može se pripisati apoptozi trombocita i ugradnji trombocita u mikrotrombe (periferna potrošnja) i teškim trombotičkim događajima. Opaženo prekomjerno stvaranje tromba posljedica je hiperaktivacije trombocita uzrokovane infekcijom. Predloženi su različiti čimbenici u aktivaciji trombocita kod COVID-19, kao što su hipoksija, oštećenje krvnih žila, upalni čimbenici, neutrofilne ekstracelularne zamke (NET), interakcija SARS-CoV-2, autoimune reakcije i autokrini aktivacija. COVID-19 mijenja koncentracije kemokina i citokina u plazmi. Profili kemokina trombocita mijenjaju se kod COVID-19 i doprinose opisanim olujama kemokina uočenim kod teško bolesnih pacijenata s COVID-19 (22). U skladu s tim, izvanbolnička pneumonija komplicira se ishemijom povezanom vaskularnom bolešću (infarkt miokarda i moždani udar) u otprilike 10 % bolesnika, dok je incidencija venske tromboze neizvjesna. U izvanbolničkoj pneumoniji biosinteza trombocitnog TxA<sub>2</sub> je povećana i povezana s infarktom miokarda; međutim, uzročno-posljedični odnos je još uvijek nejasan kao što je nejasno potiče li aktivacija trombocita trombozu ili funkcionalne promjene koronarnog stabla kao što je vazospazam. Retrospektivne studije ukazale su na potencijalnu ulogu aspirina u smanjenju smrtnosti, ali utjecaj na krvožilne bolesti još uvijek nije poznat. Zaraza COVID-19 komplicira se trombozom u otprilike 20 % bolesnika s gotovo jednakom lokalizacijom u arterijskoj i venskoj cirkulaciji. Čini se da aktivacija trombocita ima središnju ulogu u trombotičkom procesu kod COVID-a-19, što dosljedno dokazuje njezina uključenost u promicanje regulacije tkivnog faktora putem interakcije leukocita (23). Povećan rizik od plućne embolije i tromboze identificiran je kod pacijenata s COVID-19, uz popratna povišenja potencijalnih prognostičkih biomarkera, uključujući D-dimer, IL-6 i troponine specifične za srce. Čini se da je prisutnost trombocitopenije ključni pokazatelj pogoršanja stanja bolesnika (24). Pacijenti s COVID-19 često imaju blagu trombocitopeniju i čini se da imaju povećanu potrošnju trombocita, zajedno s odgovarajućim povećanjem proizvodnje trombocita.

Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK) i teška krvarenja nisu česta pojava kod pacijenata s COVID-19 (25).



## **2. HIPOTEZA**

Povišene razine trombocita povezane su s lošim funkcijskim ishodom u osoba s ishemijskim moždanim udarom.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ovog istraživanja je ispitati utjecaj razine trombocita pri prijemu u bolnicu na ishod ishemijskog moždanog udara.

Ostali ciljevi:

1. Ispitati utjecaj broja trombocita pri prijemu u bolnicu na ishod i težinu moždanog udara u osoba kod kojih je primjenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara.
2. Ispitati utjecaj broja trombocita pri prijemu u bolnicu na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih nije primjenjena revaskularizacijska terapija.
3. Ispitati postoji li razlika u vrijednostima trombocita u osoba s ishemijskim moždanim udarom prije i za vrijeme COVID-19 pandemije te usporediti vrijednosti trombocita u COVID-19 pozitivnih osoba s ishemijskim moždanim udarom s COVID-19 negativnim.
4. Ispitati utjecaj COVID-19 bolesti na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Presječno ispitivanje s korištenjem povijesnih izvora (26).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su bili hospitalizirani zbog akutnog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ od razdoblju od 1.1.2018. godine i 31.12.2021. godine.

Isključni kriteriji: 1) osobe s hemoragijskim moždanim 2) osobe s nepotpunim podacima, 3) osobe kod kojih nisu uzeti uzorci krvi za analizu kompletne krvne slike (KKS) na dan prijema u bolnicu. Očekivana veličina uzorka bila je 1000 bolesnika.

### 4.3. Metode

Analizom povijesti bolesti prikupili smo sljedeće podatke: demografski podaci (dob, spol), arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija, COVID-19 bolest, fibrilacija atrijska, laboratorijskih nalazi: trombociti, prosječni obujam trombocita (MPV). Ishemijski moždani udari dijagnosticirani su temeljem kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade (CT-om ili MR-om). Ishod moždanog udara procijenili smo modificiranom Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice. Raspon ljestvice je bio od 0 do 6 gdje je 0 predstavljala odsutnost simptoma, a 6 smrt. Dobar ishod modificirane Rankinove ljestvice bio je u rasponu od 0 do 2, dok je loš ishod bio u rasponu od 3 do 6. Težinu moždanog udara procijenili smo National Institute of Health Stroke Scale ljestvicom (NIHSS). Raspon ljestvice bio je od 0 do 42. Težina moždanog udara mogla je biti blaga (1 do 4 boda), umjerena (5 do 16 bodova) i teška (17-42 boda).

### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci bili su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli bila je testirana Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su bili opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli koristio se Mann Whitneyev U test i Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti koje smo koristili bile su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je bilo provedeno na 1677 bolesnika, od kojih je 857 (51,1 %) muškaraca. Medijan dobi bolesnika bio je 75 godina (interkvartilnog raspona od 66 do 83 godine) u rasponu od 21 do najviše 99 godina. Najučestalija dijagnoza kod 568 (33,9 %) bolesnika bio je cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3), kod 509 (30,4 %) bolesnika bio je cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4), a kod 437 (26,1 %) bolesnika bio je cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija (I63.5) (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
<b>Spol</b>	
Muškarci	857 (51,1)
Žene	820 (48,9)
<b>Dijagnoza</b>	
Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3)	568 (33,9)
Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4)	509 (30,4)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija (I63.5)	438 (26,1)
Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstrakerebralnih arterija (I63.0)	104 (6,2)
Cerebralni infarkt zbog embolije ekstrakerebralnih arterija (I63.1)	24 (1,4)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе ekstrakerebralnih arterija (I63.2)	23 (1,4)
Cerebralni infarkt, neoznačeni (I63.9)	9 (0,5)
Ostali cerebralni infarkti (I63.8)	2 (0,1)

Klasifikacija prema *Oxfordshire-u* pokazala je da PACI (djelomični infarkt prednje cirkulacije) dijagnozu imalo 579 (34,5 %) ispitanika, LACI (lakunarni cerebralni infarkt) dijagnozu 578 (34,5 %) ispitanika, POCI (infarkt stražnje cirkulacije) dijagnozu 339 (20,2 %) ispitanika te TACI (infarkt cijele prednje cirkulacije) dijagnozu 181 (10,8 %) ispitanik. Prema TOAST klasifikaciji (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) najučestalije dijagnoze bile su: makroangiopatski moždani udar kod 676 (40,3 %) ispitanika, kardioembolijski moždani udar kod 512 (30,5 %) ispitanika te mikroangiopatski moždani udar kod 489 (29,2 %) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema TOAST i *Oxfordshire*

	Broj (%) bolesnika
<i>Oxfordshire</i>	
TACI	181 (10,8)
PACI	579 (34,5)
LACI	578 (34,5)
POCI	339 (20,2)
TOAST	
Mikroangiopatski (lakunarni) moždani udar	489 (29,2)
Makroangiopatski moždani udar (engl. <i>large vessel disease - LVD</i> )	676 (40,3)
Kardioembolijski moždani udar	512 (30,5)

TACI = infarkt cijele prednje cirkulacije, PACI = djelomični infarkt prednje cirkulacije, LACI = lakunarni cerebralni infarkt, POCI = infarkt stražnje cirkulacije, TOAST = prema engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

Arterijska hipertenzija kod 1459 (87 %) bolesnika, hiperlipidemija kod njih 933 (55,6 %), i fibrilacija atrijska kod 522 (31,1 %) bolesnika su bili najučestaliji komorbiditeti (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika s obzirom na komorbiditete

	Broj (%) bolesnika
Arterijska hipertenzija	1459 (87)
Hiperlipidemija	933 (55,6)
Fibrilacija atrijska	522 (31,1)
Kardiomiopatija	235 (14)
Stenoza karotide	319 (19)
Prethodni moždani udar	328 (19,6)
COVID-19 bolest	41 (2,4)
Šećerna bolest	503 (30)
Predijabetes	13 (0,8)

Medijan broja dana od simptoma do hospitalizacije bio je 0, do najviše 7 dana. a broj dana hospitalizacije medijana bio je 8 dana, do najviše 92 dana. Mjere sredine NIHSS (Ljestvice moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje) i mRS (modificirane Rankinove ljestvice) prikazane su Tablicom 4.

Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja broja dana hospitalizacije, broja dana od simptoma do hospitalizacije te vrijednosti NIHSS i mRS ljestvice

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Broj dana hospitalizacije	8 (5 – 13)	0 – 92
Dani od simptoma do hospitalizacije	0 (0 – 1)	0 – 7
NIHSS ljestvica		
NIHSS prijem	6 (3 – 12)	0 – 38
NIHSS otpust	3 (1 – 7)	0 – 43
mRS ljestvica		
mRS prijem	0 (0 – 1)	0 – 5
mRS otpust	2 (1 – 4)	0 – 6

NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje, mRS = modificirana Rankinova ljestvica

Tromboliza je učinjena kod 412 (24,6 %) bolesnika, a trombektomija kod 120 (7,2 %) bolesnika. Kod prijema teško stanje prema NIHSS ljestvici imala su 254 (15,1 %) bolesnika, a kod otpusta njih 64 (3,8 %). Loš ishod prema modificiranoj Rankin ljestvici imala su 814 (48,5 %) bolesnika, a smrtni ishod se bilježi kod njih 211 (12,6 %) (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema primjeni trombolize i trombektomije te prema vrijednostima NIHSS i modificirane Rankin ljestvice

	Broj (%) bolesnika
Tromboliza	412 (24,6)
Trombektomija	120 (7,2)
NIHSS prijem	
Blaga 0 - 4	602 (35,9)
Umjerena 5 - 16	820 (48,9)
Teška 17 - 42	254 (15,1)
NIHSS otpust	
Blaga 0 - 4	950 (62)
Umjerena 5 - 16	448 (33,3)
Teška 17 - 42	64 (4,8)
Ishod prema mRS	
Dobar ishod (0-2)	863 (51,5)
Loš ishod (3-6)	814 (48,5)

NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje, mRS = modificirana Rankinova ljestvica

Nakon liječenja, u odnosu na prije liječenja, više ispitanika bilo je na antitrombotskoj terapiji, uzimalo antihipertenzive, antidijabetike te hipolipemike (Tablica 6.).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema vrsti terapije prije i nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika	
	Prije (n = 1677)	Poslije (n = 1466)
Antitrombotska terapija	698 (41,6)	1415 (96,5)
Antihipertenziv	1295 (77,2)	1315 (89,7)
Antidijabetik	429 (25,6)	413 (28,2)
Hipolipemik	453 (27)	931 (63,5)



Nakon liječenja, 958 (58,7 %) bolesnika se otpustilo kući, u toplice je ošlo 189 (11,3 %) bolesnika, dok se smrtni ishod zabilježio kod 211 (12,6 %) bolesnika (Tablica 7.).

Tablica 7. Bolesnici u odnosu na mjesto otpusta nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika
Kuća	958 (58,7)
Dom	134 (8)
Toplice	189 (11,3)
Premještaj	156 (9,3)
Smrt	211 (12,6)

Značajno su bile više vrijednosti MPV-a (prosječnog obujma trombocita) (Mann Whitney u test,  $P = 0,02$ ), u skupini ispitanika s lošim ishodom prema modificiranoj Rankin ljestvici (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a prema ishodu (modificirana Rankin ljestvica)

	Medijan (interkvartilni raspon) prema ishodu (mRS)		P*
	Dobar ishod (0-2)	Loš ishod (3-6)	
Trombociti	230 (188 – 280)	230 (181 – 286)	0,96
MPV	8,5 (7,9 – 9,1)	8,7 (8,0 – 9,3)	<b>0,02</b>

\*Mann Whitney U test, MPV = prosječni obujam trombocita, mRS = modificirana Rankinova ljestvica

Značajno su bile više vrijednosti MPV-a (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ), u skupini ispitanika s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a (prosječnog obujma trombocita) prema težini kliničke slike kod prijema

	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na prijemu (NIHSS ljestvici)			P*
	Blaga (1-4)	Umjerena (5-16)	Teška (17-42)	
Trombociti	233 (185 – 279)	230 (189 – 285)	223 (175 – 283)	0,15
MPV	8,5 (8,0 – 9,2)	8,4 (7,9 – 9,1)	8,7 (8,0 – 9,5)	<b>&lt;0,001</b>

\*Kruskal Wallis test, NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje, MPV = prosječni obujam trombocita

Nije bilo značajne razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a prema težini kliničke slike kod otpusta (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a prema težini kliničke slike kod otpusta

	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na otpustu (NIHSS ljestvici)			P*
	Blaga (1-4)	Umjerena (5-16)	Teška (17-42)	
Trombociti	231 (188 – 279)	230 (184 – 286)	223 (181 – 282)	0,77
MPV	8,5 (7,9 – 9,1)	8,5 (7,9 – 9,2)	8,6 (8,0 – 9,4)	0,21

\*Kruskal Wallis test, NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje, MPV = prosječni obujam trombocita

Značajno su bili niži trombociti kod liječenih bolesnika s ishemijskim moždanim udarom za vrijeme pandemije COVID-a (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na prije pandemije COVID-a, dok u vrijednostima MPV-a nema značajne razlike prema skupinama (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a liječenih bolesnika s ishemijskim moždanim udarom (prosječnog obujma trombocita) prije COVID-19 pandemije i za vrijeme COVID-19 pandemije

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	prije COVID-19 pandemije	Za vrijeme COVID-19 pandemije	
Trombociti	237 (191 – 292)	221 (179 – 270)	<b>&lt;0,001</b>
MPV	8,5 (7,9 – 9,2)	8,5 (8,0 – 9,2)	0,57

\*Mann Whitney U test, MPV = prosječni obujam trombocita

Značajno niže vrijednosti MPV-a imali bolesnici kod kojih je rađena revaskularizacija u odnosu na one bez (Mann Whitney U test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a kod primjene revaskularizacije ili ne

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Bez (n = 1230)	Revaskularizacija (n = 447)	
Trombociti	231 (185 – 284)	226 (182 – 281)	0,33
MPV	8,5 (8,0 – 9,2)	8,4 (7,8 – 9,0)	<b>0,001</b>

\*Mann Whitney U test, MPV = prosječni obujam trombocita

Nije bilo statističke značajne razlike vrijednosti trombocita i MPV-a u COVID-19 pozitivnih i COVID-19 negativnih pacijenata s ishemijskim moždanim udarom.

Tablica 13. Razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a (prosječnog obujma trombocita) COVID-19 pozitivnih i COVID-19 negativnih pacijenata s ishemijskim moždanim udarom

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	COVID-19 pozitivan N=41	COVID-19 negativan N=1636	
Trombociti	213 (191 – 292)	231 (185 – 285)	0,4206
MPV	8,4 (7,6 – 9,2)	8,5 (8,0 – 9,2)	0,6375

\*Mann Whitney U test, MPV = prosječni obujam trombocita

## 6. RASPRAVA

Moždani udar je drugi vodeći uzrok smrti u svijetu i jedan od razloga najčešćih dolazaka na neurološki prijem. Istraživanje koje je uključilo 1677 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom pokazalo je da je moždani udar bio češći u muškaraca nego u žena. Važno je da dob bolesnika mijenja utjecaj spola bolesnika na ishemijski moždani udar. Rano u životu, teret ishemijskog moždanog udara je veći kod muškaraca, ali moždani udar postaje češći i iscrpljujući za žene u starijoj populaciji. Duboki učinci spola i dobi na klinički ishemijski moždani udar odražavaju se u rezultatima eksperimentalnih in vivo i in vitro studija (27). Na provedenom uzorku nastali cerebralni infarkti zbog tromboze, embolije, neoznačene okluzije ili stenoze bili su puno češći u cerebralnih arterija nego kod ekstracerebralnih arterija. U našem istraživanju preko trećine bolesnika imalo je cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija. Ludwigshafenska studija o moždanom udaru prospektivni je tekući registar moždanih udara na populaciji. Stopa incidencije ishemijskog moždanog udara prilagođena dobi bila je značajno viša u muškaraca (1,37; 95 % CI 1,20-1,56) nego u žena (1,12; 95 % CI 0,97-1,29;  $p = 0,04$ ). Etiologija ishemijskog moždanog udara razlikovala se među spolovima, pri čemu su aterosklerotski moždani udar velikih arterija i pridružene bolesti (koronarna arterijska bolest i periferna arterijska bolest) bili češći u muškaraca (28).

Kako bi utvrdili uzročno mjesto nastanka ishemijskog moždanog udara korištena je TOAST klasifikacija i klasifikacija *Oxfordshire*. Provedeno istraživanje pokazalo je da je cerebralni infarkt bio češći u prednjoj nego u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Petina moždanih udara bila je u stražnjoj cirkulaciji što se podudara s prethodnim istraživanjima (29). Makroangiopatija bila je najčešći uzrok ishemijskog moždanog udara u našem uzorku bolesnika, a kardioembolijski moždani udar bio je prisutan u trećine bolesnika što se isto podudara s drugim ispitivanjima (30). Muratova T i Khramtsov D dobivaju rezultate da učestalost ponovljenih moždanih udara određena kliničkim varijantama primarnog moždanog udara: za POCI, učestalost ponovljenih moždanih udara je 20-25 %, za TACI i PACI – 17 %, za LACI – 9 %, a u većini slučajeva ponovljeni moždani udari nastali su u istoj cerebralnoj arteriji kao i primarni (31). H. Tei i sur. istražili su moguće prediktivne čimbenike i prognozu pogoršanja ishemijskog moždanog udara u 4 kliničke kategorije prema klasifikaciji *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP). Ispitanici su bili 86 pacijenata (24,6 %) s TACI, 63 (18,0 %) s PACI, 141 (40,3 %) s LACI i 60 (17,1 %) s POCI. Vidimo da i kod njih rezultati pokazali sličnu učestalost u kliničkim kategorijama kao i u našem istraživanju (32).

Visoki krvni tlak čest je nakon ishemijskog moždanog udara i povezan je s lošim funkcionalnim ishodom i povećanom smrtnošću. Čimbenici rizika poput arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i fibrilacije atrijske (FA) bili su najčešće zastupljeni u bolesnika, što je bilo i očekivano jer su to vodeći čimbenici rizika za moždani udar. Korištenje prevencije bilo je visoko kada se uspoređuje stanje prije moždanog udara osobito za primjenu antitrombotske terapije, antihipertenziva, antidiijabetika i hipolipemika. Bolnički mortalitet od moždanog udara bio je 12,6 % što nam govori da je svaki 8. bolesnik doživio smrt. Naja E Vindig i sur. zaključili su u suvremenoj nacionalnoj kohorti bolesnika s ishemijskim moždanim udarom da su bolesnici s FA imali teže moždane udare i veću smrtnost od bolesnika bez FA. Razlika u smrtnosti bila je uglavnom uzrokovana težinom moždanog udara (33). J. Potter i sur. proveli su istraživanje kako bi procijenili učinke akutnog porasta krvnog tlaka i manipulacije krvnim tlakom na 2-tjednu smrt i ovisnost o tuđoj pomoći nakon akutnog moždanog udara i istražili sigurnost i učinkovitost takvih tretmana. Aktivno liječenje nije bilo povezano s povećanjem ranog neurološkog pogoršanja unatoč značajno većem smanjenju krvnog tlaka nakon 24 sata i 2 tjedna s aktivnom terapijom u usporedbi s placebo. Aktivno liječenje općenito se dobro podnosilo, a stope prekida liječenja bile su slične u aktivnim i placebo skupinama. Analiza preživljenja pokazala je da je skupina koja je primala aktivno liječenje imala nižu smrtnost nakon 3 mjeseca od skupine koja je primala placebo ( $p = 0,05$ ) (34). Potrebna su daljnja istraživanja no vidimo da je u oba istraživanja krvni tlak utjecao na stopu smrtnosti.

Unatoč činjenici da je više od 30 % bolesnika primilo revaskularizacijsku terapiju, loš ishod prema modificiranoj Rankin ljestvici imalo je skoro 50 % bolesnika. Nakon liječenja većina bolesnika je otpuštena na kućno liječenje. Maunicha R Manchi i sur. u svom istraživanju odredili su učinak tretmana stacionarne ustanove za rehabilitaciju na modificirane rezultate Rankinove ljestvice (mRS) nakon 90 dana u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom liječenje dodatnom rehabilitacijom povećalo je vjerojatnost postizanja  $mRS \leq 2$  nakon 90 dana, što ukazuje na sposobnost samostalnog života, i smanjilo vjerojatnost smanjenja mRS-a, u usporedbi s pacijentima otpuštenim izravno kući nakon akutnog liječenja moždanog udara (35).

Trombolitička terapija zagovara se kao učinkovito liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara. Većina bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ne zadovoljava prihvaćene kriterije za trombolitičku terapiju zbog kašnjenja početka liječenja. U ovom istraživanju tromboliza je učinjena kod 412 bolesnika što čini 24,6 % ukupnog broja pacijanata no taj

postotak bi trebao biti veći zbog toga što terapija trombolizom daje bolji prognostički učinak bolesnika. Za razliku od naših rezultata, rezultati O'Connora i sur. krajem prošlog stoljeća pokazali su da je mali postotak pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom bio pogodan za primjenu intravenske trombolize ( $2,8 \% \pm 2,2 \%$ ). Preko trećine pacijenata ( $44 \% \pm 7 \%$ ) bilo je isključeno isključivo na temelju vremenskog intervala od početka simptoma do dolaska u bolnicu, koje je bilo duže od 3 sata. Ostali uobičajeni razlozi za isključenje uključivali su povlačenje simptoma ( $14 \% \pm 4 \%$ ), intrakranijalno krvarenje utvrđeno kompjuteriziranom tomografijom glave ( $10 \% \pm 4 \%$ ) i blagi simptomi ( $9 \% \pm 4 \%$ ) (12).

Eksperimentalni dokazi pokazali su da bi inhibicija površinskih receptora trombocita koji reguliraju početnu adheziju i aktivaciju trombocita mogla biti pogodna meta u trombo-upalnim okruženjima (16). Značajno su više vrijednosti MPV-a bile u skupini ispitanika s lošim ishodom prema modificiranoj Rankinovoj ljestvici kao i u skupini ispitanika s teškom kliničkom slikom u odnosu na blagu ili umjerenu prema NIHSS ljestvici kod prijema. Nije bilo značajne razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a prema težini kliničke slike kod otpusta prema NIHSS ljestvici. Inhibicija ranih koraka adhezije trombocita na ishemijski endotel i subendotelni matriks može ponuditi novu i sigurnu strategiju liječenja akutnog moždanog udara (17). Ying-Ying Zeng i sur. proveli su istraživanje gdje je ukupni rezultat pokazao je da je MPV smanjen u skupini s povoljnim ishodom u usporedbi sa skupinom s nepovoljnim ishodom [SMD (95 % CI) =  $-0,52 (-0,80, -0,24)$ ]. Analiza podskupina pokazala je da je takav trend bio dosljedan u retrospektivnoj studiji, prospektivnoj studiji, netrombolitičkim, EDTA antikoagulansima, Sysmax hematološkim analizatorima i vremenu detekcije unutar 2 sata (36). Fazaneh Sadeghi i sur. napravili su veliku meta analizu na odnosu 34 članka. Izdvojeno je da je broj trombocita značajno niži u bolesnika s moždanim udarom dok je MPV bio značajno viši u usporedbi s kontrolama ( $N = 3810$ ). Analize podskupina pokazale su značajno niži broj trombocita kod ishemijskog moždanog udara i hemoragijskog moždanog. Broj trombocita i MPV su se značajno razlikovali između kontrolne populacije i bolesnika s moždanim udarom. MPV je bio značajno viši kod ishemijskog moždanog udara, a broj trombocita je bio značajno niži i kod ishemijskog i kod hemoragijskog moždanog udara (37). Naši rezultati su pokazivali da nema značajne promjene u vrijednostima kod trombocita i MPV-a na težinu ishemijskog moždanog udara, niti između pacijenata koji su bili COVID-pozitivni i COVID-negativni.

Trombociti mogu izravno stupiti u interakciju sa SARS-CoV-2 i pokazalo se da nose virus SARS-CoV-2. U pacijenata s COVID-19, broj trombocita razlikuje se između blagih i ozbiljnih infekcija. Bolesnici s blagim simptomima imaju blago povećan broj trombocita, dok je

trombocitopenija obilježje teških infekcija COVID-19. U istraživanju otkrivamo da su značajno niži trombociti kod bolesnika za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na bolesnike koji su hospitalizirani prije COVID-19 pandemije. Istraživanje Eden M Pagea i Roberta A S Ariensa također potvrđuje da bolest COVID-19 karakteriziraju interakcije između hiperaktivne koagulacije i sustava komplementa - izazvane hiperupalnim stanjima, što rezultira protrombotičnim stanjem i difuznom ozljedom tkiva. Postoji nekoliko obećavajućih prognostičkih markera težine bolesti, s D-dimerom najznačajnijim. Čini se da je prisutnost trombocitopenije ključni pokazatelj pogoršanja stanja bolesnika (24).

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja te dobivenih statističkih podataka, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Niže vrijednosti MPV-a (prosječnog obujma trombocita) imali su bolesnici kod kojih je rađen revaskularizacijski postupak u odnosu na one u kojih nije. Nije nađena statistički značajna razlika u broju trombocita na ishod i težinu moždanog udara u osoba kod kojih je rađen revaskularizacijski postupak.
2. Nije nađena statistički značajna razlika u broju trombocita na ishod i težinu moždanog udara u osoba kod kojih je nije rađen revaskularizacijski postupak.
3. Značajno su manje vrijednosti trombocita pri prijemu bile kod bolesnika s ishemijskim moždanim udarom za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na bolesnike prije COVID-19 pandemije, dok za vrijednosti MPV-a nema značajne razlike prema skupinama.
4. Nema značajne razlike u vrijednostima broja trombocita i MPV-a u odnosu na težinu kliničke slike kod otpusta bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.
5. Nema značajnog utjecaja COVID-19 na težinu i ishod ishemijskog moždanog udara.



## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati utjecaj broja trombocita pri prijemu u bolnicu na ishod i težinu moždanog udara u osoba kod kojih je primjenjena revaskularizacijska terapija u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara. Ispitati utjecaj COVID-19 bolesti na ishod i težinu ishemijskog moždanog udara.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su bili hospitalizirani zbog akutnog ishemijskog moždanog udara u razdoblju od 1.1.2018. do 31.12.2021. Analizom povijesti bolesti prikupili smo sljedeće podatke: demografski podaci (dob, spol), kardiomiopatija, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, COVID-19 bolest, fibrilacija atrijska, laboratorijskih nalazi: trombociti, MPV (prosječni obujam trombocita).

**Rezultati:** Značajno su bili niži trombociti kod liječenih bolesnika s ishemijskim moždanim udarom za vrijeme pandemije COVID-a (Mann Whitney u test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na prije pandemije COVID-a, dok u vrijednostima MPV-a nema značajne razlike prema skupinama. Nije bilo značajne razlike u vrijednostima trombocita i MPV-a prema težini kliničke slike kod otpusta. Nije bilo statističke značajne razlike vrijednosti trombocita i MPV-a u COVID-19 pozitivnih i COVID-19 negativnih pacijenata s ishemijskim moždanim udarom.

**Zaključak:** Niže vrijednosti MPV-a (prosječnog obujma trombocita) imali su bolesnici kod kojih je rađen revaskularizacijski postupak u odnosu na one u kojih nije. Nema značajne razlike u vrijednostima broja trombocita i MPV-a u odnosu na težinu kliničke slike kod otpusta bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.

**Ključne riječi:** COVID-19 pandemija, ishemijski moždani udar, MPV, trombociti

## 9. SUMMARY

### IMPACT OF PLATELET VALUES ON OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE

**Objectives:** To examine the influence of the platelet count at admission to the hospital on the outcome and severity of stroke in people who underwent revascularization therapy for the treatment of ischemic stroke. To examine the impact of the COVID-19 disease on the outcome and severity of ischemic stroke.

**Study design:** Cross-sectional study with the use of historical sources.

**Participants and Methods:** All patients with acute stroke over the age of 18 who were hospitalized due to acute ischemic stroke in the period from January 1, 2018 were included in the study. until 31.12.2021. By analyzing the medical history, we collected the following data: demographic data (age, gender), cardiomyopathy, hyperlipidemia, arterial hypertension, diabetes, COVID-19 disease, atrial fibrillation, laboratory findings: platelets, MPV (mean platelet volume).

**Results:** Platelets were significantly lower in treated patients with ischemic stroke during the COVID-19 pandemic (Mann Whitney u test,  $P < 0.001$ ) compared to before the COVID-19 pandemic, while there was no significant difference in MPV values according to the groups. There was no significant difference in platelet and MPV values according to the severity of the clinical picture at discharge. There was no statistically significant difference in platelet and MPV values in COVID-19-positive and COVID-19-negative patients with ischemic stroke.

**Conclusion:** Patients who underwent revascularization had lower values of MPV (mean platelet volume) than those who did not. There is no significant difference in the values of the number of platelets and MPV in relation to the severity of the clinical picture at the discharge of patients with ischemic stroke.

**Key words:** COVID-19 pandemic, ischemic stroke, MPV, thrombocytes

**10. LITERATURA**

1. Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528–36.
3. Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654–63.
4. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008 Sep;55(3):310–8.
5. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, i sur. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Apr;70(2).
6. Bath PM, Song L, Silva GS, Mistry E, Petersen N, Tsivgoulis G, i sur. Blood pressure management for ischemic stroke in the first 24 hours. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1074–84.
7. Gąsecki D, Kwarciany M, Kowalczyk K, Narkiewicz K, Karaszewski B. Blood pressure management in acute ischemic stroke. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Dec 10;23(1):3.
8. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, i sur. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):e109-37.
9. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804–18.
10. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6–16.
11. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1451–62.
12. O'Connor RE, McGraw P, Edelsohn L. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: why the majority of patients remain ineligible for treatment. *Ann Emerg Med*. 1999 Jan;33(1):9–14.

13. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
14. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, i sur. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jul;43(4):455–60.
15. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke.* 2009 Aug;40(8):2704–8.
16. Burkard P, Vögtle T, Nieswandt B. Platelets in thrombo-inflammation: concepts, mechanisms, and therapeutic strategies for ischemic stroke. *Hamostaseologie.* 2020 Jun;40(2):153–64.
17. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation.* 2007 May 1;115(17):2323–30.
18. Induruwa I, Jung SM, Warburton EA. Beyond antiplatelets: The role of glycoprotein VI in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2016 Aug;11(6):618–25.
19. Martins Lima A, Martins Cavaco AC, Fraga-Silva RA, Eble JA, Stergiopoulos N. From Patients to platelets and back again: pharmacological approaches to glycoprotein VI, a thrilling antithrombotic target with minor bleeding risks. *Thromb Haemost.* 2019 Nov;119(11):1720–39.
20. Stegner D, Klaus V, Nieswandt B. Platelets as modulators of cerebral ischemia/reperfusion injury. *Front Immunol.* 2019;10:2505.
21. Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke - implications for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2019 Aug;15(8):473–81.
22. Rohlfig AK, Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie.* 2021 Oct;41(5):379–85.
23. Violi F, Cammisotto V, Pignatelli P. Thrombosis in Covid-19 and non-Covid-19 pneumonia: role of platelets. *Platelets.* 2021 Nov 17;32(8):1009–17.
24. Page EM, Ariens RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021 Apr;200:1–8.
25. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27.

26. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
27. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology. *Endocrinology*. 2018 Aug 1;159(8):3120–31.
28. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, i sur. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69–75.
29. Merwick Á, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*. 2014 May 19;348:g3175.
30. Canali E, Serani M, Tarzia P, Ciampi P, Canestrelli S, Calò L. Echocardiography in cardioembolic stroke prevention. *Eur Heart J Suppl*. 2023 May;25(Suppl C):C212–7.
31. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: Global trends and regional differences. *Georgian Med News*. 2020 Feb;(299):83–6.
32. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2049–54.
33. Vinding NE, Kristensen SL, Rørth R, Butt JH, Østergaard L, Olesen JB, i sur. Ischemic stroke severity and mortality in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022 Feb 15;11(4):e022638.
34. Potter J, Mistri A, Brodie F, Chernova J, Wilson E, Jagger C, i sur. Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHHIPS)--a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2009 Jan;13(9):iii, ix–xi, 1–73.
35. Manchi MR, Venkatachalam AM, Atem FD, Stone S, Mathews AA, Abraham AM, i sur. Effect of inpatient rehabilitation facility care on ninety day modified Rankin score in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Jun;32(6):107109.
36. Zheng YY, Wang L, Shi Q. Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) predict clinical outcome of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2022 Jul;101:221–7.
37. Sadeghi F, Kovács S, Zsóri KS, Csiki Z, Bereczky Z, Shemirani AH. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2020 Aug 17;31(6):731–9.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Domagoj Soldo

Adresa: Ulica Petra Svačića 54, 31400 Đakovo

Državljanstvo: hrvatsko

Mobilni telefon: (+385)91 582 0726

E-mail: soldodomagoj5@gmail.com

Datum rođenja: 22.10.1997.

### Obrazovanje

2020. – ... Farmaceutski fakultet Novi Sad, smjer farmacija

2016. – 2023. Medicinski fakultet Osijek, smjer medicina

2012. – 2016. gimnazija Antuna Gustava Matoša Đakovo, opći smjer

2004. – 2012. Osnovna škola „Vladimir Nazor“, Đakovo

### Ostalo

2015. – ... igrač košarkaškog kluba Đakovo (A1, A2 liga)