

# Hemoragijske komplikacije ishemijskog moždanog udara pacijenata liječenih intravenskom trombolizom i/ili mehaničkom trombektomijom

---

Čolaković, Lucija

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:152:420309>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

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



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

**Lucija Čolaković**

**HEMORAGIJSKE KOMPLIKACIJE  
AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG  
UDARA PACIJENATA LIJEČENIH  
INTRAVENSKOM TROMBOLIZOM  
I/ILI MEHANIČKOM  
TROMBEKTOMIJOM**

**Diplomski rad**

**OSIJEK, 2023.**

Rad je ostvaren na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc.dr.sc. Tajana Turk

Rad ima 35 listova, 22 tablice i 2 slike

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Tajani Turk na prihvaćanju mentorstva, izdvojenom vremenu te savjetima i pomoći tijekom izrade ovoga rada.*

*Posebno hvala prof. Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Veliko hvala i svim prijateljima i dečku na podršci i razumijevanju, kao i mojoj ekipi s faksa koji su uljepšali ovo šestogodišnje razdoblje.*

*Najveće hvala mojim roditeljima i sestrama koji su mi uvijek izvor bezuvjetne podrške i poticaja i koji su zajedno sa mnom proživljavali sve trenutke tijekom ovog studiranja.*

## SADRŽAJ

UVOD .....	1
1.1. Moždani udar - definicija, podjela.....	1
1.2. Ishemijski moždani udar.....	1
1.3. Dijagnostika.....	1
1.4. Liječenje .....	2
1.4.1. Intravenska tromboliza.....	2
1.4.2. Mehanička trombektomija .....	3
1.5. Hemoragijske komplikacije reperfuzijske terapije .....	5
1.6. Patogeneza hemoragijske transformacije .....	5
1.7. Rizični čimbenici.....	5
1.8. Klasifikacija hemoragijske transformacije .....	6
2. CILJEVI RADA.....	8
3. MATERIJALI I METODE .....	9
3.1. USTROJ STUDIJE.....	9
3.2. ISPITANICI.....	9
3.3. METODE.....	9
3.4. STATISTIČKE METODE .....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA.....	20
6. ZAKLJUČAK .....	26
7. SAŽETAK.....	27
8. SUMMARY .....	28
9. LITERATURA.....	29
10. ŽIVOTOPIS .....	35

## **POPIS KRATICA**

ACM – srednja moždana arterija, prema lat. *arteria cerebri media*

AV – vertebralna arterija, prema lat. *arterija vertebralis*

AIMU - akutni ishemijski moždani udar

ASPECTS – Alberta program za moždani udar rano CT bodovanje, prema engl. *Alberta Stroke Program Early CT Score*

ATP - adenzin trifosfat

BA – bazilarna arterija, prema lat. *Arteria basilaris*

CABG - aortokoronarno premoštenje, prema engl. *Coronary artery bypass grafting*

CT - kompjuterizirana tomografija, prema engl. *Computed tomography*

CTA - CT angiografija

CTP - CT perfuzija

DAWN – Procjena difuzijskim oslikavanjem ili CT perfuzijom sa kliničkom diskrepancom u trijaži moždanog udara nastalog pri buđenju i i kasno prezentirajućih moždanih udara koji se podvrgavaju neurointervenciji s Trevo uređajem, prema engl. *Diffusion-Weighted Imaging [DWI] or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*

DEFUSE-3 – Endovaskularno liječenje nakon procjene oslikavanja za ishemijski moždani udar 3, prema engl. *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3*

DWI-MR - difuzijska MR sekvenca, prema engl. *Diffusion-weighted imaging MR*

ECASS – Europska kooperativna studija o akutnom moždanom udaru, prema engl. *European Cooperative Acute Stroke Study*

ESCAPE-NA1 - prema engl. *Safety and Efficacy of Nerinetide in Subjects Undergoing Endovascular Thrombectomy for Stroke*

ESO – Europska organizacija za moždani udar, prema engl. *European Stroke Organisation*

HI - hemoragijski infarkt

ICH - intracerebralna hemoragija

IVT - intravenska tromboliza

KBC - klinički bolnički centar

LVO - okluzija velike krvne žile, prema engl. *large vessel occlusion*

M1 - prvi segment srednje cerebralne arterije

M2 - drugi segment srednje cerebralne arterije

MR - magnetna rezonanca

mRS - modificirana Rankin skala, prema engl. *modified Rankin scale*

MT – mehanička trombektomija

mTICI – modificirana ljestvica za uspješnost reperfuzije, prema engl. *Modified treatment in cerebral ischemia score*

PH - parenhimski hematom

rtPA - rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

sICH - simptomatska intracerebralna hemoragija

TOAST- klasifikacija akutnog ishemijskog moždanog udara, prema engl. *Trial of Org 10172 in acute **stroke** treatment classificatio*

## UVOD

### 1.1. Moždani udar- definicija, podjela

Moždani udar predstavlja cerebrovaskularni incident koji ima široku prevalenciju u populaciji te je jedan od vodećih uzroka mortaliteta i morbiditeta. Prema definiciji, moždani udar označava naglo nastali neurološki deficit koji može biti žarišni ili globalni s vremenom trajanja duljim od 24 sata ili smrtnim ishodom, a može se objasniti jedino cerebrovaskularnim poremećajem. Po svojoj kategorizaciji, moždani udar može biti ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udar nastaje kao posljedica opstrukcije arterije što dovodi do limitirajuće krvne opskrbe zahvaćenog područja, dok hemoragijski moždani udar nastaje zbog rupture krvne žile i izljeva krvi u intrakranijski prostor (1).

### 1.2. Ishemijski moždani udar

Ishemijski moždani udar je najčešći tip moždanog udara s udjelom od 60 - 80% (2). Prema TOAST (engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikaciji, uzroci moždanog udara mogu se podijeliti u nekoliko kategorija: ateroskleroza velike krvne žile, kardioembolija, okluzija male krvne žile, moždani udar drugog uzroka i moždani udar nepoznatog uzroka (3). Ovakva klasifikacija je razvijena kako bi kategorizirali uzroke akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), te usmjerili terapijske opcije (4). Važan preduvjet za odgovarajuću interpretaciju karakteristika AIMU-a je poznavanje anatomskih karakteristika moždane cirkulacije. Općenito, moždanu cirkulaciju možemo podijeliti na prednju, odnosno karotidnu i stražnju, odnosno vertebralnu cirkulaciju koje su dio Willisova kruga, a povezane su preko prednje i stražnjih komunikantnih arterija (1).

### 1.3. Dijagnostika

Pri obradi pacijenata sa sumnjom na AIMU, radi se procjena neurološkog deficita pomoću bodovnih ljestvica od kojih je najkorištenija NIHSS (engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*) bodovna ljestvica. Korisnost procjene putem bodovnih ljestvica je precizno i objektivnije određivanje težine AIMU-a te posljedično adekvatan odabir terapijskih opcija i njezine potencijalne učinkovitosti. Nakon neurološkog pregleda, pacijentu se dodjeljuje određeni broj bodova prema NIHSS bodovnoj ljestvici ovisno o težini deficita, te se AIMU klasificira kao blagi moždani udar (< 5 bodova), umjereno teški moždani udar (5 - 14 bodova), umjereno teški do teški moždani udar (15 - 20 bodova) ili teški moždani udar (> 20 bodova) (5).



Osim težine neurološkog deficita, bitan klinički podatak koji može usmjeriti daljnje liječenje je funkcionalna neovisnost pacijenta prije nastupa AIMU-a, a koja se klasificira prema kliničkoj skali globalne invalidnosti pod nazivom modificirana Rankin skala (mRS). Prema navedenoj ljestvici, invalidnost se kategorizira u 6 kategorija, od 0 (bez invalidnosti) do 6 (smrt).

Temelj slikovne dijagnostičke obrade pacijenata sa suspektnim AIMU jest pregled mozga pomoću nativne kompjuterizirane tomografije (CT, prema engl. *Computed tomography*), a provodi se s ciljem isključenja intrakranijskog krvarenja i drugih stanja koja ulaze u diferencijalnu dijagnozu AIMU-a. Pomoću nativnog CT-a mogu se uočiti rani znakovi AIMU-a kao što su smanjena diferencijacija između bijele i sive tvari, znak hiperdenzne arterije, hipodenzitet parenhima te formiranje edema (6). ASPECTS (engl. *Alberta Stroke Program Early CT Score*) bodovna ljestvica služi za procjenu opsega i distribucije ranih ishemijskih promjena što pomaže u evaluaciji pacijenata koji su kandidati za endovaskularno liječenje (7), a čini je sustav bodova u rasponu od 10 (normalan prikaz) do 0 (mnogo hipodenznih područja koja ukazuju razvijenu ishemiju cijelog irigacijskog teritorija) (8).

CT angiografija (CTA) predstavlja slijedeći korak u dijagnostici AIMU-a i odabiru pacijenata koji su kandidati za endovaskularno liječenje. Pomoću CTA dobivamo informacije o lokalizaciji okluzije krvne žile, sustavu kolaterala, te uvid u anatomske karakteristike karotidnih arterija i aortnog luka (5).

Kod pacijenata kod kojih je proteklo više od 6 sati od nastupa simptoma ili kod pacijenata s nepoznatim vremenom nastupa simptoma (engl. *wake-up stroke*) preporuča se napraviti CT perfuziju (CTP) ili difuzijski MR (DWI-MR, prema engl. *Diffusion-weighted imaging MR*) (5, 9) radi razlikovanja zone penumbre, ishemijskog tkiva kojeg je moguće spasiti primjenom reperfuzijske terapije, od demarkirane zone infarkta (10).

## **1.4. Liječenje**

Glavni cilj liječenja ishemijskog moždanog udara jest što ranije ponovno uspostaviti adekvatan krvni protok u tkivu mozga zahvaćenog ishemijom, a to je moguće postići pomoću odgovarajućeg izbora reperfuzijske terapije, što prvenstveno čine intravenska tromboliza (IVT) i mehanička trombektomija (MT).

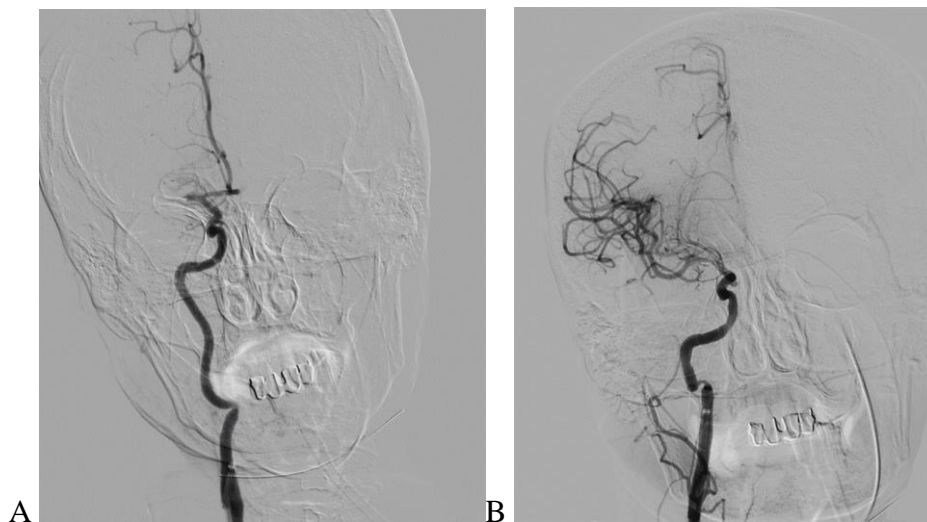
### **1.4.1. Intravenska tromboliza**

IVT je farmakoterapijska opcija liječenja AIMU-a. Ova vrsta reperfuzijske terapije je u Europi prisutna od 2002. godine (5), a podrazumijeva prvenstveno intravensku primjenu alteplaze,

odnosno rtPa (rekombinantni tkivni aktivator plazminogena). Tenekteplaza je genetski modificirani rtPa novije generacije, a predstavlja alternativnu trombolitičku opciju s nešto boljim sigurnosnim profilom, no prema smjernicama ESO (Europska organizacija za moždani udar, prema engl. *European Stroke Organisation*) iz 2021. godine, za pacijente s AIMU i vremenom manjim od 4.5 sata od nastupa simptoma koji nisu kandidati za MT, alteplaza ima prednost nad tenekteplazom (11). Primjenjuje se u dozi od 0,9 mg/kg (maksimalna doza 90 mg), 10 % kao bolus unutar 1 minute, a ostatak kroz 60 minuta (6). IVT može biti samostalna opcija liječenja AIMU-a ili se primjenjuje u kombinaciji s endovaskularnim liječenjem (12).

#### 1.4.2. Mehanička trombektomija

MT je endovaskularna metoda liječenja AIMU-a čija šira primjena u Europi započinje 2015. godine nakon objave rezultata 5 randomiziranih multicentričnih studija (13, 14, 15, 16, 17) koje su pokazale učinkovitost i sigurnost MT-a u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara (18). Postupak MT-a ima za cilj mehaničkim putem ukloniti tromb ili tromboembolus iz okludirane krvne žile te tako ponovno uspostaviti krvni protok kroz arteriju (Slika 1) , a to je moguće postići putem nekoliko tehnika izvedbe MT-a koje podrazumijevaju uporabu aspiracijskog katetera, *stent retrievera* (Slika 2) ili njihove kombinacije (5).



Slika 1 - Angiografska slika pacijenta s okluzijom srednje moždane arterije prije (A) i nakon (B) učinjene mehaničke trombektomije (fotografirala autorica rada).



Slika 2 - Slika ugruška u stent retrieveru, izvađenog postupkom mehaničke trombektomije (fotografirala autorica rada).

MT u liječenju AIMU-a indicirana je kod pacijenata dobi  $\geq 18$  godina s okluzijom velike krvne žile, premorbidnim mRS-om 0 ili 1, NIHSS-om  $\geq 6$ , ASPECTS  $\geq 6$  te u vremenskom okviru od 6 sati od nastupa simptoma (19). No, indikacije za MT se progresivno proširuju pa se tako provedbom dviju studija, DEFUSE-3 (engl. *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3*) i DAWN (engl. *Diffusion-Weighted Imaging [DWI] or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*), terapijski okvir od 6 sati se proširio na 16, odnosno 24 sata od nastupa simptoma kod pacijenata s okluzijom velike krvne žile (LVO, prema engl. *Large vessel occlusion*) anteriorne cirkulacije koji zadovoljavaju dodatne slikovne dijagnostičke kriterije. Uspješnost rekanalizacijskog liječenja postupkom MT-a može se procijeniti mTICI (modificirana ljestvica za uspjeh reperfuzije, prema engl. *Modified treatment in cerebral ischemia score*) bodovnom ljestvicom, a cilj MT-a je uspostaviti 2b - 3 razinu reperfuzije prema mTICI bodovnoj ljestvici (20) (Tablica 1).

Tablica 1- mTICI bodovna ljestvica (21)

USPJEH	OPIS
0	Bez reperfuzije
1	Prodiranje kontrasta postoji iza početne obstrukcije, ali sa minimalnim punjenjem teritorija
2a	Djelomično punjenje < 50 % teritorija
2b	Djelomično punjenje > 50 % teritorija
2c	Gotovo kompletna reperfuzija, osim sporog protoka ili nekoliko distalnih kortikalnih embolusa
3	Kompletna reperfuzija

### **1.5. Hemoragijske komplikacije reperfuzijske terapije**

Hemoragijska transformacija je najozbiljnija komplikacija ishemijskog moždanog udara koja može biti potaknuta reperfuzijskom terapijom, odnosno primjenom IVT-a ili procesom MT-a. Označava pojavu intrakranijskog krvarenja do kojeg dolazi nakon ishemijskog moždanog udara kao rezultat oštećenih krvnih žila te uspostave ponovnog protoka krvi, a javlja se većinom unutar 2 tjedna od nastanka ishemijskog moždanog udara. Uzimajući u obzir kratko poluvrijeme raspada rtPa, te relativno brzi učinak MT-a kao rekanalizacijske opcije, intrakranijska hemoragija, odnosno hemoragijska transformacija koja se javlja unutar 24 sata od reperfuzijske terapije, smatra se vjerojatnom komplikacijom reperfuzijske terapije (22). Incidencija hemoragijske transformacije u literaturi iznosi od 3 do 40 %, ovisno o definiciji i karakteristikama provedene studije (23).

### **1.6. Patogeneza hemoragijske transformacije**

Hemoragijska transformacija je dinamičan fenomen čiji nastanak nije još do kraja razjašnjen. Potencijalni se mehanizam nastanka hemoragijske transformacije objašnjava narušenjem krvno-moždane barijere uslijed ishemijske ozljede što u konačnici omogućava ekstravazaciju krvi u moždano tkivo. Nakon nekoliko sekundi ili minuta od početka ishemije, unutarstanična koncentracija adenozin trifosfata (ATP) opada posljedično čemu dolazi do poremećaja u radu Na-Ka pumpe, stvarajući time staničnu i molekularnu neravnotežu koja dovodi do disrupcije krvno-moždane barijere. Još jedan bitan element uključen u patogenezu je inflamatorni proces koji se javlja kao posljedica ishemije. Prilikom akutnog moždanog udara, aktivirani neutrofil i monociti proizvode reaktivne kisikove radikale i matriks metaloproteinaze koji doprinose narušenju krvno-moždane barijere. Mikroglia, astrociti i stanice endotela također sudjeluju u inflamatornom procesu i produkciji metaloproteinaza te time stvaraju povoljne uvjete za nastanak hemoragijske transformacije (23).

### **1.7. Rizični čimbenici**

Od čimbenika rizika ističu se starija životna dob, težina moždanog udara procijenjena NIHSS ljestvicom, hipertenzija, hiperglikemija ili šećerna bolest, slabo razvijen kolateralni krvotok, nizak broj trombocita, antitrombocitna i antikoagulantna terapija, atrijska fibrilacija, preboljeli moždani udar u anamnezi. Mnogi od ovih čimbenika rizika su povezani s inflamatornim procesom i aktivacijom imunološkog sustava (23, 24). Osim navedenih, važan rizični čimbenik

čini reperfuzijska terapija te uz nju vezane karakteristike, kao što su vrijeme od nastupa simptoma do terapije te vrsta reperfuzijske terapije (24).

### **1.8. Klasifikacija hemoragijske transformacije**

Intrakranijska hemoragija koja se javlja kao posljedica ishemijskog moždanog udara i reperfuzijske terapije se može klasificirati pomoću nekoliko klasifikacija. Najkorištenije klasifikacije su ECASS (Europska kooperativna studija o akutnom moždanom udaru, prema engl. *European Cooperative Acute Stroke Study*) i Heidelberška klasifikacija (22). ECASS klasifikacija dijeli hemoragiju na parenhimski hematoma (PH) te hemoragijski infarkt (HI). HI je podijeljen na HI1 i HI2, a PH1 se razlikuje od PH2 po volumenu krvarenja < 30 % od postojeće ishemijske zone infarkta (22, 24).

Heidelberška klasifikacija (Tablica 2) je novija klasifikacija intrakranijske hemoragije koja je predstavljena 2015. godine, a ima nekoliko prednosti pri kategorizaciji intracerebralne hemoragije (ICH), uključujući precizniju anatomsku klasifikaciju hemoragije koja može biti subduralna, subarahnoidalna, intracerebralna i intraventrikularna te unutar ili izvan ishemijske lezije. Intrakranijska hemoragija se može klasificirati kao hemoragijska transformacija ishemijskog moždanog tkiva, kategorizirana kao tip 1 (HI1), tip 2 (HI2) ili parenhimski hematoma tip 1 (PH1) te kao parenhimski hematoma koji može prelaziti granice ishemijske lezije. Također, hemoragija se može klasificirati kao hematoma koji zauzima 30 % ili više od ishemijske lezije sa prisutnim efektom mase (engl. *mass effect*). Osim anatomske klasifikacije, hemoragiju možemo podijeliti na simptomatsku i asimptomatsku. Simptomatska intracerebralna hemoragija (sICH) je definirana kao PH2 tip praćena kliničkim pogoršanjem, odnosno povećanjem ukupnog NIHSS  $\geq 4$  boda od predhodnog ili  $\geq 2$  u pojedinoj NIHSS subkategoriji (22).

Tablica 2 - Heidelberška klasifikacija (22)

KLASA	TIP	OPIS
1	Hemoragijska transformacija infarktiranog moždanog tkiva	
1a	HI1	Mjestimične male petehije, bez efekta mase
1b	HI2	Konfluirajuće petehije, nema efekta mase
1c	PH1	Hematom unutar tkiva zahvaćenog infarktom, zauzima < 30 %, bez značajnog učinka mase
2	Intracerebralno krvarenje unutar i izvan infarktiranog moždanog tkiva	
	PH2	Hematom zauzima 30 % ili više tkiva zahvaćenog infarktom, s očitim efektom mase
3	Intracerebralno krvarenje izvan infarktiranog moždanog tkiva ili intrakranijsko-ekstracerebralno krvarenje	
3a		Parenhimski hematom udaljen od moždanog tkiva zahvaćenog infarktom
3b		Intraventrikularna hemoragija
3c		Subarahnoidalna hemoragija
3d		Subduralna hemoragija

**2. CILJEVI RADA**

1. Ispitati učestalost liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara intravenskom trombolizom i/ili mehaničkom trombektomijom.
2. Ispitati učestalost i tip hemoragijskih komplikacija.
3. Učestalost i tip hemoragijskih komplikacija usporediti s demografskim i kliničkim karakteristikama pacijenata te načinom liječenja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. USTROJ STUDIJE**

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima.

#### **3.2. ISPITANICI**

U studiju su bili uključeni pacijenti kojima je postavljena dijagnoza akutnog ishemijskog moždanog udara te su liječeni intravenskom trombolizom na Klinici za neurologiju i/ili mehaničkom trombektomijom na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2022. godine. Kriteriji isključenja: pacijenti kojima u roku od 48 sati od provedenog liječenja nije učinjen kontrolni CT mozga. Veličina uzorka je 175 pacijenata.

#### **3.3. METODE**

Iz medicinske dokumentacije dostupne u Radiološkom informacijskom sustavu (RIS) Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek provelo se prikupljanje podataka o pacijentima. Prikupljanje i analiza podataka vršilo se uz nadzor i dopuštenje mentora i anonimnost podataka. Podatci pacijenata upisivani su u posebno izrađene tablice s obzirom na modalitet liječenja IVT- om ili MT-om uz naznaku onih pacijenata koji su liječeni kombinacijom IVT-a i MT-a.

Varijable koje su prikupljene tijekom istraživanja:

- osnovni demografski podaci
- komorbiditeti
- vrijeme nastupa simptoma
- vrijeme primitka IVT-a ili započete MT
- tehničke karakteristike, trajanje i rezultati MT-a
- prisutnost i tip hemoragije na kontrolnom CT-u
- stupanj težine moždanog udara prema NIHSS ljestvici
- premorbidna vrijednost mRS-a



### 3.4. STATISTIČKE METODE

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih podataka testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann Whitneyev U test, a za tri i više skupina Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti 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) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 175 pacijenta od kojih je prema vrsti postupka, 69 (39,4 %) primilo samo IVT, 68 (38,9 %) je liječeno MT-om, a kombinacijom IVT-a i MT-a liječeno je 38 (21,7 %) pacijenata. Medijan dobi pacijenata je 71 godinu, u rasponu od najmanje 37 do najviše 90 godina, bez značajne razlike u odnosu na vrstu postupka (Tablica 3).

Tablica 3. Dob pacijenata u odnosu na vrstu postupka

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi			<i>P</i> *
	IVT	MT	IVT + MT	
Dob (godine)	69 (61 – 77)	74 (66 – 80)	70 (65 – 81)	0,15

\*Kruskal Wallis test

Muškaraca je 103 (58,9 %), a žena 72 (41,1 %), bez značajne razlike u raspodjeli u odnosu na zahvat (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela pacijenata s obzirom na spol i vrstu liječenja

Spol	Broj (%) pacijenata				<i>P</i> *
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
Muškarci	45 (65,2)	35 (51,1)	23 (60,5)	103 (58,9)	0,26
Žene	24 (34,8)	33 (48,5)	15 (39,5)	72 (41,1)	
Ukupno	69 (100,0)	68 (100,0)	38 (100,0)	175 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

S obzirom na vrijednost mRS-a prije simptoma, 129 (80,6 %) pacijenata je imalo vrijednost 0, njih 25 (15,6 %) vrijednost 1, dok su ostale premorbidne vrijednosti mRS-a simptoma zastupljene kod manjeg broja pacijenata (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela pacijenata prema modificiranoj Rankin skali prije simptoma

mRS prije simptoma	Broj (%) pacijenata				<i>P</i> *
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
0	46 (83,6)	50 (74,6)	33 (86,8)	129 (80,6)	0,07
1	4 (7,3)	16 (23,9)	5 (13,2)	25 (15,6)	
2	1 (1,8)	0	0	1 (0,6)	
3	1 (1,8)	1 (1,5)	0	2 (1,3)	
4	2 (3,6)	0	0	2 (1,3)	
6	1 (1,8)	0	0	1 (0,6)	
Ukupno	55 (100,0)	67 (100,0)	38 (100,0)	160 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test

Značajno je niži NIHSS pri prijemu (Kruskal Wallis test,  $P = 0,001$ ) kod pacijenata liječenih IVT-om, a nakon 24 sata značajno je veći kod pacijenata liječenih MT-om, a manji kod pacijenata liječenih IVT-om (Kruskal Wallis test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 6.).

U svakoj skupini je značajno smanjenje NIHSS nakon 24 sata u odnosu na vrijednosti kod prijema (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ). Ako gledamo razliku u NIHSS vrijednostima između prijema i nakon 24 sata, uočava se da nema značajne razlike u razlici NIHSS s obzirom na skupine po tipu liječenja (Tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti NIHSS pri prijemu i nakon 24 sata u odnosu na vrstu liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon)			$P^*$
	IVT	MT	IVT + MT	
NIHSS pri prijemu	7 (5 - 11)	15 (11 - 18)	14,5 (11 - 18,5)	<b>&lt; 0,001</b>
NIHSS nakon 24 sata	5 (2 - 10)	9,5 (5 - 16)	7,5 (4 - 15,5)	<b>0,001</b>
P vrijednost prije vs. poslije	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>	
Razlika NIHSS	2 (0 – 4)	3 (0 – 9)	4 (0,8 – 7)	0,06

\*Kruskal Wallis test, <sup>†</sup>Wilcoxonov test

Od komorbiditeta najučestalija je arterijska hipertenzija kod 144 (82,3 %) pacijenata, te hiperlipidemija kod 79 (45,1 %) pacijenata i to značajnije manje u skupini s MT-om ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 7.).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima i vrsti liječenja

	Broj (%) pacijenata				$P^*$
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
Arterijska hipertenzija	60 (87,0)	51 (75,0)	33 (86,8)	144 (82,3)	0,13
Šećerna bolest	18 (26,1)	17 (25,0)	8 (21,1)	43 (24,6)	0,84
Raniji moždani udar	14 (20,3)	17 (25,0)	3 (7,9)	34 (19,4)	0,10
Hiperlipidemija	36 (52,2)	22 (32,4)	21 (55,3)	79 (45,1)	<b>0,02</b>
Preboljeli infarkt miokarda	6 (8,7)	8 (11,8)	5 (13,2)	19 (10,9)	0,74
CABG <sup>†</sup>	2 (2,9)	1 (1,5)	1 (2,6)	4 (2,3)	>0,99
Fibrilacija atrijska	10 (15)	18 (26,5)	12 (31,6)	40 (22,9)	0,09
Fibrilacija atrijska de novo	8 (11,6)	11 (16,2)	8 (21,1)	27 (15,4)	0,42

\*Hi-kvadrat test; <sup>†</sup>CABG - aortokoronarno premoštenje, prema engl. *Coronary artery bypass grafting*

Akutnu infekciju COVID-19 imalo je 12 (6,9 %) pacijenata, a 29 (16,6 %) ih je preboljelo COVID-19, bez značajne razlike u odnosu na vrstu postupka (Tablica 8.).

Tablica 8. Pacijenti u odnosu na COVID-19 infekciju i vrstu liječenja

	Broj (%) pacijenata				P*
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
COVID-19					
Preboljeli	12 (17,4)	11 (16,2)	6 (15,8)	29 (16,6)	0,57
Akutna infekcija	4 (5,8)	3 (4,4)	5 (13,2)	12 (6,9)	

\*Hi-kvadrat test

Uspoređujući vrijeme od nastupa simptoma do aplikacije IVT-a, značajnije je dulje vrijeme kod onih pacijenata kod kojih je učinjena samo IVT u odnosu na one koji su imali kombinaciju MT-a i IVT-a (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 9.).

Tablica 9. Vrijeme od nastupa simptoma do aplikacije IVT-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	IVT	IVT + MT	
Vrijeme od nastupa simptoma do aplikacije IVT (min)	176 (140,5 – 210)	131 (106,5 – 160,5)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U test

Lokacija okluzije u 53 (50,5 %) slučajeva je M1 segment ACM-a (prvi segment srednje moždane arterije, prema lat. *Arteria cerebri media*), a M2 segment (drugi segment ACM-a) u 12 (11,4 %) slučajeva. T okluzija je bila prisutna u 24 (22,9 %) slučaja.

Raspodjela pacijenata s obzirom na lokaciju okluzije i vrstu liječenja (MT ili kombinacija IVT-a i MT-a) ne razlikuje se značajno (Tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela pacijenata prema lokaciji okluzije i vrsti liječenja

	Broj (%) pacijenata			P*
	MT	IVT + MT	Ukupno	
Lokacija okluzije				
M1 segment ACM	36 (52,9)	17 (45,9)	53 (50,5)	0,22
M2 segment ACM	4 (5,9)	8 (21,6)	12 (11,4)	
M3 <sup>†</sup> segment ACM	1 (1,5)	0	1 (1,0)	
BA <sup>‡</sup>	5 (7,4)	2 (5,4)	7 (6,7)	
Tandem okluzija	2 (2,9)	2 (5,4)	4 (3,8)	
AV <sup>§</sup> , BA	1 (1,5)	0	1 (1,0)	
M1,A2 <sup>  </sup>	2 (2,9)	0	2 (1,9)	
M2,P1 <sup>¶</sup>	0	1 (2,7)	1 (1,0)	
T okluzija	17 (25)	7 (18,9)	24 (22,9)	
Ukupno	68 (100,0)	37 (100,0)	105 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test; <sup>†</sup> M3- treći segment srednje moždane arterije <sup>‡</sup> BA- bazilarna arterija (lat. *Arteria basilaris*), <sup>§</sup> AV-vertebralna arterija (lat. *Arteria vertebralis*), <sup>||</sup>A2- drugi segment prednje cerebralne arterije (lat. *Arteria cerebri anterior*), <sup>¶</sup> P1- prvi segment stražnje cerebralne arterije (lat. *Arteria cerebri posterior*)

Postupak MT-a primjenom samo aspiracijskog katetera je imalo 98 (95,1 %) pacijenata, a kod 64 (62,7 %) pacijenata korištena je kombinacija aspiracijskog katetera i *stent retrievera* (Tablica 11.).

Tablica 11. Odnos između pacijenata podijeljenih u grupe s obzirom na modalitet liječenja i tehnike provođenja MT-a

	Broj (%) pacijenata			P*
	MT	IVT + MT	Ukupno	
Aspiracija	63 (95,5)	35 (94,6)	98 (95,1)	> 0,99
<i>Stent retriever</i>	42 (64,6)	24 (64,9)	66 (64,7)	0,98
Kombinacija aspiracijskog katetera i <i>stent retrievera</i>	41 (63,1)	23 (62,2)	64 (62,7)	0,93

\*Hi-kvadrat test

Uspjeh reperfuzije mTICI kategorije 3 bilježi se kod 51 (48,1 %) pacijenata, po 17 (16 %) ih ima 2b ili 0/1, a 16 (15,1 %) pacijenata je s uspjehom 2c. Samo 4 (3,8 %) pacijenta imaju uspjeh 2a (Tablica 12.).

Tablica 12. Uspjeh reperfuzije (mTICI) u odnosu na vrstu liječenja

	Broj (%) pacijenata			<i>P</i> *
	MT	IVT + MT	Ukupno	
Uspjeh reperfuzije (mTICI)				
0	0	1 (2,6)	1 (0,9)	0,27
0/1	13 (19,1)	4 (10,5)	17 (16,0)	
2a	4 (5,9)	0	4 (3,8)	
2b	12 (17,6)	5 (13,2)	17 (16,0)	
2c	10 (14,7)	6 (15,8)	16 (15,1)	
3	29 (42,6)	22 (57,9)	51 (48,1)	
Ukupno	68 (100,0)	38 (100,0)	106 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u vremenu od nastupa simptoma do punkcije, vremenu od punkcije do aspiracije, broju pokušaja te u ukupnom vremenu postupka u odnosu na zahvat (Tablica 13).

Tablica 13. Vrijeme od nastupa simptoma do punkcije, od punkcije do aspiracije, broj pokušaja i ukupno vrijeme trajanja postupka u odnosu na vrstu postupka

	Medijan (interkvartilni raspon)		<i>P</i> *
	MT	IVT + MT	
Vrijeme od nastupa simptoma do punkcije (min)	215 (171-294)	243 (188- 310)	0,29
Vrijeme od punkcije do aspiracije (min)	23 (14 – 30,5)	30 (17,5 – 36)	0,13
Broj pokušaja	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	0,26
Ukupno trajanje postupka (min)	50 (33-67)	45 (29-71)	0,49

\*Mann Whitney U test

Smrtni ishod bilježi se kod 34 (19,4 %) pacijenata, značajnije najmanje kod skupine pacijenata liječenih samo IVT-om ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ).

Najvjerojatniji uzrok smrti je kod 13 (38,2 %) pacijenata edem mozga, kod 10 (29,4 %) pneumonija, kardiorespiratorni arest se bilježi kod 7 (20,6 %) pacijenata, a intrakranijska hemoragija kod 4 (11,8 %) pacijenata. Edem mozga je značajnije češći kod pacijenata liječenih kombinacijom IVT-a i MT-a (Fisherov egzakti test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela pacijenata prema ishodu i najvjerojatnijem uzroku smrti u odnosu na vrstu postupka

	Broj (%) pacijenata				<i>P</i> *
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
Smrtni ishod	7 (10,1)	17 (25,0)	10 (26,3)	34 (19,4)	<b>0,04</b>
Najvjerojatniji uzrok smrti					
Kardiorespiratorni arest	5 (71,4)	2 (11,8)	0	7 (20,6)	<b>0,001<sup>†</sup></b>
Intrakranijska hemoragija	1 (14,3)	3 (17,6)	0	4 (11,8)	
Edem mozga	1 (14,3)	4 (23,5)	8 (80,0)	13 (38,2)	
Pneumonija	0	8 (47,1)	2 (20,0)	10 (29,4)	

\*Hi-kvadrat test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Na kontrolnom CT-u 33 (19,3 %) pacijenata je imalo hemoragiju, bez značajne razlike u odnosu na vrstu liječenja (Tablica 15.)

Tablica 15. Učestalost hemoragije na kontrolnom CT-u

	Broj (%) pacijenata				<i>P</i> *
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
Hemoragija na kontrolnom CT-u	11 (15,9)	11 (16,9)	11 (29,7)	33 (19,3)	0,19

\*Hi-kvadrat test

Od ukupno 33 pacijenta s hemoragijom, 20 (60,6 %) je muškaraca i 13 (39,4 %) žena. Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u i spol (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela pacijenata s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u i spol

	Broj (%) pacijenata s obzirom na znakove hemoragije na kontrolnom CT-u			<i>P</i> *
	Nema	Ima	Ukupno	
Spol				
Muškarci	81 (58,7)	20 (60,6)	101 (59,1)	0,84
Žene	57 (41,3)	13 (39,4)	70 (40,9)	
Ukupno	138 (100,0)	33 (100,0)	171 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

Prema tipu hemoragije, najučestalija je 1c kod 10 (30,3 %) i 2 kod 11 (33,3 %) pacijenata, 5 (15,2 %) pacijenata je s tipom 1b, a po jedan (3 %) pacijent s tipom 1a, 3a, 3b ili 3d (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela pacijenata prema tipu hemoragije prema Heidelberškoj klasifikaciji i vrsti postupka

	Broj (%) pacijenata				P*
	IVT	MT	IVT + MT	Ukupno	
Tip hemoragije					
1a	1 (9,1)	0	0	1 (3,0)	0,13
1b	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)	5 (15,2)	
1c	1 (9,1)	3 (27,3)	6 (54,5)	10 (30,3)	
2	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)	11 (33,3)	
3a	1 (9,1)	0	0	1 (3,0)	
3b	0	0	1 (9,1)	1 (3,0)	
3c	1 (9,1)	0	2 (18,2)	3 (9,1)	
3d	1 (9,1)	0	0	1 (3,0)	
Ukupno	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	33 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika, s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u, u dobi pacijenata, vremenu od simptoma do trombolize, od nastupa simptoma do punkcije, od punkcije do aspiracije, u broju pokušaja i ukupnom trajanju pojedinog postupka (Tablica 18.).

Tablica 18. Dob i vrijeme od simptoma do trombolize, od simptoma do punkcije, od punkcije do aspiracije, u broju pokušaja i u ukupnom trajanju pojedinog postupka u odnosu na hemoragiju na kontrolnom CT-u

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na hemoragiju na kontrolnom CT-u		P*
	Nema	Ima	
Dob	72 (62 – 80)	69 (64 – 78)	0,65
Vrijeme od nastupa simptoma do trombolize (min)	161 (125-200)	143 (105-182)	0,18
Vrijeme od nastupa simptoma do punkcije (min)	233 (175-291)	220 (193-300)	0,88
Vrijeme od punkcije do aspiracije (min)	24 (17-37)	23 (13-31)	0,23
Broj pokušaja	2 (1-3)	2 (1-3)	0,35
Kompletno vrijeme trajanja postupka (min)	49 (33-66)	45 (24-71)	0,32

\*Mann Whitney U test



Nema značajne razlike u primjeni *stent retrievera* s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u (Tablica 19.).

Tablica 19. Primjena *stent retrievera* s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u

	Broj (%) pacijenata s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
<i>Stent retriever</i>	47 (61,8)	15 (68,2)	62 (63,3)	0,59

\*Hi-kvadrat test

Pacijenti s prisutnom hemoragijom na kontrolnom CT-u, njih 9 (40,9 %) imaju uspjeh reperfuzije 3, a 2b njih 6 (27,3 %). Nema značajnih razlika u raspodjeli pacijenata s obzirom na uspjeh reperfuzije (mTICI) u odnosu na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u (Tablica 20.).

Tablica 20. Povezanost uspjeha reperfuzije s prisutnošću hemoragije na kontrolnom CT-u

	Broj (%) pacijenata s obzirom na hemoragiju prisutnu na kontrolnom CT-u			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
Uspjeh reperfuzije (mTICI)				
0	1 (1,3)	0	1 (1,0)	0,20
0/1	13 (16,3)	1 (4,5)	14 (13,7)	
2a	2 (2,5)	2 (9,1)	4 (3,9)	
2b	10 (12,5)	6 (27,3)	16 (15,7)	
2c	12 (15,0)	4 (18,2)	16 (15,7)	
3	42 (52,5)	9 (40,9)	51 (50,0)	
Ukupno	80 (100,0)	22 (100,0)	102 (100,0)	

\*Fisherov egzaktini test

Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata prema komorbiditetima u odnosu na prisutnu CT hemoragiju (Tablica 21).

Tablica 21. Povezanost komorbiditeta s prisutnošću hemoragije na kontrolnom CT-u

	Broj (%) pacijenata s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
Arterijska hipertenzija	113 (81,9)	28 (84,8)	141 (82,5)	0,69
Šećerna bolest	33 (23,9)	9 (27,3)	42 (24,6)	0,69
Raniji moždani udar	25 (18,1)	7 (21,2)	32 (18,7)	0,68
Hiperlipidemija	63 (45,7)	15 (45,5)	78 (45,6)	0,98
Preboljeli infarkt miokarda	13 (9,4)	5 (15,2)	18 (10,5)	0,35
CABG <sup>†</sup>	3 (2,2)	0	3 (1,8)	>0,99
Fibrilacija atrijska	30 (21,7)	9 (27,3)	39 (22,8)	0,50
Fibrilacija atrijska de novo	20 (14,5)	6 (18,2)	26 (15,2)	0,60

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup>CABG - aortokoronarno premoštenje, prema engl. *Coronary artery bypass grafting*

Značajnije više pacijenata s hemoragijom na kontroli je preboljelo COVID ili je s akutnom infekcijom (Fisherov egzakti test, P = 0,04) (Tablica 22.).

Tablica 22. Povezanost infekcije COVID-19 s prisutnošću hemoragije na kontrolnom CT-u

	Broj (%) pacijenata s obzirom na prisutnost hemoragije na kontrolnom CT-u			P*
	Nema	Ima	Ukupno	
<b>COVID-19</b>				
Bez infekcije	110 (79,7)	20 (60,6)	130 (76,0)	<b>0,04</b>
Preboljeli	21 (15,2)	8 (24,2)	29 (17,0)	
Akutna infekcija	7 (5,1)	5 (15,2)	12 (7,0)	
Ukupno	138 (100,0)	33 (100,0)	171 (100,0)	

\*Fisherov egzakti test

## 5. RASPRAVA

Hemoragijske komplikacije su najozbiljnije komplikacije AIMU-a koje mogu biti potaknute reperfuzijskom terapijom. IVT i MT predstavljaju glavne terapijske opcije liječenja AIMU-a te je stoga važno istražiti povezanost hemoragijskih komplikacija AIMU-a s modalitetom liječenja koji je proveden, ali i usporediti demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su liječeni jednom od spomenutih terapijskih opcija ili njihovom kombinacijom, kako bismo imali uvid u strukturu promatranog uzorka pacijenata. Ovo je istraživanje provedeno na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek na 175 pacijenata sa dijagnozom AIMU-a koji su podijeljeni u 3 grupe s obzirom na to jesu li liječeni IVT-om (39,4 %), MT-om (38,9 %) ili kombinacijom IVT-a i MT-a (21,7 %). Iz navedenog vidimo kako je najveći broj pacijenata liječen samo IVT-om ili MT-om čija je zastupljenost podjednaka.

Nije bilo značajne razlike u dobi pacijenata liječenih pojedinom terapijskom opcijom, a raspodjela pacijenata po spolu pokazuje da je nešto više muškaraca u promatranom uzorku pacijenata što se vidi i u pojedinim grupama s obzirom na vrstu liječenja, ali ne pokazuje statističku značajnost. Navedeno je u skladu s očekivanjima budući da spol nije odlučujući faktor pri odabiru liječenja, te prema tome samo odražava veću incidenciju AIMU-a kod muškaraca u odnosu na žene u promatranom uzorku pacijenata.

Od 175 pacijenata koji su liječeni IVT-om i/ili MT-om, za njih 160 su bili dostupni podaci mRS-a prije nastupa simptoma moždanog udara. Premorbidna vrijednost mRS-a je kod najvećeg broja pacijenata u svim skupinama bila 0 ili 1 što je i očekivano s obzirom da je jedan od elemenata indikacije za MT vrijednost mRS-a  $\leq 2$  (25), a prema proširenim indikacijama može se razmotriti i ako je mRS  $\leq 3$  (26). Iako je velika većina pacijenata koji su liječeni IVT-om imala vrijednost mRS-a 0 ili 1, primjena IVT-a kod više vrijednosti mRS-a nije kontraindicirana te su njezinu učinkovitost dokazali Beland i sur. u provedenoj studiji koja je uspoređivala pacijente liječene IVT-om sa premorbidnim disabilitetom mRS  $> 3$  i one bez njega. Studija je pokazala bolji povratak na premorbidnu vrijednost mRS-a nakon liječenja AIMU-a u obje grupe pacijenata, iako je mortalitet bio veći u grupi pacijenata s mRS-om  $> 3$  no bez značajnije incidencije sICH-a (27). Neurološki deficit prema vrijednosti NIHSS ljestvice bio je u ovom istraživanju značajnije niži kod skupine pacijenata liječenih samo IVT-om u odnosu na preostale dvije skupine pacijenata. To se može objasniti činjenicom kako se MT uglavnom provodi kod pacijenata s okluzijom velike intrakranijske arterije i posljedično većim neurološkim deficitom i težinom moždanog udara, dok je velika vrijednost liječenja IVT-om

upravo kod pacijenata s okluzijom manjih intrakranijskih arterija koje možda ni ne bi bile dostupne liječenju MT-om. Sniženje vrijednosti NIHSS-a nakon 24 sata kod sve tri grupe pacijenata ukazuje na efikasnost svake od ovih metoda liječenja, budući da je smanjenje vrijednosti NIHSS-a je dobar pokazatelj povoljnog funkcionalnog ishoda pacijenata s AIMU - om kod kojih je provedeno liječenje (28). Prema istraživanju Gariel i sur. razlika između NIHSS-a pri prijemu i onog nakon 24 sata je bila veća u skupini pacijenata liječenih kombinacijom IVT-a i MT-a u odnosu na grupu pacijenata liječenih samo MT-om (29). Medijan razlike NIHSS-a je i u ovom istraživanju bio nešto veći kod grupe pacijenata koji su liječeni kombinacijskom terapijom, no nije pokazao statističku značajnost.

U ovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti pojedinih komorbiditeta kod određenih skupina pacijenata, osim što je hiperlipidemija bila značajnije manje zastupljena u grupi pacijenata liječenih samo postupkom MT-a, no bez kliničke značajnosti, te se vjerojatno može objasniti relativno malim uzorkom pacijenata.

Vrijeme od nastupa simptoma do aplikacije trombolitičke terapije bilo je statistički značajnije kraće u skupini pacijenata liječenih kombinacijom IVT-a i MT-a od skupine pacijenata liječenih samo IVT-om, što se možda može objasniti bržim dovozom u bolnicu i bržom obradom pacijenata s većim neurološkim deficitom koji su ujedno bili kandidati za kombiniranu terapiju..

U našoj skupini obrađenih pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u lokaciji okluzije kod pacijenata liječenih MT-om i onih liječenih kombinacijom oba načina liječenja, ali iz priloženog vidimo kako je najveći postotak okluzija u obje skupine pacijenata upravo na M1 segmentu srednje cerebralne arterije što je i očekivano s obzirom da je zbog anatomske specifičnosti okluzija M1 segmenta najčešća lokalizacija okluzije u kategoriji okluzije velike intrakranijske arterije, te stoga najčešća indikacija za provedbu MT-a (30). U skupini pacijenata liječenih kombinacijom IVT-a i MT-a, okluzija M2 segmenta srednje moždane arterije je zastupljena u 21,6 % u odnosu na 5,9 % kod skupine liječene samo MT-om. U svojoj meta-analizi su Salahuddin i sur. zaključili kako nema značajne razlike u uspješnosti reperfuzije, te intrakranijskoj hemoragiji između pacijenata s M1 i M2 okluzijom (31). U nekoliko drugih studija također nije nađena značajna razlika u incidenciji intrakranijske hemoragije između različitih lokacija okluzije kod postupka MT-a (32, 33). Tehnika provođenja MT-a nije se značajno razlikovala između grupe pacijenata liječenih samo postupkom MT-a i grupe pacijenata liječene kombinacijom IVT-a i MT-a, štoviše dobiveni rezultati pokazuju ravnomjernu zastupljenost pojedine tehnike provođenja MT-a u promatrane dvije skupine

pacijenata što može ukazivati na to da IVT ne smanjuje potrebu korištenja *stent retrievera* tijekom MT-a.

Uspješnost reperfuzije mjeri se mTICI ljestvicom gdje ostvarena razina protoka 2b - 3 označava uspješno provedeno reperfuzijsko liječenje. U našem istraživanju je u obje grupe pacijenata ostvareno uspješno reperfuzijsko liječenje, bez statistički značajne razlike u uspješnosti između pacijenata liječenih samo MT-om i onih liječenih kombinacijom obje terapijske opcije. Slične rezultate pokazuju i Suzuki i sur., koji u svom istraživanju navode kako nema statistički značajne razlike u uspješnosti reperfuzije (TICI  $\geq$  2b) između grupe pacijenata liječene samo MT-om i grupe liječene kombinacijom IVT-a i MT-a (34). Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu od nastupa simptoma do punkcije, vremenu od punkcije do aspiracije, broju pokušaja te potpunom vremenu postupka između ove dvije grupe pacijenata, što ukazuje da aplikacija IVT ne utječe na brzinu liječenja i provedbe postupka MT-a. Smrtni ishod je u ovom istraživanju bio statistički značajnije češći u skupini pacijenata liječenih kombinacijom IVT-a i MT-a u odnosu na grupe pacijenata liječene samo jednom terapijskom opcijom, no nekoliko provedenih studija nije našlo statistički značajnu razliku u mortalitetu između dviju ispitivanih grupa pacijenata (34, 35, 36). Ako pogledamo koji je najvjerojatniji uzrok koji je doveo do smrtnog ishoda, vidimo da je u skupini pacijenata liječenih kombinacijom dvije terapijske opcije u najvećem broju slučajeva to bio edem mozga. Nekoliko provedenih studija je pokazalo da je edem mozga prisutan i nakon liječenja IVT-om, ali i nakon liječenja MT-om (37, 38, 39). Ako uzmemo u obzir vrijednost NIHSS ljestvice pri prijemu i nakon 24 sata, možemo vidjeti kako je značajno viša vrijednost bila u skupinama pacijenata liječenih MT-om ili kombinacijom MT-a i IVT-a što barem dijelom može pružiti objašnjenje razvoja edema mozga te mortaliteta u skupini pacijenata liječenih kombinacijom terapijskih opcija.

Jedan od ciljeva ovoga rada je bio i istražiti učestalost hemoragijskih komplikacija kod pacijenata s AIMU-om te ih usporediti s obzirom na vrstu liječenja ovisno o tome radi li se o skupini pacijenata koja je primila samo IVT, MT ili kombinaciju ove dvije opcije liječenja. Iz rezultata vidimo kako je od 175 uključenih pacijenata njih 33 (18,8 %) imalo određeni tip intrakranijske hemoragije na kontrolnom CT-u nakon 24 sata od liječenja, što je nešto niže u odnosu na rezultate studije koju su proveli Iancu i sur. na 211 pacijenata koji su primili reperfuzijsku terapiju od kojih je 20,37 % razvilo hemoragijsku transformaciju unutar 24 sata od liječenja (40). Općenito, učestalost hemoragijske transformacije ishemijskog moždanog udara se prema nekim studijama kreće u rasponu od 3,2 do 43,3 % (41) pa možemo zaključiti kako je učestalost dobivena ovim istraživanjem unutar referentnog raspona.

Nešto viši postotak hemoragijskih komplikacija je prisutan u grupi pacijenata koji su liječeni kombinacijom IVT-a i MT-a (29,7 % nasuprot 15,9 % i 16,9 %), no bez statističke značajnosti. Rezultati istraživanja koje su proveli Zheng i sur. su pokazali da kombinacija IVT-a i MT-a u liječenju AIMU-a ne povećava značajno incidenciju od razvoja sICH-a (42), iako u literaturi postoje podatci koji ukazuju na povećanu stopu hemoragijskih komplikacija nakon liječenja kombinacijom IVT-a i MT-a u odnosu na liječenje samo MT-om (43). Postotak intrakranijske hemoragije nakon liječenja AIMU-a IVT-om je u ovom istraživanju 15,9 % što se uklapa u rezultate istraživanja koje su proveli Sun i sur. na temelju 32 studije gdje je raspon incidencije intrakranijske hemoragije iznosio 6,45 - 31,77 % (44).

Prisutnost intracerebralne hemoragije na kontrolnom CT-u se može klasificirati u određene tipove hemoragije. U tu svrhu se u ovom istraživanju koristila Heidelberška klasifikacija jer razlikuje topografsku lokaciju te vrstu hemoragije, a dobiveni rezultati pokazuju kako nema statističke značajnosti u zastupljenosti određene klase intrakranijske hemoragije u jednoj od promatranih skupina. Ipak možemo vidjeti kako su najzastupljenije klase 1c i 2, što odgovara tipu parenhimskog hematoma (PH) koji se opisuje i ECASS klasifikacijom (41). Prema nekim studijama PH1 je povezan sa neurološkim pogoršanjem, ali ne i disabilitetom te smrću, dok je PH2 jače povezan s ranim neurološkim pogoršanjem te disabilitetom i smrtnim ishodom, no prema ECASS-1 studiji poveznica je nađena samo između PH2 i neurološkog pogoršanja s većom stopom smrtnog ishoda (45). Usporedba dobivenih rezultata podjele ICH prema vrsti hemoragije na PH i HI sa klasifikacijama hemoragije iz ovih studija ima svojih nedostataka budući da se u ovom istraživanju koristila različita klasifikacija intrakranijske hemoragije od one u provedenim istraživanjima.

Učestalost hemoragijskih komplikacija uspoređena je i sa demografskim karakteristikama pacijenata te je prema rezultatima vidljivo kako nema statistički značajne povezanosti prisutne hemoragije na kontrolnom CT-u sa spolom i dobi pacijenata. Prijašnja provedena istraživanja potkrjepljuju ove rezultate, iako su većinom provedena uspoređujući sICH s demografskim karakteristikama pacijenata (46).

U ovom istraživanju, vrijeme od nastupa simptoma do trombolize ili punkcije, vrijeme od punkcije do aspiracije, broj pokušaja do postignute mehaničke rekanalizacije te kompletno vrijeme trajanja postupka nisu imali statistički značajnu ulogu za nastanak hemoragije. Uspoređujući odnos postupka MT-a pomoću stent retrievera i intrakranijske hemoragije na kontrolnom CT-u, nije uočena statistička značajnost između primjene *stent retrievera* i

intrakranijske hemoragije što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Enomoto i sur. (47). Također nema statistički značajne razlike u uspješnosti rekanalizacije koja je klasificirana mTICI ljestvicom i razvoja hemoragijskih komplikacija. Iako se i TICI 2b smatra uspjehom provedene terapije, prema nekim studijama postoje značajne razlike između postignutog TICI 2b i TICI 3 razreda i hemoragijskih komplikacija. Dargazanli i sur. su u svom istraživanju naveli manju učestalost ICH kod pacijenata s TICI 3 nego kod onih s TICI 2b (23 % nasuprot 45 %). No, pacijenti s TICI 2b su također imali i dulje vrijeme od nastupa simptoma do reperfuzije u usporedbi s onima sa postignutim TICI 3 (48). Kako bi se mogle usporediti razlike u značajnosti postignutog TICI 3 nasuprot TICI 2b i razvoja hemoragijskih komplikacija između provedenih studija i ovog rada, bilo bi potrebno podijeliti pacijente s TICI 3 i TICI 2b u subgrupe s obzirom na vrstu hemoragije i druge faktore koji mogu utjecati na razvoj hemoragijskih komplikacija kao što su vrijeme od nastupa simptoma do punkcije.

U literaturi se komorbiditeti koji predstavljaju rizični čimbenik za razvoj hemoragijskih komplikacija reperfuzijskog liječenja AIMU-a međusobno razlikuju između provedenih studija, ovisno o samim karakteristikama studije te specifičnim ključnim i isključnim kriterijima. U ovom radu nije nađena statistički značajna povezanost između bilo kojeg komorbiditeta i razvoja hemoragijskih komplikacija u vidu intrakranijske hemoragije, no nađena je statistički značajna povezanost COVID-19 infekcije kod pacijenata s prisutnom hemoragijom na kontrolnom CT-u, bilo da je riječ o preboljeloj ili akutnoj infekciji. Moguće objašnjenje leži u činjenici kako COVID-19 dovodi do hiperkoagulabilnog stanja te disrupcije endotela što stvara predispoziciju za formiranje tromba, ali i za degradaciju vaskularnog integriteta što može biti potencijalni mehanizam odgovoran za razvoj hemoragijskih komplikacija. Osim toga, tijekom COVID-19 infekcije dolazi do pojačanog inflamatornog odgovora koji također ima ulogu u patogenezi hemoragijskih komplikacija reperfuzijske terapije AIMU-a. Ukoliko se razvije teži oblik plućne bolesti može doći do ishemije inducirane hipoksijom koja je važan patogenetski čimbenik u razvoju hemoragijskih komplikacija AIMU-a (49). No, potrebna su daljnja istraživanja koja bi ispitala povezanost različitih opcija reperfuzijske terapije i razvoja hemoragijskih komplikacija u skupini pacijenata sa akutnom infekcijom COVID-19 ili anamnestičkim podatkom o preboljeloj infekciji.

Važnost ovog istraživanja proizlazi iz usporedbe nekoliko potencijalnih rizičnih čimbenika u razvoju hemoragijskih komplikacija ishemijskog moždanog udara te međusobnoj usporedbi tri grupe pacijenata podijeljenih s obzirom na terapijske opcije. Pacijenti iz navedene tri grupe su imali ravnomjernu raspodjelu pacijenata po dobi, spolu i premorbidnom mRS-u te većini

komorbiditeta, a značajnije razlike su bile prisutne u vrijednosti NIHSS ljestvice i smrtnom ishodu koji su bili niži u skupini pacijenata liječenih samo IVT-om te učestalosti hemoragijskih komplikacija kojih je bilo više u skupini pacijenata liječenih kombinacijom dviju terapijskih opcija, iako nije pokazalo statističku značajnost. Kod pacijenata s razvijenim hemoragijskim komplikacijama, COVID-19 infekcija pokazala se kao statistički značajan čimbenik u njezinoj patogenezi. Mana ovog istraživanja je što nisu obrađeni podaci o objektivnoj veličini ishemijske lezije i sustavu kolaterala te njihova poveznica s razvojem i tipom hemoragijskih komplikacija, ali i njihova usporedba s funkcionalnim ishodom provedenih terapijskih opcija i njihove kombinacije. Potrebna su daljnja istraživanja koja će ispitati odnos između učestalosti hemoragijskih komplikacija i različitih subgrupa pacijenata podijeljenih s obzirom na poznate i potencijalne rizične čimbenike uključene u patogenezu hemoragijskih komplikacija.



## 6. ZAKLJUČAK

Provedbom ovog istraživanja došlo se do slijedećih zaključaka:

1. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara je u većini slučajeva provedeno primjenom samo intravenske trombolize ili samo mehaničke trombektomije
2. Učestalost i tip hemoragijskih komplikacija nisu značajno povezani s jednim od modaliteta liječenja
3. Učestalost hemoragijskih komplikacija je značajnija kod pacijenata s anamnestičkim podatkom o preboljeloj ili prisutnoj akutnoj COVID-19 infekciji

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Prema dostupnoj literaturi reperfuzijska terapija ima svoju ulogu u nastanku hemoragijskih komplikacija ishemijskog moždanog udara. Cilj rada je bio ispitati učestalost i tip hemoragijskih komplikacija kod pacijenata liječenih intravenskom trombolizom i/ili mehaničkom trombektomijom

**NACRT STUDIJE:** Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima u kojoj se kod pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom liječenim intravenskom trombolizom i/ili mehaničkom trombektomijom gledala učestalost i tip hemoragijskih komplikacija.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je uključivalo 175 pacijenata koji su podijeljeni u tri skupine ovisno jesu li liječeni intravenskom trombolizom, mehaničkom trombektomijom ili njihovom kombinacijom.

**REZULTATI:** Nema značajne razlike u učestalosti hemoragijskih komplikacija u različitim skupinama pacijenata. Smrtni ishod je značajnije manje prisutan kod skupine s intravenskom trombolizom ( $p = 0,04$ ), a edem mozga je značajnije češći kod pacijenata liječenih kombinacijom intravenske trombolize i mehaničke trombektomije ( $p = 0,001$ ). Značajnije više pacijenata s hemoragijskom komplikacijom je preboljelo ili je imalo akutnu infekciju COVID-19.

**ZAKLJUČAK:** Učestalost i tip hemoragijskih komplikacija se ne razlikuju značajno kod različitih skupina pacijenata prema modalitetu liječenja. COVID-19 infekcija predstavlja rizični čimbenik za razvoj hemoragijskih komplikacija nakon provedene reperfuzijske terapije.

**KLJUČNE RIJEČI:** *akutni ishemijski moždani udar; hemoragijske komplikacije; intravenska tromboliza; mehanička trombektomija*

## 8. SUMMARY

### **Hemorrhagic complications in ischemic cerebral stroke patients treated with intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy**

**OBJECTIVES:** According to the available literature, reperfusion therapy plays a role in the development of hemorrhagic complications of ischemic stroke. The aim of the work was to examine the frequency and type of hemorrhagic complications in patients treated with intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy.

**STUDY DESIGN:** This research was structured as a cross-sectional study with historical data in which the frequency and type of hemorrhagic complications were observed in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** This research included 175 patients who were divided into three groups depending on whether they were treated with intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy or both.

**REZULTATI:** There was no significant difference in the frequency of hemorrhagic complications in different groups of patients. The fatal outcome was significantly less present in the group with intravenous thrombolysis ( $p = 0.04$ ), and brain edema was significantly more common in patients treated with a combination of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy ( $p = 0.001$ ). Significantly more patients with a hemorrhagic complication recovered or had an acute infection with COVID-19.

**CONCLUSION:** The frequency and type of hemorrhagic complications do not differ significantly in different groups of patients according to treatment modality. COVID-19 infection is a risk factor for the development of hemorrhagic complications after reperfusion therapy.

**KEY WORDS:** *acute ischemic stroke; hemorrhagic complications; intravenous thrombolysis; mechanical thrombectomy*

## 9. LITERATURA

1. Brinar V. Neurologija za medicinare, 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Zhang X, Yu Y, Jiang L, Chen T, Sang Y, Wang Y, et al. The risk factors of early hemorrhage after emergency intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jun 22];10(5):5706713–5705713. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/70523/html>.
3. Simonsen SA, West AS, Heiberg AV, Wolfram F, Jennum PJ, Iversen HK. Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2022 Mar 19 [cited 2023 May 13];12(3):496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8949213>.
4. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke. *Radiologic clinics of North America* [Internet]. 2019 Nov 1;57(6):1093–108. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040961/>. Datum pristupa 20. 06. 2023.
5. Bezak B, Kovačić S, Bralić M, Bonifačić D, Knežević S, Tkalčić L, et al. Mehanička trombektomija – nova metoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina Fluminensis*. 2021 Dec 1;57(4):328–40.
6. van Poppel LM, Majoie CBLM, Marquering HA, Emmer BJ. Associations between early ischemic signs on non-contrast CT and time since acute ischemic stroke onset: A scoping review. *European Journal of Radiology*. 2022 Oct;155:110455.
7. Chu Y, Ma G, Xu XQ, Lu SS, Cao YZ, Shi HB, et al. Total and regional ASPECT score for non-contrast CT, CT angiography, and CT perfusion: inter-rater agreement and its association with the final infarction in acute ischemic stroke patients. *Acta Radiologica* (Stockholm, Sweden: 1987) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Jun 14];63(8):1093–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219495>.
8. Akarsu FG, Eryildiz ES, Aykaç Ö, Kocabaş ZU, Özdemir AÖ. ASPECTS as a clinical outcome marker for MCA infarction treated with thrombolytic therapy: Non-contrast CT versus CTA source images. *Neurology Asia* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2023 Jun 14];27(2):247–53. Available from: <https://www.neurology-asia.org/system/index.php/neuro/article/view/748>.

9. Imaging in Stroke Diagnosis and Treatment: An Update [Internet]. *appliedradiology.com*. Dostupno na stranici: <https://appliedradiology.com/articles/imaging-in-stroke-diagnosis-and-treatment-an-update>. Datum pristupa 19. 06. 2023.
10. Glavić J. Endovaskularno liječenje akutnog moždanog udara [Internet]. [cited 2023 Jun 14]. Available from: <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A1882/datastream/PDF/view>.
11. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *European Neurology*. 2022 Aug 2;1–18.
12. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GMD, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021 Feb 19;6(1):239698732198986.
13. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan;372(1):11–20.
14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
15. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society* [Internet]. 2015 Apr 1;10(3):439–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777831>.
17. Molina CA, Chamorro A, Rovira À, de Miquel A, Serena J, Roman LS, et al. REVASCAT: A Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR® Device vs. Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel

Occlusion Presenting within Eight-Hours of Symptom Onset. *International Journal of Stroke*. 2013 Nov 10;10(4):619–26.

18. Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, Bhatt DL, Bavry AA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec;66(22):2498–505.

19. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2020 Oct 4];neurintsurg-2018-014569. Available from: <https://jn.is.bmj.com/content/neurintsurg/early/2019/02/28/neurintsurg-2018-014569.full.pdf>.

20. Seo WK, Nam HS, Chung JW, Kim YD, Kim KH, Bang OY, et al. TAB-TICI Score: Successful Recanalization Score After Endovascular Thrombectomy in Acute Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2021 Oct 14;12.

21. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, Yaghi S, Hemendinger M, Dibiasio EL, et al. Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2488–93.

22. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2981–6.

23. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, et al. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Frontiers in Neurology*. 2021 May 14;12.

24. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2021 Feb 9;11.

25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.

26. Sporns PB, Fiehler J, Ospel J, Safouris A, Hanning U, Fischer U, et al. Expanding indications for endovascular thrombectomy-how to leave no patient behind. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021 Jan;14:175628642199890.

27. Beland B, Bala F, Ganesh A. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Premorbid Disability: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2022 Jun 10.
28. Mistry EA, Yeatts S, de Havenon A, Mehta T, Arora N, De Los Rios La Rosa F, et al. Predicting 90-Day Outcome After Thrombectomy: Baseline-Adjusted 24-Hour NIHSS Is More Powerful Than NIHSS Score Change. *Stroke*. 2021 Aug;52(8):2547–53.
29. Gariel F, Lapergue B, Bourcier R, Berge J, Barreau X, Mazighi M, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With or Without Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2383–90.
30. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1205–12.
31. Salahuddin H, Espinosa A, Buehler M, Khuder SA, Abdur Rahman Khan, Tietjen GE, et al. Mechanical Thrombectomy for Middle Cerebral Artery Division Occlusions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Interventional Neurology*. 2017 Aug 17;6(3-4):242–53.
32. Louise M, Goldhoorn RJB, Lingsma HF, Robert, Zwam van, Maarten Uyttenboogaart, et al. Importance of Occlusion Site for Thrombectomy Technique in Stroke. 2021 Jan 1;52(1):80–90.
33. Anadani M, Alawieh A, Chalhoub R, Jabbour P, Starke RM, Arthur A, et al. Mechanical Thrombectomy for Distal Occlusions: Efficacy, Functional and Safety Outcomes: Insight from the STAR Collaboration. *World Neurosurgery* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jun 19];151:e871–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875021006793?via%3Dihub>.
34. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2021 Jul 29];325(3):244–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464334>.
35. Tong X, Wang Y, Fiehler J, Bauer CT, Jia B, Zhang X, et al. Thrombectomy Versus Combined Thrombolysis and Thrombectomy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2021 May;52(5):1589–600.

36. Elfil M, Ghaith HS, Elsayed H, Aladawi M, Elmashad A, Patel N, et al. Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy versus mechanical thrombectomy alone for acute ischemic stroke: A systematic review and updated meta-analysis of clinical trials. *Interventional Neuroradiology*. 2022 Nov 28;159101992211402.
37. Huang X, Yang Q, Shi X, Xu X, Ge L, Ding X, et al. Predictors of malignant brain edema after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2019 Feb 23;11(10):994–8.
38. Strbian D, Meretoja A, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T. Cerebral Edema in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *International Journal of Stroke*. 2012 Mar 9;8(7):529–34.
39. Asuzu D, Nyström K, Sreekrishnan A, Schindler J, Wira C, Greer D, et al. TURN Score Predicts 24-Hour Cerebral Edema After IV Thrombolysis. *Neurocritical Care*. 2015 Sep 4;24(3):381–8.
40. Iancu A, Buleu F, Chita DS, Tutelca A, Tudor R, Brad S. Early Hemorrhagic Transformation after Reperfusion Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke: Analysis of Risk Factors and Predictors. *Brain Sciences* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Jun 19];13(5):840. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/5/840>.
41. Sun J, Lam C, Christie L, Blair C, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2023 Jun 19];14:1079205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986457>.
42. Zheng M, Li L, Chen L, Li B, Feng C. Mechanical thrombectomy combined with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analyses. 2023 May 26 [cited 2023 Jul 5];13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10220222>.
43. Hassan AE, Kotta H, Garza L, Preston L, Tekle W, Sarraj A, et al. Pre-thrombectomy intravenous thrombolytics are associated with increased hospital bills without improved outcomes compared with mechanical thrombectomy alone. *Journal of NeuroInterventional Surgery* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 24];11(12):1187–90. Available from: <https://jn.is.bmj.com/content/11/12/1187.citation-tools>.



44. Sun J, Lam C, Christie L, Blair C, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2023 Jun 19];14:1079205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986457>.
45. Neuberger U, Möhlenbruch MA, Herweh C, Ulfert C, Bendszus M, Pfaff J. Classification of Bleeding Events. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1983–5.
46. Boysen G. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): (rt-PA-Thrombolysis in acute stroke) study design and progress report. *European Journal of Neurology*. 1995 Jan;1(3):213–9.
47. Enomoto M, Shigeta K, Ota T, Amano T, Ueda M, Matsumaru Y, et al. Predictors of intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke after endovascular thrombectomy. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jun 19];26(4):368–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475194>.
48. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TICI 3 versus Modified TICI 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Nov 3;38(1):90–6.
49. Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger BA, Nimjee SM. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2020 Dec 9;13(3):202–6.

## 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Lucija Čolaković

Medicinski fakultet Osijek

Mjesto i datum rođenja:

Zagreb, 06. 10. 1998.

Adresa:

Trpinjska cesta 163, 32 000 Vukovar

Mob. Tel: 091/ 5192048

Email: [lucija.colakovic@gmail.com](mailto:lucija.colakovic@gmail.com)

Obrazovanje:

Osnovna škola Dragutina Tadijanovića, Vukovar (2005. - 2013.)

Gimnazija Vukovar, smjer opća gimnazija (2013. - 2017.)

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek,  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (2017. - 2023.)