

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Babić

**UTJECAJ INTRAVENSKE TROMBOLIZE I MEHANIČKE
TROMBEKTOMIJE NA PROMJENE KONCENTRACIJE
INTERLEUKINA-18 I RAZGRADNIH PRODUKATA
ENDOTELNOG GLIKOKALIKSA U BOLESNIKA S
AKUTNIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM**

Doktorski rad

Rijeka, 2026.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Babić

**UTJECAJ INTRAVENSKE TROMBOLIZE I MEHANIČKE
TROMBEKTOMIJE NA PROMJENE KONCENTRACIJE
INTERLEUKINA-18 I RAZGRADNIH PRODUKATA
ENDOTELNOG GLIKOKALIKSA U BOLESNIKA S
AKUTNIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM**

Doktorski rad

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vladimira Vuletić

Komentor: prof. dr. sc. Vlatka Sotošek

Rijeka, 2026.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Anja Babić

**THE EFFECT OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND
MECHANICAL THROMBECTOMY ON INTERLEUKIN-18
LEVELS AND ENDOTHELIAL GLYCOCALYX
DEGRADATION PRODUCTS
IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**

DOCTORAL THESIS

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vladimira Vuletić

Comentor: prof. dr. sc. Vlatka Sotošek

Rijeka, 2026.

Mentor rada: izv. prof. dr. dc. Vladimira Vuletić

Komentor rada: prof. dr. sc. Vlatka Sotošek

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____, pred
povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Rad je izrađen na Katedri za neurologiju te Zavodu za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Klinici za neurologiju i Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Istraživanje je provedeno u sklopu projekta „Utjecaj intravenske trombolize i mehaničke trombektomije na promjene koncentracije interleukina-18 i razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom“ financiranog od strane Zaklade Sveučilišta u Rijeci (uniri-iskusni-biomed-23-267), a pod voditeljstvom izv. prof. dr. sc. Vladimire Vuletić.

ZAHVALE

Hvala mentorici izv.prof.dr.sc.Vladimiri Vuletić na pomoći i potpori u provedbi istraživanja i izradi doktorskog rada.

Od srca zahvaljujem mojoj komentorici prof.dr.sc. Vlatki Sotošek na stručnom vodstvu i podršci tijekom izrade doktorskog rada. Njezino znanje i iskustvo bili su mi neprocjenjiva pomoć na ovom putu.

Posebnu zahvalnost upućujem svim bolesnicima koji su nesebično i dragovoljno pristali sudjelovati u ovoj studiji, jer bez njihovog sudjelovanja ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

Iskreno se zahvaljujem izv.prof.dr.sc. Lari Batičić i doc.dr.sc. Boženi Ćurko-Cofek, koje su značajno doprinijele u realizaciji ovoga rada.

Veliku zahvalnost upućujem svim specijalizantima, medicinskim sestrama i tehničarima Klinike za neurologiju te djelatnicima laboratorija, koji su nesebično pomagali u prikupljanju uzoraka, u svako doba dana i noći te svojim trudom i predanošću omogućili provedbu ovog istraživanja.

Posebnu zahvalnost dugujem mojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci kroz sve godine mog školovanja i profesionalnog razvoja. Bez njihove vjere u mene ovaj put ne bi bio moguć.

Na kraju, najveće hvala Tebi koji si strpljivo podnosio sve stresove, nedostatak vremena i brojne trenutke posvećene radu na ovom doktoratu. Hvala ti na razumijevanju, podršci i što si uvijek uz mene.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: U akutnom liječenju ishemijskog moždanog udara primjenjuju se intravenska tromboliza i mehanička trombektomija, u skladu sa smjernicama Europske organizacije za moždani udar. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinak rekanalizacijskih metoda liječenja na endotelnu disfunkciju i upalni odgovor.

Ispitanici i metode: U prospektivno opservacijsko istraživanje uključeno je 60 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, podijeljenih u tri skupine ovisno o modalitetu liječenja. Skupinu 1 činili su bolesnici liječeni intravenskom trombolizom, Skupinu 2 bolesnici liječeni intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom, a Skupinu 3 bolesnici liječeni mehaničkom trombektomijom. U kontrolnu skupinu uključeno je 20 zdravih dobrovoljnih darivatelja krvi. Svakom bolesniku bilježili su se klinički i demografski podatci te su uzimani uzorci periferne krvi neposredno prije primjene rekanalizacijske terapije (T1) te 24 (T2) i 48 (T3) sati nakon terapije. U serumu su se enzimatskom imunokemijskom metodom (ELISA) mjerile koncentracije IL-18, razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa (sindekan-1, heparan sulfat i hijaluronska kiselina) te faktora inducirano α hipoksijom-1 α (HIF-1 α).

Rezultati: Koncentracija IL-18 značajno je porasla u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 1 i 2 prethodno primjeni terapije i 48 sati nakon provedene terapije. 24 sata nakon primjene terapije koncentracija IL-18 značajno je porasla u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 2. Koncentracija sindekana-1 značajno je porasla u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 1 i 2 prethodno primjeni terapije i 48 sati nakon provedene terapije. Također se prati značajan porast koncentracije u Skupini 2 u odnosu na Skupinu 1 24 sata i 48 sati nakon provedene terapije. Koncentracija heparan sulfata značajno je porasla u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 1 u svim vremenskim točkama. Koncentracija hijaluronske kiseline značajno je porasla u svim skupinama prethodno primjeni terapije u odnosu na kontrolu skupinu, a u Skupinama 1 i 2 ostala je povišena i 24 i 48 sati nakon primjene terapije. Koncentracija HIF-1 α značajno je porasla u Skupini 2 u odnosu na Skupinu 3 u svim vremenskim točkama.

Zaključak: Ovo istraživanje upućuje na izraženiji upalni odgovor tijekom liječenja mehaničkom trombektomijom, dok intravenska tromboliza smanjuje sustavnu upalu. Trombolitička terapija, samostalno ili prije mehaničke trombektomije, može imati zaštitni učinak na endotelni glikokaliks.

Ključne riječi: Glikokaliks; Interleukin-18; Ishemijski moždani udar; Trombektomija; Trombolitička terapija

SUMMARY

Objectives: Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy are used in the acute treatment of ischemic stroke in accordance with the guidelines of the European Stroke Organisation. The aim of this study was to investigate the effects of recanalization therapies on endothelial dysfunction and inflammatory response.

Patients and methods: This prospective observational study included 60 patients with acute ischemic stroke, divided into three groups according to treatment modality. Group 1 consisted of patients treated with intravenous thrombolysis, Group 2 of patients treated with both intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, and Group 3 of patients treated with mechanical thrombectomy alone. The control group included 20 healthy blood donors. Clinical and demographic data were collected for all patients, and peripheral blood samples were obtained immediately before recanalization therapy (T1), 24 hours (T2) and 48 hours (T3) after treatment. Serum concentrations of IL-18, degradation products of the endothelial glycocalyx (syndecan-1, heparan sulphate and hyaluronic acid), and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: IL-18 levels were significantly higher in Group 3 compared with Groups 1 and 2 before treatment and 48 hours after treatment. 24 hours after treatment IL-18 levels were higher in Group 3 compared with Group 2. Syndecan-1 levels were also significantly higher in Group 3 compared with Groups 1 and 2 before treatment and 48 hours after treatment, while a significant increase was observed in Group 2 compared with Group 1 at 24 and 48 hours after treatment. Heparan sulphate levels were significantly higher in Group 3 compared with Group 1 at all time points. Hyaluronic acid levels were significantly elevated in all groups before treatment compared with the control group, and remained elevated in Groups 1 and 2 at 24 and 48 hours after treatment. HIF-1 α levels were significantly higher in Group 2 compared with Group 3 at all time points.

Conclusion: These findings suggest a more pronounced inflammatory response during treatment with mechanical thrombectomy, whereas intravenous thrombolysis appears to reduce systemic inflammation. Thrombolytic therapy, either alone or prior to mechanical thrombectomy, may have a protective effect on the endothelial glycocalyx.

Key words: Glycocalix; Interleukin-18; Ischemic Stroke; Thrombectomy; Thrombolytic Therapy

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Akutni ishemijski moždani udar.....	1
1.1.1. Epidemiologija bolesnika s moždanim udarom.....	2
1.1.2. Klasifikacija bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.....	3
1.1.2.1. Ateroskleroza velikih krvnih žila kao uzrok ishemijskog moždanog udara.....	3
1.1.2.2. Kardiomebolija kao uzrok ishemijskog moždanog udara.....	3
1.1.2.3. Okluzija malih krvnih žila (lakunarni infarkti) kao uzrok ishemijskog moždanog udara.....	4
1.1.2.4. Ishemijski moždani udar kao posljedica drugih uzroka.....	4
1.1.2.5. Ishemijski moždani udar nepoznatog uzroka.....	4
1.1.3. Čimbenici rizika.....	5
1.1.4. NIHSS i mRS bodovne ljestvice.....	7
1.2. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara.....	10
1.2.1. Glutamatna ekscitotoksičnost.....	11
1.2.2. Oksidativni stres.....	11
1.2.3. Neuroinflamacija.....	12
1.2.4. Disfunkcija krvno-moždane barijere.....	13
1.2.5. Apoptoza.....	13
1.3. Dijagnostika i liječenje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.....	14
1.3.1. Prehospitalno zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.....	14
1.3.2. Neurološka procjena bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.....	15
1.3.3. Neuroradiološki protokol.....	16
1.3.4. Intravenska tromboliza.....	17
1.3.5. Mehanička trombektomija.....	18
1.3.6. Skrb za bolesnika nakon reperfuzijske terapije.....	21
1.3.7. Rehabilitacija bolesnika nakon ishemijskog moždanog udara.....	22
1.4. Interleukin-18 i akutni ishemijski moždani udar.....	24
1.5. Endotelna disfunkcija kod ishemijskog moždanog udara.....	25

1.6.	HIF1- α i akutni ishemijski moždani udar.....	28
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	30
3.	ISPITANICI I METODE.....	31
3.1.	Ispitanici.....	31
3.2.	Etičnost istraživanja i informirani pristanak.....	31
3.3.	Materijali.....	32
3.3.1.	Imunoenzimski kitovi.....	32
3.4.	Uzorkovanje krvi.....	32
3.5.	Metode.....	33
3.5.1.	Rekanalizacijska terapija.....	33
3.6.	Demografski i klinički podatci.....	33
3.7.	Evaluacija ishoda liječenja.....	34
3.8.	Određivanje koncentracije interleukina-18, sindekana-1, heparan sulfata, hijaluronske kiseline i HIF-1 α u serumu.....	34
3.9.	Statistička obrada podataka.....	34
4.	REZULTATI.....	36
4.1.	Demografski i klinički podatci bolesnika.....	36
4.2.	Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju IL-18 u serumu.....	37
4.3.	Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju sindekana-1 u serumu.....	39
4.4.	Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju heparan sulfata u serumu.....	40
4.5.	Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju hijaluronske kiseline u serumu.....	41
4.6.	Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju HIF-1 α	42
4.7.	Korelacija između koncentracije IL-18, razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa i HIF-1 α	43
4.8.	Korelacija između koncentracije IL-18, razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa, HIF-1 α te NIHSS i mRS vrijednosti.....	44
5.	RASPRAVA.....	50
6.	ZAKLJUČCI.....	60
7.	LITERATURA.....	62
	Popis pokrata.....	74
	Prilozi.....	76

Životopis.....78

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Akutni ishemijski moždani udar

Moždani udar jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i dugotrajnog invaliditeta u svijetu [1]. Unatoč značajnom napretku u dijagnostici i liječenju, moždani udar i dalje ima velik društveni i ekonomski utjecaj zbog dugotrajne skrbi za bolesnika i smanjene radne sposobnosti. Prema patofiziološkom mehanizmu, moždani udari dijele se na ishemijske i hemoragijske. Hemoragijski moždani udari obuhvaćaju intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje. Ishemijski moždani udari čine najveći udio svih moždanih udara, približno 87 %, dok hemoragijski oblici čine preostalih 13 % [2].

Ishemijski moždani udar definiran je kao naglo nastali neurološki deficit uzrokovan oštećenjem mozga, mrežnice ili kralježnične moždine vaskularne etiologije. Najčešće nastaje kao posljedica tromboze ili embolije krvnih žila [3]. Klinička slika ovisi o zahvaćenom vaskularnom području i opsegu ishemijskog oštećenja, a može uključivati poremećaje svijesti, motorike, osjeta, govora, vida i koordinacije. Okluzija arterije rezultira razvojem ishemijske jezgre, okružene područjem penumbre. Penumbra je područje smanjene perfuzije koje još nije doseglo stupanj nepovratnog ishemijskog oštećenja [4]. Posljedična redukcija ili prekid moždanog protoka dovodi do hipoksije i energetske iscrpljenosti moždanog tkiva, što pokreće kaskadu patofizioloških događaja koji rezultiraju nekrozom neurona i sekundarnim oštećenjem okolnog tkiva [5]. Dinamika prijelaza penumbre u ishemijsku jezgru ovisi o brojnim čimbenicima, uključujući kolateralnu cirkulaciju, metaboličke zahtjeve tkiva i brzinu uspostave reperfuzije. Upravo očuvanje penumbre predstavlja temelj suvremenog terapijskog pristupa. Liječenje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom temelji se na pravodobnoj rekanalizaciji okludirane arterije primjenom intravenske trombolize i mehaničke trombektomije [6].

Iako pravovremena rekanalizacija značajno poboljšava klinički ishod, reperfuzija može biti praćena dodatnim ishemijsko-reperfuzijskim oštećenjem. Ovaj proces uključuje nagli porast oksidacijskog stresa, pojačanu upalnu aktivaciju i dodatno oštećenje endotela, što može ograničiti terapijski učinak [7]. Upalni odgovor i endotelna disfunkcija u akutnom ishemijskom moždanom udaru u središtu su interesa suvremenih istraživanja, a njihovo razumijevanje otvara mogućnost razvoja ciljanih terapijskih strategija.

1.1.1. Epidemiologija bolesnika s moždanim udarom

Učestalost pojave moždanog udara kao i smrtnost razlikuju se među zemljama, regijama i etničkim skupinama, pri čemu je manja učestalost u državama s višim socioekonomskim statusom, vjerojatno zbog učinkovitije prevencije, boljih mogućnosti akutnog liječenja i ranijeg uključivanja u rehabilitaciju. Procjenjuje se da godišnje gotovo 12 milijuna ljudi diljem svijeta doživi moždani udar, a skoro 7 milijuna bolesnika umre od posljedica moždanog udara. Oko 5 % smrtnih ishoda kao posljedica moždanog udara javlja se u bolesnika u dobi od 15 do 49 godina, a 33 % kod osoba mlađih od 70 godina [8]. Oko 70 milijuna ljudi u svijetu živi s posljedicama moždanog udara [9]. Svake minute u svijetu 30 ljudi doživi prvi moždani udar, a procjenjuje se da će tijekom života jedna od četiri osobe biti pogođena ovom ozbiljnom bolesti [8]. Procjenjuje se da u Hrvatskoj godišnje više od 15 000 osoba dobije moždani udar, a računa se da ih oko 80.000 živi s njegovim posljedicama. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj ishemijski moždani udar u 2024. godini bio treći uzrok smrtnosti. Tijekom te godine od posljedica moždanog udara preminulo je 3 656 osoba, što čini 7.2 % svih umrlih. Među njima je bilo 1 601 muškarac (6.4 % od ukupnog broja umrlih muškaraca) i 2 055 žena (7.9 % od ukupnog broja umrlih žena) [10]. Učestalost moždanog udara raste s dobi, no više od 60 % bolesnika javlja se kod osoba mlađih od 70 godina, dok je 16 % oboljelih mlađe od 50 godina [11].

Moždani udar i dalje predstavlja jedan od glavnih uzroka smrtnosti i invaliditeta u Europi. Jedan od važnih uzroka je povećanje broja starijih osoba u Europi, a predviđa se da će do 2050. godine taj broj porasti za 35 % u odnosu na 2017. godinu [8]. Istovremeno, postoje jasni dokazi da je moždani udar u velikoj mjeri moguće spriječiti, učinkovito liječiti i kontrolirati, što otvara mogućnost znatnog smanjenja njegove učestalosti i dugoročnih posljedica [12, 13]. Europski savez za moždani udar (engl. Stroke Alliance for Europe) Europska organizacija za moždani udar (engl. European Stroke Organisation) su pripremili Europski Akcijski plan za moždani udar 2018-2030 [14]. Plan predstavlja sveobuhvatan skup smjernica, preporuka i mjera usmjerenih na unapređenje prevencije i skrbi za bolesnike, a s ciljem suzbijanja epidemije moždanog udara koja, uslijed starenja stanovništva, prijete Europi. Plan ističe potrebu za preventivnim mjerama, pravodobnim i adekvatnim liječenjem te kvalitetnom rehabilitacijom bolesnika. Također naglašava važnost poboljšanja kvalitete života oboljelih i njihovih obitelji kroz osiguranje odgovarajuće podrške nakon moždanog udara. Primjena preporučenih strategija i usluga i Europskog akcijskog plana za moždani udar trebala bi značajno doprinijeti smanjenju učestalosti i posljedica moždanog udara u Europi.

1.1.2. Klasifikacija bolesnika s ishemijskim moždanim udarom

Ishemijski moždani udar najčešće se klasificira prema TOAST klasifikaciji (engl. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), razvijenoj na temelju kliničkog istraživanja liječenja bolesnika s moždanim udarom [15]. Navedena klasifikacija dijeli ishemijske moždane udare u pet osnovnih etioloških kategorija: ateroskleroza velikih krvnih žila (embolija/tromboza), kardioembolija, okluzija malih krvnih žila (lakunarni infarkti), moždani udar kao posljedica drugih uzroka i moždani udar nepoznatog uzroka. Ova klasifikacija razvijena je s ciljem kategorizacije uzroka akutnog ishemijskog moždanog udara koji izravno utječe na izbor liječenja.

1.1.2.1. Ateroskleroza velikih krvnih žila kao uzrok ishemijskog moždanog udara

Kod bolesnika kod koji je moždani udar posljedica ateroskleroze velikih krvnih žila postoje kliničke i neuroradiološke nalaze koji upućuju na stenozu (> 50 %) ili okluziju velike krvne žile ili njezinog ogranka, a za koju se pretpostavlja da je posljedica ateroskleroze. Klinički nalazi uključuju znakove kortikalnog oštećenja mozga, poput afazije, zanemarivanja ili motoričkog deficita, kao i disfunkciju moždanog debla ili malog mozga. Anamnestički podatci o tranzitornim ishemijskim atakama u istom vaskularnom području dodatno podupiru dijagnozu. Kortikalne ili cerebelarne ishemijske lezije te infarkti moždanog debla ili subkortikalnih struktura promjera većeg od 1,5 cm na kompjuteriziranoj tomografiji (CT, engl. Computed Tomography) ili magnetnoj rezonanciji (MR, engl. Magnetic Resonance) smatraju se mogućim posljedicama aterosklerotske bolesti velikih krvnih žila. Za potvrdu dijagnoze potrebni su potporni nalazi ultrazvuka ili angiografije ekstrakranijskih i intrakranijskih krvnih žila koji pokazuju stenozu veću od 50 % ekstrakranijske ili intrakranijske arterije koja opskrbljuje zahvaćeno područje. Dijagnostička obrada mora isključiti potencijalne izvore kardioembolije [16].

1.1.2.2. Kardioembolija kao uzrok ishemijskog moždanog udara

Kardioembolija, kao etiološka kategorija ishemijskog moždanog udara, obuhvaća bolesnike s okluzijama arterija uzrokovanim embolusima srčanog podrijetla. Za postavljanje moguće ili vjerojatne dijagnoze kardioembolijskog moždanog udara mora se identificirati barem jedan srčani izvor embolije. Klinički i neuroradiološki nalazi slični su onima opisanim kod

ateroskleroze velikih krvnih žila. Dokazi o prethodnim prolaznim ishemijskim atakama ili moždanom udaru u više različitih vaskularnih područja, podupiru kliničku dijagnozu kardioembolijskog moždanog udara. Potencijalni aterosklerotski izvori tromboze ili embolije velikih krvnih žila moraju se isključiti [17].

1.1.2.3. Okluzija malih krvnih žila (lakunarni infarkti) kao uzrok ishemijskog moždanog udara

Ishemijski moždani udar, koji nastaje kao posljedica okluzije malih krvnih žila očituje se tipičnim lakunarnim sindromima, pri čemu bolesnik nema znakove kortikalne disfunkcije mozga. Anamneza šećerne bolesti ili arterijske hipertenzije dodatno podupire kliničku dijagnozu. Neuroradiološka obrada treba pokazati uredan nalaz na CT-u ili MR-u mozga ili prisutnost odgovarajuće lezije u moždanom deblu ili subkortikalnim strukturama mozga promjera manjeg od 1,5 cm. Potencijalni kardioembolijski izvori moraju biti isključeni, a procjena velikih ekstrakranijskih arterija ne smije pokazivati stenozu veću od 50 % u arteriji koja opskrbljuje zahvaćeno područje [18].

1.1.2.4. Ishemijski moždani udar kao posljedica drugih uzroka

Kategorija ishemijskih moždanih udara koji nastaju kao posljedica drugih uzroka obuhvaća bolesnike s rijetkim uzrocima moždanog udara, poput bolesti krvnih žila koje nisu posljedica ateroskleroze primjerice disekcija arterije, fibromuskularna displazija, Moyamoya bolest zatim hiperkoagulabilna stanja ili hematološki poremećaji, ijetrogeni uzroci (endovaskularni zahvati, kardijalne operacije, trombendarrektomija unutarnje karotidne arterije). Bolesnici u ovoj skupini trebaju imati kliničke i CT ili MR nalaze koji potvrđuju akutni ishemijski moždani udar, neovisno o njegovoj veličini ili lokalizaciji. Dijagnostičke pretrage, poput laboratorijskih testova ili angiografije, trebaju otkriti jedan od ranije navedenih uzroka moždanog udara. Potencijalni kardioembolijski izvori i ateroskleroza velikih krvnih žila moraju biti isključeni drugim dijagnostičkim postupcima [19].

1.1.2.5. Ishemijski moždani udar nepoznatog uzroka

Ishemijski moždani udar nepoznatog uzroka obuhvaća one bolesnike kod kojih se uzrok ishemijskog moždanog udara ne može s pouzdanošću utvrditi. U tu se skupinu, prema definiciji,

ubrajaju bolesnici s dva ili više moguća uzroka, bolesnici kod kojih dijagnostička obrada nije pokazala jasan uzrok te bolesnici s nepotpuno provedenom dijagnostičkom obradom [20].

1.1.3. Čimbenici rizika

Čimbenike rizika za ishemijskog moždani udar dijele se na promjenjive i nepromjenjive. Dob, spol, rasna/etnička pripadnost i genetički čimbenici čine nepromjenjive čimbenike rizika. Promjenjivi čimbenici rizika imaju ključnu ulogu u prevenciji moždanog udara, budući da intervencije usmjerene na njihovu kontrolu mogu značajno smanjiti vjerojatnost njegova nastanka. Pravodobno prepoznavanje i korekcija rizičnih čimbenika od presudne su važnosti za učinkovitu prevenciju. Uloga tradicionalnih rizičnih čimbenika, uključujući arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, hiperlipidemiju i pušenje, u razvoju moždanog udara dobro je dokumentirana, dok istraživanje novih čimbenika rizika ostaje važno područje suvremenih znanstvenih istraživanja. Svjetska zdravstvena organizacija naglašava važnost djelovanja na promjenjive čimbenike rizika, poput hipertenzije, šećerne bolesti, pušenja i sjedilačkog načina života, kako bi se smanjio rizik od moždanog udara [21].

Učestalost ishemijskog moždanog udara značajno se povećava s porastom životne dobi, pri čemu se stopa pojavnosti udvostručuje u svakom desetljeću nakon 55. godine. U mlađoj životnoj dobi žene imaju jednako visok ili čak viši rizik od moždanog udara u usporedbi s muškarcima, dok je u starijoj dobi relativni rizik nešto viši kod muškaraca. Povećani rizik od moždanog udara kod žena u mlađoj dobi vjerojatno je povezan s trudnoćom i razdobljem nakon poroda, kao i s drugim hormonskim čimbenicima, uključujući primjenu hormonske kontracepcije [22]. Ukupno gledano, moždani udar se češće javlja kod žena nego kod muškaraca, ponajprije zbog duljeg životnog vijeka žena u odnosu na muškarce.

Postoje jasno izražene rasne i etničke razlike u riziku od ishemijskog moždanog udara [23]. U usporedbi s osobama bijele rase, osobe crne rase imaju približno dvostruko veći rizik od prvog ishemijskog moždanog udara te višu smrtnost povezanu s ovom bolešću, dok u pojedinim kohortama i Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci pokazuju povećan rizik [24,25]. Na navedene razlike dodatno utječu društveni i okolišni čimbenici, uključujući socijalne determinante zdravlja, jezične prepreke i mjesto rođenja. Razlike u smrtnosti među rasnim skupinama prvenstveno odražavaju razlike u incidenciji, što ističe potrebu za ciljanim preventivskim strategijama usmjerenima na manjinske populacije. Zanimljivo je da se snažna povezanost između crne rase i moždanog udara uočena kod prvog događaja ne potvrđuje kod

ponovljenog moždanog udara, što se vjerojatno može objasniti učinkovitijim zbrinjavanjem čimbenika rizika nakon početnog događaja [26].

Genetska predispozicija također predstavlja nepromjenjivi čimbenik rizika, pri čemu pozitivna obiteljska anamneza povećava vjerojatnost nastanka moždanog udara, a njezin se učinak razlikuje ovisno o dobi, spolu i rasi.

Arterijska hipertenzija predstavlja najznačajniji promjenjivi čimbenik rizika za ishemijski moždani udar, uz jasnu, kontinuiranu i proporcionalnu povezanost između razine krvnog tlaka i rizika od nastanka moždanog udara. U populaciji osoba starijih od 65 godina više od dvije trećine boluje od hipertenzije [27]. Unatoč poboljšanoj svijesti i dostupnosti terapijskih mogućnosti, hipertenzija je i dalje nedovoljno kontrolirana u općoj populaciji. Osim farmakološke terapije, važnu ulogu imaju i nefarmakološke mjere, uključujući promjene prehrambenih navika i povećanje tjelesne aktivnosti, koje dodatno doprinose smanjenju ukupnog kardiovaskularnog rizika. Kontrola arterijske hipertenzije, bilo medikamentoznim ili životnim intervencijama, ostaje jedna od najučinkovitijih strategija u prevenciji moždanog udara.

Šećerna bolest samostalan je čimbenik rizika za ishemijski moždani udar, s približno dvostruko povećanim rizikom u oboljelih, a moždani udar odgovoran je za oko petinu smrtnosti u toj populaciji [28]. Integrirani pristup koji uključuje promjene životnog stila i farmakološko liječenje smanjuje rizik od moždanog udara kod osoba sa šećernom bolesti.

Fibrilacija atriya odavno je prepoznata kao jedan od ključnih čimbenika rizika za ishemijski moždani udar, pri čemu se u značajnom broju bolesnika dijagnosticira tek nakon moždanog udara, unatoč prethodnom dugotrajnom praćenju srčanog ritma [29]. Osim fibrilacije atriya, i druge paroksizmalne supraventrikularne aritmije povezane su s povećanim rizikom od moždanog udara.

Povezanost dislipidemije i rizika od ishemijskog moždanog udara složena je i ovisi o pojedinim lipidnim frakcijama: povišene razine ukupnog kolesterola povezane su s većim rizikom od ishemijskog moždanog udara, dok povišene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL, engl. High density lipoprotein) imaju zaštitni učinak [30].

Tjelesna neaktivnost povezana je s povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara i smrtnosti povezane s ovom bolešću. Redovita tjelesna aktivnost smanjuje rizik, vjerojatno posredovanjem povoljnog učinka na krvni tlak, metabolizam glukoze i tjelesnu masu [31]. Prehrambene navike imaju važan utjecaj na rizik od ishemijskog moždanog udara, ali i na razvoj drugih rizičnih stanja, uključujući hipertenziju, šećernu bolest i dislipidemiju. Pretilost dodatno povećava rizik od moždanog udara, prvenstveno putem povezanosti s metaboličkim i

hemodinamskim poremećajima [32]. Pušenje ostaje jedan od najznačajnijih promjenjivih čimbenika rizika za moždani udar, uz gotovo dvostruko povećanje rizika i jasnu ovisnost o dozi, izraženu brojem paketi-godina. Prestanak pušenja dovodi do brzog smanjenja rizika, koji se u potpunosti normalizira unutar dvije do četiri godine nakon prestanka [33].

1.1.4. NIHSS i mRS bodovne ljestvice

NIHSS ljestvica (engl. National Institutes of Health Stroke Scale) najčešće je korištena ljestvica za procjenu neurološkog deficita kod bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom [34]. NIHSS bodovna ljestvica prikazana je u Tablici 1. Iako je izvorno razvijena za potrebe istraživačkih studija, njezina primjena nadilazi istraživački okvir te se koristi u svakodnevnom radu te čini sastavni dio smjernica za rano zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. NIHSS ljestvica važan je prognostički alat u moždanom udaru. Važna je za planiranje liječenja bolesnika te praćenje ishoda [35]. NIHSS ljestvica je standardizirani upitnik te se sastoji od nekoliko kategorija, koje uključuju: stanje svijesti, procjena vremenske orijentacije, izvršavanje jednostavnih naloga, pokrete očiju, vidno polje, facioparezu, ataksiju udova, motoričku funkciju ruku i nogu (desno i lijevo), osjet, govor, dizartriju te zanemarivanje (neglekt). Ukupan raspon bodova na NIHSS ljestvici je 0–42. Prema ukupnom broju bodova određuje se stupanj težine moždanog udara: < 5 označava blagi moždani udar, 5–15 umjereni moždani udar, 16–20 označava umjereni do teški moždani udar, a 21–42 označava teški moždani udar [36]. NIHSS ljestvica koristi se za moždane udare prednje i stražnje cirkulacije. Postoje ograničenja kod ishemijskih moždanih udara stražnje cirkulacije zbog mogućeg podcjenjivanja težine moždanog udara obzirom da ljestvica ne sadrži simptome poput nistagmusa ili lezije kranijalnih živaca, što dovodi do nižih nižih vrijednosti ukupnog zbroja bodova kod početne procjene bolesnika, iako ishodi mogu biti lošiji [37].

Tablica 1. NIHSS bodovna ljestvica

Stanje svijesti	Bodovi	Motorika desne noge	Bodovi
Pri svijesti	0	Uredno	0
Somnolentan	1	Tone prije isteka 5 sekundi	1
Soporozan	2	Suprotstavlja se gravitaciji	2
Komatozan	3	Nema suprotstavljanja gravitaciji, noga pada	3
Odgovor na pitanja-koji je mjesec u godini, bolesnikove godine		Nema pokreta	4
Na oba pitanja daje točan odgovor	0	Motorika lijeve noge	
Na jedno pitanje daje točan odgovor	1	Uredno	0
Niti na jedno pitanje ne odgovara točno	2	Tone prije isteka 5 sekundi	1
Od bolesnika zatražiti da otvori i zatvori oči, stisnuti i otpustiti neparetičnu šaku		Suprotstavlja se gravitaciji	2
Oba naloga pravilno izvršava	0	Suprotstavlja se gravitaciji	3
Jedan nalog pravilno izvršava	1	Nema pokreta	4
Niti jedan nalog ne izvršava pravilno	2	Ataksija ekstremiteta	
Pokreti očiju		Uredno izvodi testove koordinacije	0
Uredni	0	Prisutna na jednom ekstremitetu	1
Parcijalna pareza pogleda	1	Prisutna na dva ekstremiteta	2
Forsirana devijacija pogleda ili potpuna pareza pogleda	2	Osjet	
Vidno polje		Uredan	0
Uredno	0	Blagi do umjeren gubitak osjeta	1
Parcijalna hemianopsija	1	Težak ili potpun gubitak osjeta	2
Kompletna hemianopsija	2	Govor	
Sljepoća	3	Uredan	0
Asimetrija lica		Blaga do umjerena disfazija	1
Uredno, bez asimetrije lica	0	Teška disfazija	2
Blaga pareza	1	Afazija	3
Parcijalna paraliza	2	Dizartrija	
Potpuna paraliza jedne ili obje strane	3	Bez dizartrije	0
Motorika desne ruke		Otežano izgovara neke riječi	1
Uredno	0	Anartrija	2
Pronacija	1	Spoznaja	
Postoji otpor gravitaciji, ne može održavati ruku pod 45(90)°	2	Bez abnormalnosti	0
Ruka pada, bez suprotstavljanja gravitaciji	3	Neprepoznavanje jednog senzornog modaliteta	1

Nema pokreta	4	Teško prepoznavanje ili neprepoznavanje više od jednog senzornog modaliteta	2
Motorika lijeve ruke		Ukupno bodova (0-42):	
Uredno			
Pronacija	1		
Postoji otpor gravitaciji, ne može održavati ruku pod 45(90)°	2		
Ruka pada, bez suprotstavljanja gravitaciji	3		
Nema pokreta	4		

Modificirana Rankinova skala (mRS) najčešće je korištena ljestvica za mjerenje ishoda liječenja u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom [38]. Ima važnu ulogu u istraživanjima ishemijskog moždanog udara, kao i u kliničkoj skrbi bolesnika. Osim što predstavlja standardni alat za procjenu funkcionalnog ishoda nakon moždanog udara, modificirana Rankinova ljestvica ima važnu ulogu i u procesu donošenja odluka o primjeni mehaničke trombektomije, odnosno omogućuje objektivnu procjenu stupnja prethodne funkcionalne neovisnosti bolesnika. Bolesnici s nižim vrijednostima mRS-a (0 i 1), koji prije moždanog udara nisu imali značajna funkcionalna ograničenja, smatraju se pogodnijim kandidatima za mehaničku trombektomiju, jer imaju veću vjerojatnost povoljnog funkcionalnog oporavka. mRS bodovna ljestvica prikazana je u Tablici 2. Procjena prethodnog funkcionalnog statusa omogućuje individualizirani terapijski pristup, pri čemu se u obzir uzimaju ne samo neuroradiološki i klinički pokazatelji, već i bolesnikova kvaliteta života prije nastupa moždanog udara. Na taj se način mRS integrira u cjeloviti algoritam odlučivanja, čime se optimizira izbor terapijske strategije i povećava vjerojatnost postizanja funkcionalno povoljnog ishoda. mRS mjeri stupanj onesposobljenja bolesnika kod svakodnevnih aktivnosti skalom od 0 do 6. Pri tome 0 ima bolesnik koji nema nikakvih simptoma; 1 ima bolesnik koji nema značajnije onesposobljenje i može obavljati aktivnosti svakodnevnog života; 2 je blaga onesposobljenost, bolesnik ne može obavljati sve prijašnje aktivnosti, ali je u mogućnosti baviti se svojim poslom; 3 je srednja onesposobljenost koja zahtijeva pomoć, ali je bolesnik u mogućnosti hodati bez pomoći; 4 je srednja teška onesposobljenost, bolesnik ne može hodati bez pomoći, te ne može samostalno provoditi osobnu higijenu; 5 je teška onesposobljenost, bolesnik je vezan uz krevet, inkontinentan i zahtijeva stalnu njegu i pažnju; 6 – bolesnik je umro [39].

Tablica 2. mRS bodovna ljestvica

mRS	Status bolesnika
0	Bez simptoma
1	Bez značajne onesposobljenosti. Bolesnik je sposoban izvoditi aktivnosti unatoč blagim simptomima.
2	Blaga onesposobljenost. Sposoban obavljati osnovne dnevne zadatke i potrebe bez tuđe pomoći, ali nije sposoban izvršavati svakodnevne aktivnosti kao ranije.
3	Umjerena onesposobljenost. Potrebna pomoć za izvršavanje pojedinih aktivnosti, ali je u mogućnosti hodati bez tuđe pomoći.
4	Umjereno teška onesposobljenost. Nemogućnost obavljanja osnovnih dnevnih potreba bez tuđe pomoći. Nemogućnost samostalnog hoda.
5	Teška onesposobljenost. Potrebna mu je pomoć i svakodnevna njega. Ne ustaje samostalno iz kreveta.
6	Smrt

1.2. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara

Ishemijski moždani udar nastaje naglo uslijed začepjenja arterija koje opskrbljuju mozak. Zahvaćeno područje mozga često se označava kao zona infarkta, u kojoj se nalaze nepovratno oštećene stanice uz pad cerebralnog protoka ispod 10 mL/100 g/min [40]. Zonu infarkta okružuje penumbra, odnosno područje ugroženog moždanog tkiva u kojem je perfuzija značajno smanjena, uz cerebralni protok krvi u rasponu od 10 do 18 mL/100 g/min [41]. Iako je strukturni integritet neurona u toj zoni očuvan, njihova je funkcija privremeno suprimirana te se spasiti pravovremenom reperfuzijom. Prema dostupnim podacima, u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom zbog okluzije velike krvne žile prosječno dolazi do gubitka oko 1.9 milijuna neurona u svakoj minuti, pri čemu se brzina neuronalnog propadanja može kretati u rasponu od približno 1.1 do 3.2 milijuna neurona u minuti [42].

Aktivacija ishemijske kaskade u inače aerobnom moždanom tkivu postupno dovodi do nepovratnog oštećenja i smrti neurona. U razvoj ishemijske kaskade uključeni su brojni patofiziološki mehanizmi, među kojima se ističu ekscitotoksičnost s porastom intracelularnih koncentracija kalcija i natrija, poremećaj funkcije stanične membrane, oksidativni stres, nastanak edema te upalni odgovor.

1.2.1. Glutamatna eksцитotoksičnost

Značajan dio oštećenja neurona nastalog tijekom ishemije posljedica je prekomjernog nakupljanja ekscitacijskih aminokiselina, što uzrokuje patološki porast intracelularne razine kalcija [43]. Iako je taj mehanizam dio endogenog odgovora stanice na ishemijski stres s ciljem zaštite tkiva, paradoksalno dovodi do aktivacije brojnih signalnih kaskada koje završavaju staničnom smrću. Glutamat predstavlja glavni ekscitacijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Ubrzo nakon oštećenja neurona dolazi do naglog porasta izvanstanične koncentracije glutamata na mjestu lezije i u okolnom tkivu, što dovodi do razvoja glutamatne ekscitotoksičnosti [44]. Do povišenih koncentracija glutamata može doći kao posljedica mehaničkog oštećenja tkiva, apoptoze i nekroze stanica, lipidne peroksidacije te drugih patoloških procesa [45]. Glutamat ostvaruje svoje učinke vezivanjem za različite receptore na staničnoj membrani. Aktivacijom ovih receptora dolazi do pojačanog ulaska kalcija i natrija u stanicu, pri čemu povećani intracelularni kalcij potiče signalne puteve povezane s apoptozom i nekrozom. Neuroni i oligodendrociti posebno su osjetljivi na glutamatnu ekscitotoksičnost jer na svojim membranama izražavaju širok spektar glutamatnih receptora. Posljedično, glutamatna ekscitotoksičnost dovodi do poremećaja aktivnosti staničnih enzima, razgradnje proteina, razvoja oksidacijskog stresa uslijed pojačane proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta (ROS, reactive oxygen species), mitohondrijske disfunkcije, demijelinizacije aksona te narušene funkcije natrij-kalijeve adenozin trifosfata (ATP)-azne pumpe u membranama aksona [46]. Poremećaja funkcije energetske ovisnih membranskih pumpi zbog smanjene sinteze ATP-a iz glukoze omogućuje nekontrolirani ulazak različitih iona u stanicu. Povišena unutarstanična koncentracija kalcijevih iona dovodi do energetske deficita te aktivacije enzima odgovornih za razgradnju citoskeletnih i membranskih proteina, što u konačnici rezultira staničnom smrću. Istodobno, porast koncentracije natrijevih iona uz pad razine kalijevih iona, kao posljedica poremećene aktivnosti natrij-kalijeve ATP-azne pumpe, uzrokuje izraženu depolarizaciju aksonalne membrane. Narušena ionska homeostaza dodatno pridonosi mitohondrijskoj disfunkciji i pojačanom stvaranju reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) [47].

1.2.2. Oksidacijski stres

Mitohondriji, kao glavni izvor stanične energije, imaju presudnu ulogu u očuvanju energetske ravnoteže stanice, što ih čini ključnim čimbenicima u patogenezi ishemijske neuronske smrti. Narušavanje funkcije mitohondrija i gubitak njihova membranskog

potencijala pokreću niz patoloških procesa koji nakon ishemije završavaju smrću neurona. Mitohondrijska depolarizacija dovodi do pojačanog stvaranja ROS-a te smanjene proizvodnje ATP [48]. Akutni ishemijski moždani udar dovodi do poremećaja regulacije kalcija u mozgu, što rezultira njegovim povećanim otpuštanjem i aktivacijom signalnih mehanizama koji potiču nastanak ROS i oksidacijskog stresa. Slobodni radikali dodatno se stvaraju djelovanjem aktivirane mikroglije te prodorom perifernih leukocita u oštećeno tkivo. Ovi oksidacijski procesi uzrokuju daljnje oštećenje moždanog parenhima te se smatraju jednim od ključnih čimbenika u pokretanju apoptoze nakon ishemijskog moždanog udara. Među slobodnim radikalima koji sudjeluju u moždanom oštećenju ističu se superoksidni anion, hidroksilni radikal i dušikov oksid (NO, engl. nitrous oxide) [49].

1.2.3. Neuroinflamacija

Stanice koje odumiru u području ishemijske jezgre i penumbre oslobađaju signalne molekule koje imaju središnju ulogu u razvoju postishemijskog upalnog odgovora. Upalni odgovor ima središnju ulogu u nastanku neuronskog oštećenja uzrokovanog ishemijom i reperfuzijom. Po pojavi hipoksije i proizvodnji ROS dolazi do aktivacije sustava komplementa, trombocita i endotelnih stanica, čime se pokreće koagulacijska kaskada. Fibrin i P-selektin pojavljuju se na površini trombocita i endotela te uzrokuju oslobađanje brojnih proupalnih posrednika, uključujući adhezijske molekule, kemokine, matriksne metaloproteinaze i prostaglandine [50]. Istodobno se smanjuje sinteza NO, važnog čimbenika vazodilatacije, što pogoduje dodatnom ishemijskom oštećenju. Imunološke stanice izlučuju brojne proupalne citokine, osobito interleukina (IL)-1 β , IL-6, IL-17, IL-18 i TNF- α (engl. Tumor necrosis factor), čime se započinje lokalni imunološki odgovor [51, 52]. Sinergijsko djelovanje oksidacijskog stresa i upalne kaskade dovodi do povećane propusnosti krvno-moždane barijere. U tom procesu dolazi do oslobađanja proteolitičkih enzima, smanjenja izražaja proteina koji održavaju spojeve između endotelnih stanica te prolaska proteina i stanica iz krvnih žila u moždano tkivo. Osim toga, ishemijsko-reperfuzijski proces aktivira mastocite i makrofage, koji izlučuju histamin, proteaze i proupalne citokine, čime dodatno narušavaju integritet krvno-moždane barijere [53].

1.2.4. Disfunkcija krvno-moždane barijere

Krvno-moždana barijera predstavlja visoko selektivnu polupropusnu granicu između krvotoka i središnjeg živčanog sustava, koja osigurava specifično mikrokruženje potrebno za pravilno funkcioniranje mozga i očuvanje homeostaze. U sklopu neurovaskularne jedinice, endotelne stanice moždanih žila međusobno djeluju s astrocitima, pericitima, mikroglijom, živčanim završecima i perivaskularnim makrofagima [54]. Prekomjerno stvaranje ROS ima značajnu ulogu u oštećenju stanica i integriteta krvno-moždane barijere, jer izravno oštećuje endotel te potiče nastanak vazogenog edema [55]. Narušavanje krvno-moždane barijere smatra se jednim od ključnih obilježja akutnog ishemijskog moždanog udara, pri čemu dolazi do sekundarnog poremećaja ionske ravnoteže i funkcije moždanih transportnih sustava. Oštećenje krvno-moždane barijere posljedica je više mehanizama, uključujući promjene u strukturi proteina čvrstih spojeva endotelne stanice, promijenjenu izražaja transportera te upalom posredovano oštećenje. Kombinacija strukturnog narušavanja čvrstih spojeva i disfunkcije transportnih mehanizama krvno-moždane barijere dovodi do povećane paracelularne propusnosti, što rezultira nakupljanjem tekućine u tkivu i dodatnim pogoršanjem oštećenja mozga [56].

1.2.5. Apoptoza

Nakon nastupa ishemijskog moždanog udara, u ishemijskoj jezgri brzo dolazi do nekroze stanica. Suprotno tome, u okolnom području lezije, odnosno penumbri, neuronska smrt odvija se postupnije putem apoptoze, potaknute oksidacijskim stresom, ekscitotoksičnim mehanizmima i upalom, tijekom razdoblja koje može trajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Zbog sporijeg tijeka staničnog propadanja u penumbri, terapijski pristupi prvenstveno su usmjereni na očuvanje i produljenje preživljenja stanica u tom području [57]. Apoptotska stanična smrt neurona predstavlja složen biološki proces koji se odvija putem unutarnjih i/ili vanjskih signalnih puteva, a obilježen je postupnim smanjenjem volumena stanice, zbijanjem citoplazme te fragmentacijom jezgre uz nastanak apoptotskih fragmenata [58]. U okviru unutarnjeg (intrinzičnog) mehanizma, smanjena opskrba kisikom i energetske supstrate dovodi do poremećaja mitohondrijske proizvodnje ATP-a. Zbog nemogućnosti održavanja oksidativne fosforilacije, stanica se oslanja na anaerobne metaboličke procese, koji ne osiguravaju dovoljnu količinu energije za očuvanje vitalnih funkcija. Dolazi do povećanog stvaranja ROS-a u mitohondrijima s posljedičnim oštećenjem membrana te nastanak

strukturnih oštećenja DNK. Vanjski (ekstrinzični) put aktivira se djelovanjem upalnih signalnih molekula koje se oslobađaju iz glijalnih stanica, uključujući astrocite, mikrogliju i oligodendrocite, kao odgovor na ishemijsko oštećenje. Ovi signali obuhvaćaju različite proupalne citokine, kemokine i njihove receptore, među kojima se ističu TNF- α/β , interleukin-1 β i Fas ligand [59]. Vežanjem navedenih liganada za receptore na membrani neurona aktivira se signalni put posredovan kaspazom-8, koji potom inducira aktivaciju efektorskih molekula poput kaspaze-3 [60]. Time se dodatno pojačava mitohondrijski ovisna apoptoza, što u konačnici dovodi do programirane smrti neurona.

1.3. Dijagnostika i liječenje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom

1.3.1. Prehospitalno zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom

Prehospitalna faza zbrinjavanja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom predstavlja jedan od najvažnijih segmenata u cjelokupnom sustavu skrbi jer izravno utječe na vrijeme do postavljanja dijagnoze i potencijalne primjene reperfuzijske terapije te na ishod liječenja. Budući da je moždani udar hitno medicinsko stanje u kojem je vrijeme presudan čimbenik, svaka odgoda rezultira gubitkom značajnog broja neurona i smanjenjem penumbre. Ključni element prehospitalne skrbi jest rano prepoznavanje simptoma moždanog udara od strane obitelji, odnosno svjedoka događaja. Edukacija opće populacije o tipičnim znakovima moždanog udara, poput iznenadne slabosti jedne strane tijela, poremećaja govora, asimetrije lica ili naglog gubitka vida, značajno pridonosi ranijem traženju medicinske pomoći. Javne kampanje temeljene na jednostavnim akronimima, npr. FAST (engl. Face, arm, speech, time), pokazale su se učinkovitima u smanjenju vremena do poziva hitne medicinske službe [61].

FAST akronim predstavlja jedan od najjednostavnijih alata za rano prepoznavanje simptoma moždanog udara. Njegova primarna svrha je omogućiti brzo uočavanje ključnih kliničkih znakova moždanog udara, kako u općoj populaciji tako i među djelatnicima hitne medicinske službe. FAST test je uobičajen i u Hrvatskoj gdje je u upotrebi još i akronim GROM (hrv. govor, ruka, oduzetost, minute). FAST/GROM pomaže u prepoznavanju tri najčešća simptoma moždanog udara: otežan govor, slabost jedne ruke, oduzetost ili asimetrija jedne strane lica). Ovaj test ima i određena ograničenja [62]. Iako je vrlo osjetljiv za prepoznavanje tipičnih hemisferalnih moždanih udara, njihova sposobnost detekcije infarkta stražnje moždane cirkulacije i izoliranih neuroloških simptoma poput poremećaja vida, vrtoglavice ili ataksije je

ograničena. Unatoč ranije navedenom, FAST test ostaje temeljni alat u ranom prepoznavanju simptoma moždanog udara, osobito u izvanbolničkim uvjetima te u edukaciji opće populacije.

Zdravstveni djelatnici u prehospitalnom okruženju imaju ključnu ulogu u brznoj procjeni bolesnika. Istodobno se provodi osnovna stabilizacija vitalnih funkcija, uključujući osiguravanje dišnog puta, oksigenaciju, kontrolu glikemije i krvnog tlaka, uz izbjegavanje nepotrebnih intervencija koje bi mogle odgoditi transport u bolnicu. Komunikacija između prehospitalnih timova i bolničkih službi također ima važnu ulogu. Pravodobna najava dolaska bolesnika neurologu omogućuje brže zbrinjavanje bolesnika, odnosno skraćivanje vremena od ulaska u bolnicu do započinjanja liječenja. Ovakav koordinirani pristup značajno skraćuje vrijeme od dolaska u bolnicu do primjene reperfuzijske terapije [63,64].

Učinkovito prehospitalno zbrinjavanje predstavlja temelj suvremenog liječenja moždanog udara. Sustavna edukacija populacije, standardizirani protokoli za hitne službe, pravilna trijaža i snažna suradnja timova hitne medicinske pomoći s bolničkim liječnicima ključni su čimbenici za pravovremeno zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i poboljšanje dugoročnih ishoda liječenja.

1.3.2. Neurološka procjena bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom

Bolesnike koji se nalaze u hitnom bolničkom prijemu sa sumnjom na akutni moždani udar potrebno je bez odgode podvrgnuti hitnoj kliničkoj procjeni i dijagnostičkoj obradi, a s ciljem potvrde dijagnoze i što ranije primjene reperfuzijske terapije.

Početno zbrinjavanje započinje procjenom vitalnih funkcija, uključujući osiguravanje dišnog puta, procjenu disanja i hemodinamske stabilnosti. Potrebno je procijeniti kardiovaskularne parametre, uključujući srčanu frekvenciju i ritam, arterijski tlak, tjelesnu temperaturu i saturaciju kisikom, kao i razinu glukoze u krvi. Laboratorijska dijagnostika uključuje krvnu sliku i biokemijske parametre, kao i koagulogram. Slijedi neurološki pregled, a zatim procjena težine neurološkog deficita upotrebom standardizirane skale, odnosno NIHSS bodovnu ljestvicu. Također, kod svakog bolesnika potrebno je i procijeniti stupanj prethodne onesposobljenosti koristeći mRS bodovnu ljestvicu. Tijekom početne neurološke obrade bolesnika nužno je tijekom uzimanja anamneze posebnu pozornost obratiti na vrijeme nastupa simptoma. Važno je znati da li bolesnik uzima antikoagulacijsku terapiju te vrijeme posljednje primjene lijeka. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti prethodni funkcionalni status pomoću modificirane Rankinove ljestvice. Također je potrebno razmotriti i mogućnosti diferencijalno dijagnostičkih stanja koja mogu oponašati moždani udar te potom definirati hitnu

neuroradiološku obradu i mogućnosti liječenja. Inicijalna neurološka procjena bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom mora uključivati sustavnu i sveobuhvatnu procjenu svih kliničkih i anamnestičkih čimbenika relevantnih za donošenje odluke o reperfuzijskoj terapiji. Pri tome je nužno identificirati potencijalne indikacije te istodobno isključiti apsolutne i relativne kontraindikacije za primjenu intravenske trombolize i mehaničke trombektomije, kako bi se osigurao siguran i učinkovit terapijski pristup, a uvažavajući smjernice Europske organizacije za moždani udar (ESO, engl. European stroke organisation) [65,66].

Laboratorijske pretrage ne smiju usporiti provedbu neuroradiološke dijagnostike niti odgoditi donošenje odluke o započinjanju trombolitičkog ili endovaskularnog liječenja.

Pravodobna i koordinirana inicijalna procjena omogućuje optimalno korištenje dostupnih terapijskih mogućnosti i značajno utječe na ishod liječenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom [68].

1.3.3. Neuroradiološki protokol

Neuroradiološka obrada predstavlja temelj dijagnostičkog i terapijskog odlučivanja u daljnjem liječenju bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Cilj neuroradiološkog protokola jest isključiti intrakranijsko krvarenje, potvrditi ishemijsko oštećenje, procijeniti opseg nepovratnog oštećenja moždanog tkiva te identificirati potencijalnu okluziju velike krvne žile i održivost ishemijske penumbre. Neuroradiološki protokol mora biti organiziran na način da ne uzrokuje kašnjenja u liječenju. Optimalna organizacija uključuje paralelno kliničko i neuroradiološko zbrinjavanje bolesnika, uz stalnu komunikaciju između neurologa, radiologa i intervencijskog tima. Vrijeme od dolaska bolesnika u hitni trakt pa do primjene reperfuzijske terapije, predstavljaju ključne pokazatelje kvalitete skrbi [69, 70]. Standardizirani neuroradiološki protokol omogućuje brzu, sigurnu i učinkovitu selekciju bolesnika za reperfuzijsku terapiju.

Prva slikovna metoda u akutnoj fazi jest nativni CT mozga. Njegova osnovna uloga jest isključivanje intracerebralnog krvarenja i drugih strukturnih lezija koje mogu oponašati ishemijski moždani udar. Istodobno se procjenjuju i rani znakovi ishemije. Nakon nativnog CT-a, standardni dio protokola predstavlja CT angiografiju glave i vrata, kojom se procjenjuje prohodnost intrakranijskih i ekstrakranijskih krvnih žila. Omogućuje detekciju okluzije velike krvne žile, procjenu kolateralne cirkulacije te planiranje mehaničke trombektomije kod bolesnika kod kojih se potvrdi okluzija velike krvne žile. CT perfuzija koristi se za procjenu

odnosa između ishemijske jezgre i penumbre. Perfuzijska dijagnostika osobito je važna kod bolesnika s nepoznatim vremenom nastupa simptoma ili kod kasnijeg dolaska u bolnicu [71].

Bolesnici kod kojih nije moguće pouzdano utvrditi vrijeme nastupa simptoma, osobito oni kod kojih se neurološki deficit razvije tijekom noći (tzv. engl. wake-up stroke), donedavno su bili isključeni iz aktivnog reperfuzijskog liječenja. Razvojem suvremenih neuroradioloških metoda omogućena je znatno preciznija procjena moždanog tkiva s očuvanim potencijalom za oporavak. CT angiografija omogućuje procjenu prohodnosti krvnih žila i kvalitete kolateralne opskrbe, dok CT perfuzija pruža uvid u odnos između nepovratno oštećenog tkiva i hipoperfundiranog tkiva, odnosno penumbre. U centrima gdje je dostupna magnetska rezonancija, koristi se skraćeni protokol snimanja koji uključuje difuzijske (DWI) i FLAIR sekvence [72]. Ovaj pristup omogućuje indirektnu procjenu vremena proteklog od nastupa ishemijske. Naime, promjene na DWI sekvencijama javljaju se nekoliko minuta nakon početka ishemijske, dok se promjene na FLAIR sekvencijama razvijaju nakon 4.5-12 sati. Nepodudarnost između DWI i FLAIR nalaza (DWI/FLAIR nesklad) upućuje na relativno svjež ishemijski događaj. S obzirom na to da se intravenska tromboliza ne preporučuje nakon isteka terapijskog prozora, prisutnost izraženih promjena na FLAIR sekvenciji sugerira dulje trajanje ishemijske i povećani rizik od hemoragijske transformacije, zbog čega se u takvim slučajevima odustaje od primjene trombolitičke terapije [73].

1.3.4. Intravenska tromboliza

Intravenska tromboliza i mehanička trombektomija su reperfuzijske terapije koje se koriste u liječenju bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji zadovoljavaju kriterije prema smjernicama Europske organizacije za moždani udar [65].

Prema smjernicama ESO-a, liječenje intravenskom trombolizom odnosno alteplazom indicirana je u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom unutar jasno definiranog vremenskog prozora.

Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rtPA), alteplaza, je lijek dobiven primjenom rekombinantne DNK tehnologije. Njezino osnovno farmakološko djelovanje temelji se na kataliziranju pretvorbe plazminogena u plazmin, enzim koji razgrađuje fibrin i fibrinogen, čime se omogućuje otapanje ugruška [74]. Nakon intravenske primjene, alteplaza se pretežno metabolizira u jetri. Karakterizira je vrlo kratko vrijeme poluživota, kraće od pet minuta, dok terminalno vrijeme poluživota iznosi 72 minute. U bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom preporučena doza iznosi 0.9 mg/kg tjelesne mase, pri čemu

ukupna količina lijeka ne smije premašiti 90 mg. 10 % ukupne doze daje se početno kao intravenski bolus, dok se preostala količina primjenjuje u kontinuiranoj infuziji tijekom jednog sata [75]. Terapiju je potrebno započeti što ranije, a najkasnije unutar 4.5 sata od nastupa simptoma. Primjena alteplaze može biti praćena nuspojavama, od kojih su najznačajnije krvarenja, angioedem, alergijske reakcije i povišena tjelesna temperatura. Zbog toga je tijekom terapije nužno pažljivo pratiti neurološki status bolesnika, vrijednosti krvnog tlaka te znakove krvarenja ili reakcija preosjetljivosti [76].

Prije primjene trombolize nužno je isključiti apsolutne i relativne kontraindikacije, uključujući aktivno krvarenje, nedavno veliko kirurško zahvaćanje, tešku nekontroliranu arterijsku hipertenziju, značajno poremećen koagulacijski status te prisutnost intrakranijskog krvarenja na neuroradiološkim snimkama. Posebna se pozornost posvećuje bolesnicima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji, pri čemu odluka o trombolizi ovisi o vrsti lijeka, vremenu posljednje doze i laboratorijskim parametrima. ESO naglašava važnost individualne procjene težine simptoma, pri čemu i blaži, ali onesposobljavajući neurološki deficit može predstavljati indikaciju za trombolizu. Primjena intravenske trombolize značajno povećava vjerojatnost povoljnog funkcionalnog ishoda, osobito kada se terapija započne u najranijoj fazi nakon nastupa simptoma. Kod bolesnika s okluzijom velike krvne žile, ESO smjernice preporučuju primjenu intravenske trombolize uz mehaničku trombektomiju, ukoliko je ista indicirana. Iako sama tromboliza često nije dostatna za rekanalizaciju okluzija velikih arterija, ona može pridonijeti djelomičnoj rekanalizaciji, poboljšanju mikrocirkulacije i smanjenju trombotskog opterećenja prije endovaskularnog zahvata [77].

1.3.5. Mehanička trombektomija

Mehanička trombektomija predstavlja standardni terapijski postupak u liječenju bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom uzrokovanim okluzijom velike krvne žile. Prema smjernicama Europske organizacije za moždani udar trombektomija, kao i AHA/ASA (engl. American heart association/American stroke association) značajno poboljšava funkcionalni ishod i smanjuje smrtnost [66]. ESO naglašava važnost organizacije bolničkih protokola s ciljem smanjenja vremena od dolaska bolesnika u hitni trakt do početka zahvata.

Mehanička trombektomija predstavlja minimalno invazivni endovaskularni postupak s ciljem ponovne uspostave protoka kroz začepljenu arteriju. Osnovna svrha zahvata jest uklanjanje trombotskog ili embolijskog materijala kako bi se omogućila reperfuzija zahvaćenog moždanog područja i smanjilo trajno oštećenje moždanog parenhima. Pristup krvnim žilama

najčešće se ostvaruje punkcijom femoralne arterije. Nakon uspostave vaskularnog pristupa, interventni radiolog koristi niz specijaliziranih instrumenata koji omogućuju navigaciju kroz arterijski sustav do mjesta okluzije [78, 79]. U postupku se primjenjuju različiti kateterski sustavi, vodilice i uređaji za mehaničko uklanjanje ugruška, aspiracijske pumpe. Sva oprema konstruirana je s ciljem postizanja maksimalne preciznosti, stabilnosti i sigurnosti, uz istodobno skraćivanje vremena potrebnog za dolazak do okludirane krvne žile i izvođenje samog zahvata [80]. Zahvat se izvodi uz prisutnost anesteziologa zbog potrebe za sedacijom i/ili općom anestezijom [81].

Mehanička trombektomija predstavlja standard liječenja moždanog udara uzrokovanog okluzijom velike krvne žile od 2015. godine. Multicentrične randomizirane kliničke studije potvrdile su učinkovitost endovaskularnog liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara primjenom mehaničke trombektomije: MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE I PISTE [82 - 84]. Dvije multicentrične randomizirane studije, DAWN I DEFUSE 3, dokazale su korist mehaničke trombektomije i izvan vremenskog prozora od šest sati kod određenih bolesnika [85].

Uspješnost endovaskularnog zahvata procjenjuje se neposredno po završetku intervencije u angiosali, pri čemu se stupanj rekanalizacije vrednuje pomoću eTICI klasifikacije (engl. expanded Thrombolysis in Cerebral Infarction) na digitalnim suptraksijskim angiografskim snimkama [86]. Temeljni cilj mehaničke trombektomije jest postizanje što potpunije i što ranije reperfuzije zahvaćenog vaskularnog područja. U kliničkoj praksi optimalnim se rezultatom smatra gotovo potpuna ili potpuna rekanalizacija, odnosno postizanje protoka TICI 3 ili 2b [87]. Bodovna ljestvica eTICI prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Bodovna ljestvica eTICI za procjenu uspješnosti reperfuzije nakon provedene mehaničke trombektomije

eTICI	Opseg reperfuzije
0	Neuspješna reperfuzija (0%)
1	Redukcija tromba bez reperfuzije distalnih arterija (0%)
2a	Reperfuzija od 1 do 49 % teritorija
2b50	Reperfuzija od 50 do 66 % teritorija
2b67	Reperfuzija od 67 do 89 % teritorija
2c	Reperfuzija od 90 do 99 % teritorija
3	Potpuna reperfuzija (100%)

Prema aktualnim smjernicama za liječenje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, bolesnici s neurološkim deficitom, procijenjenim vrijednošću na NIHSS ljestvici većom od 6, smatraju se pogodnim kandidatima za endovaskularno liječenje [66]. Međutim, u bolesnika kod kojih je neuroradiološkom obradom potvrđena okluzija velike krvne žile, a klinička prezentacija uključuje blaži neurološki deficit ($\text{NIHSS} \leq 6$), postoji značajan rizik brzog pogoršanja neurološkog stanja uslijed postupnog iscrpljivanja kolateralne cirkulacije ako se ne provede aktivna terapijska intervencija. Istraživanja su pokazala da kod takvih bolesnika odgađanje liječenja može dovesti do naglog kliničkog pogoršanja [88, 89]. Stoga aktualne smjernice, kao i rezultati kliničkih studija, upućuju na to da je kod bolesnika s potvrđenom okluzijom velike krvne žile na CT angiografiji, unatoč početno blagoj kliničkoj slici, opravdano razmotriti primjenu mehaničke trombektomije [90]. Osim procjene težine akutnog neurološkog deficita pomoću NIHSS ljestvice, iznimno je važno uzeti u obzir i prethodni funkcionalni status bolesnika. Procjena razine samostalnosti prije nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara omogućuje realniju procjenu očekivanog terapijskog učinka i funkcionalnog oporavka. Preporuke stručnih društava ističu da su bolesnici bez prethodnih funkcionalnih ograničenja ili s minimalnim deficitom (mRS 0 – 1) najpogodniji kandidati za endovaskularno liječenje. Ipak, suvremeni pristup ne isključuje bolesnike s već postojećim stupnjem invalidnosti, budući da brojni podatci pokazuju kako se velik dio takvih bolesnika nakon mehaničke trombektomije vraća na razinu funkcionalnog statusa koju su imali prije moždanog udara. Unatoč tome, u ovoj skupini bolesnika zabilježena je viša stopa smrtnosti, ponajprije zbog prisutnosti brojnih komorbiditeta, zbog čega odluku o aktivnom liječenju treba donositi individualno, uz pažljivu procjenu omjera koristi i potencijalnih rizika [91, 92, 93].

Nakon što se CT angiografijom potvrdi okluzija krvne žile odgovorne za nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara, nužno je procijeniti ispunjava li bolesnik kriterije za endovaskularno liječenje. U slučaju pozitivne procjene, bolesnika je potrebno bez odgode uputiti u angiosalu radi izvođenja zahvata, pri čemu je cilj postići što kraće vrijeme od dijagnostičke potvrde do intervencije. Brzina organizacije i transporta ima presudnu ulogu u konačnom terapijskom ishodu [94].

CT angiografija ne služi isključivo za identifikaciju mjesta okluzije i procjenu kolateralne cirkulacije, već omogućuje i detaljan prikaz anatomije luka aorte te karotidnih arterija. Navedeni podatci pružaju intervencijskom timu važne smjernice za izbor pristupa i tehničko planiranje endovaskularnog zahvata [95].

Najviša razina dokaza o učinkovitosti mehaničke trombektomije odnosi se na bolesnike s okluzijom proksimalnog segmenta srednje moždane arterije (M1). Zahvaljujući tehnološkom

napretku u razvoju katetera i stent-retrivera, danas je moguće izvesti trombektomiju i u distalnijim segmentima moždanih arterija, uključujući M2 i M3 segmente srednje moždane arterije, kao i pojedine segmente prednje i stražnje moždane cirkulacije. Također, zahvati se mogu provoditi i kod okluzija bazilarne i vertebralnih arterija. Unatoč ohrabrujućim rezultatima manjih kliničkih studija i nerandomiziranih analiza koje ukazuju na potencijalnu korist trombektomije u distalnijim vaskularnim segmentima, razina dokaza za ove indikacije zasad ostaje ograničena. Stoga se konačna potvrda učinkovitosti takvog pristupa očekuje iz budućih velikih, multicentričnih, randomiziranih kliničkih ispitivanja [96].

U bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji nemaju kontraindikacije za trombolitičku terapiju, preporučuje se započeti intravensku trombolizu čim se potvrdi dijagnoza i utvrdi vaskularna okluzija, pod uvjetom da se bolesnik nalazi unutar terapijskog vremenskog okvira. Odluka o primjeni trombolize ne smije ovisiti o planiranju endovaskularnog zahvata, već se trombolitička terapija treba provesti neodgodivo, bez čekanja na spontano poboljšanje neurološkog statusa nakon početne terapije. Rano započinjanje intravenske trombolize omogućuje potencijalno poboljšanje mikrocirkulacije i može pridonijeti djelomičnoj rekanalizaciji, čak i u bolesnika kod kojih je kasnije planirana mehanička trombektomija. Time se dodatno naglašava važnost paralelnog, a ne sekvencijalnog pristupa reperfuzijskom liječenju [97].

1.3.6. Skrb za bolesnika nakon rekanalizacijske terapije

Skrb za bolesnika nakon provedene intravenske trombolize i/ili mehaničke trombektomije predstavlja ključnu fazu liječenja, jer značajno utječe na sigurnost terapije, prevenciju komplikacija i konačni funkcionalni ishod. Nakon reperfuzijskog liječenja bolesnici zahtijevaju pojačani nadzor u jedinici intenzivne skrbi.

U neposrednom postintervencijskom razdoblju nužno je kontinuirano praćenje neurološkog statusa i vitalnih parametara. Neurološki pregled provodi se u redovitim vremenskim intervalima radi ranog prepoznavanja mogućeg pogoršanja, ponovne okluzije velike krvne žile ili razvoja intracerebralnog krvarenja. Posebna se pozornost posvećuje kontroli arterijskog tlaka, koji mora biti održavan unutar preporučenih granica kako bi se smanjio rizik od hemoragijske transformacije, ali i očuvala prikladna moždana perfuzija. Kontrola glikemije, tjelesne temperature i oksigenacije sastavni je dio standardne skrbi. U bolesnika s poremećajem svijesti ili disfagijom nužna je rana procjena gutanja kako bi se spriječila aspiracija i razvoj pneumonije. Kontrolna neuroradiološka obrada, najčešće nativnim

CT-om mozga, provodi se unutar 24 sata nakon intravenske trombolize ili ranije kod kliničkog pogoršanja, s ciljem isključenja intrakranijskog krvarenja ili edema mozga [65,66,98]. Tek nakon isključenja krvarenja započinje se s antitrombotskom terapijom prema važećim smjernicama. Nakon mehaničke trombektomije dodatno se prati mjesto vaskularnog pristupa radi pravodobnog otkrivanja lokalnih komplikacija, poput hematoma ili pseudoaneurizme. Također se procjenjuje uspješnost reperfuzije i njezin utjecaj na klinički oporavak bolesnika. Rano započinjanje rehabilitacije sastavni je dio rane skrbi. Multidisciplinarni pristup, koji uključuje neurologa, fizioterapeuta, logopeda i radnog terapeuta, ključan je za maksimalni funkcionalni oporavak. Istodobno se provodi etiološka obrada moždanog udara i započinje sekundarna prevencija s ciljem smanjenja rizika od ponovnog cerebrovaskularnog događaja [99].

Skrb nakon trombolize i trombektomije mora biti strukturirana, kontinuirana i multidisciplinarna. Pravodobno prepoznavanje komplikacija, optimalna potporna terapija i rana rehabilitacija ključni su čimbenici za poboljšanje dugoročnog ishoda bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

1.3.7. Rehabilitacija nakon ishemijskog moždanog udara

Rehabilitacija bolesnika nakon ishemijskog moždanog udara predstavlja temeljni korak u smanjenju invaliditeta, obnavljanju funkcionalne neovisnosti i poboljšanju kvalitete života pacijenata. Rano uključivanje u rehabilitacijske programe, idealno već u akutnoj fazi boravka u bolnici, značajno povećava mogućnosti oporavka.

Multidisciplinarni pristup rehabilitaciji pokazuje najveću učinkovitost. Tim najčešće uključuje fizioterapeute, radne terapeute, logopede, psihologe, medicinske sestre i liječnike raznih specijalnosti, koji zajednički procjenjuju potrebe pacijenta i razvijaju individualizirane planove terapije [100]. Cilj je obnova motoričkih funkcija, ravnoteže i koordinacije, poboljšanje kognitivnih sposobnosti, govora i jezika te jačanje samostalnosti u svakodnevnim aktivnostima. Intenzitet i trajanje rehabilitacije prilagođavaju se težini moždanog udara, lokalizaciji oštećenja, prisutnim komorbiditetima i ranijoj funkcionalnoj razini pacijenta [101].

Rehabilitacija je dinamičan proces koji se odvija kroz tri glavne faze oporavka: akutnu, subakutnu i kroničnu [102]. Akutna faza, koja obuhvaća 24 sata do jednog tjedna nakon nastupa moždanog udara, usmjerena je na stabilizaciju bolesnika, prevenciju sekundarnih komplikacija i započinjanje ranih rehabilitacijskih intervencija. U toj fazi provode se pasivne i aktivno

potpomognute vježbe, pravilno pozicioniranje, rana mobilizacija te osnovni treninzi aktivnosti svakodnevnog života, uz istodobnu psihološku potporu bolesnicima i njihovim obiteljima.

Subakutna faza, koja traje od jednog tjedna do šest mjeseci, obilježena je intenzivnijim i strukturiranim rehabilitacijskim programima s ciljem poticanja neurološkog oporavka i funkcionalne neovisnosti. Fizikalna terapija usmjerena je na poboljšanje snage, koordinacije, ravnoteže i hoda, dok radna terapija potiče povratak sposobnosti izvođenja složenijih svakodnevnih aktivnosti. Govorno-jezična terapija nastavlja se u bolesnika s poremećajima komunikacije i gutanja, a psihološka podrška ostaje ključna zbog česte pojave emocionalnih i kognitivnih smetnji [103, 104].

Kronična faza započinje nakon šest mjeseci i usmjerena je na dugoročno održavanje i daljnje poboljšanje funkcionalnih sposobnosti te prilagodbu preostalim deficitima. U toj fazi naglašava se uloga zajedničkih i kućnih rehabilitacijskih programa, kao i primjena naprednih terapijskih metoda poput robotski potpomognute rehabilitacije, virtualne stvarnosti, funkcionalne elektrostimulacije i kognitivne rehabilitacije. Poseban naglasak stavlja se na integraciju ciljno usmjerenih aktivnosti i proprioceptivnog treninga radi poboljšanja ravnoteže, autonomije i kvalitete života bolesnika nakon moždanog udara [105].

Važan dio rehabilitacije uključuje edukaciju bolesnika i članova obitelji o strategijama suočavanja s posljedicama moždanog udara, prilagodbu životnog prostora i upotrebu pomagala za olakšavanje svakodnevnih aktivnosti. Rani i kontinuirani rehabilitacijski programi značajno smanjuju dugoročni invaliditet, poboljšavaju sposobnost samostalnog funkcioniranja i pridonose većem uključivanju u društvene aktivnosti. Kombinacija intenzivne terapije, prilagodbe životnog okruženja i kontinuirane edukacije omogućuje pacijentima održiv oporavak i dugoročno poboljšanje kvalitete života [106].

Rehabilitacija nakon moždanog udara predstavlja složeno područje koje zahtijeva sveobuhvatne i integrirane pristupe kako bi se učinkovito odgovorilo na razne potrebe bolesnika nakon moždanog udara. Važno je prilagoditi rehabilitacijske postupke i interdisciplinarnu suradnju za svakog bolesnika, a u postizanju što boljih ishoda. Unatoč postojećim izazovima, poput nejednakog pristupa rehabilitacijskim uslugama i složenosti personalizacije terapije, područje rehabilitacije moždanog udara pokazuje značajan razvojni potencijal.

1.4. IL-18 i akutni ishemijski moždani udar

Brojni čimbenici rizika za nastanak moždanog udara danas su dobro poznati, među kojima se ističu starija životna dob, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, fibrilacija atrijska, šećerna bolest, pušenje i tranzitorna ishemijska ataka. Uz navedene klasične čimbenike rizika, sve veći broj istraživanja ukazuje na važnu ulogu sustavne i lokalne upalne reakcije u razvoju i progresiji ishemijskog oštećenja [107,108]. Ovi mehanizmi ne utječu samo na akutni tijek bolesti, već imaju značajan utjecaj i na dugoročni ishod bolesnika nakon moždanog udara. Detaljnije razumijevanje upalnih procesa uključenih u patofiziologiju ishemijskog moždanog udara može doprinijeti razvoju novih terapijskih strategija te posljedično poboljšati rehabilitaciju i funkcionalni oporavak bolesnika [109].

Interakcija lokalnog i perifernog upalnog odgovora uključuje aktivaciju rezidentnih stanica mozga, poput mikroglije i astrocita te infiltraciju perifernih imunoloških stanica iz krvotoka. Istodobno se aktiviraju brojni signalni putovi povezani s upalom, koji dodatno pojačavaju upalni odgovor. Ovi složeni mehanizmi imaju ključnu ulogu u patofiziologiji moždanog udara, jer doprinose sekundarnom oštećenju moždanog tkiva, i krvno-moždane barijere te progresiji ishemijskog oštećenja [110].

IL-18 predstavlja važan čimbenik upalnog odgovora te pripada skupini citokina s izraženim proinflatornim djelovanjem. U početnoj fazi nastaje u obliku neaktivne molekule koja mora proći proteolitičku obradu kako bi stekla biološku funkcionalnost, pri čemu ključnu ulogu ima kaspaza-1. IL-18 proizvode različite imunološke i neimunološke stanice, uključujući makrofage, monocite, dendritične i epitelne stanice, mikrogliju [111]. Interakcijom s membranskim receptorima IL-18R α i IL-18R β započinje signalni prijenos koji se oslanja na adapter protein MyD88. Ovaj proces pokreće niz intracelularnih signalnih događaja koji uključuju aktivaciju kinaze IRAK (engl. interleukin-1 receptor-associated kinase) i proteina TRAF6 (engl. tumor necrosis factor receptor associated protein), što naposljetku dovodi do stimulacije transkripcijskih regulatora odgovornih za sintezu upalnih medijatora. Kao posljedica toga dolazi do pojačane proizvodnje citokina, kemokina i molekula uključenih u staničnu interakciju i migraciju [112]. U kombinaciji s interleukinom-12, IL-18 snažno potiče stvaranje interferona-gama te usmjerava imunološki odgovor prema Th1 fenotipu. Međutim, njegova biološka uloga nije jednoznačna, jer u različitim mikrookolišima može sudjelovati i u alternativnim imunološkim putevima, uključujući Th2 i regulacijske mehanizme. Ova funkcionalna prilagodljivost ukazuje na složenu ulogu IL-18 u modulaciji imunološke ravnoteže [113].

IL-18 se intenzivno proučava i u kontekstu akutnog ishemijskog moždanog udara zbog uloge u regulaciji upalnog odgovora. Dosadašnja istraživanja pokazuju da su povišene vrijednosti IL-18 povezane s razvojem izraženog proupalnog odgovora, koji stvara povoljno okruženje za trombogene i aterosklerotske procese [114]. Takvi mehanizmi osobito dolaze do izražaja u starijoj populaciji. Također je dokazano da je koncentracija IL-18 u serum značajno je povišena kod bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom te pokazuje pozitivnu korelaciju s težinom kliničke slike [52]. Raniji istraživački podaci dodatno upućuju na to da povišena koncentracija IL-18 može imati predikcijsku vrijednost u procjeni vjerojatnosti razvoja moždanog udara, čime ovaj citokin dobiva mjesto među biljezima cerebrovaskularnih bolesti [115].

Daljnja istraživanja usmjerena na modulaciju signalnih puteva IL-18 mogla bi otvoriti nove mogućnosti u smanjenju neuroinflamacije i poboljšanju ishoda bolesnika. Također, IL-18 predstavlja potencijalni biljeg akutnog ishemijskog moždanog udara, s mogućom primjenom u ranoj dijagnostici, procjeni težine bolesti i predviđanju kliničkog ishoda.

1.5. Endotelna disfunkcija kod ishemijskog moždanog udara

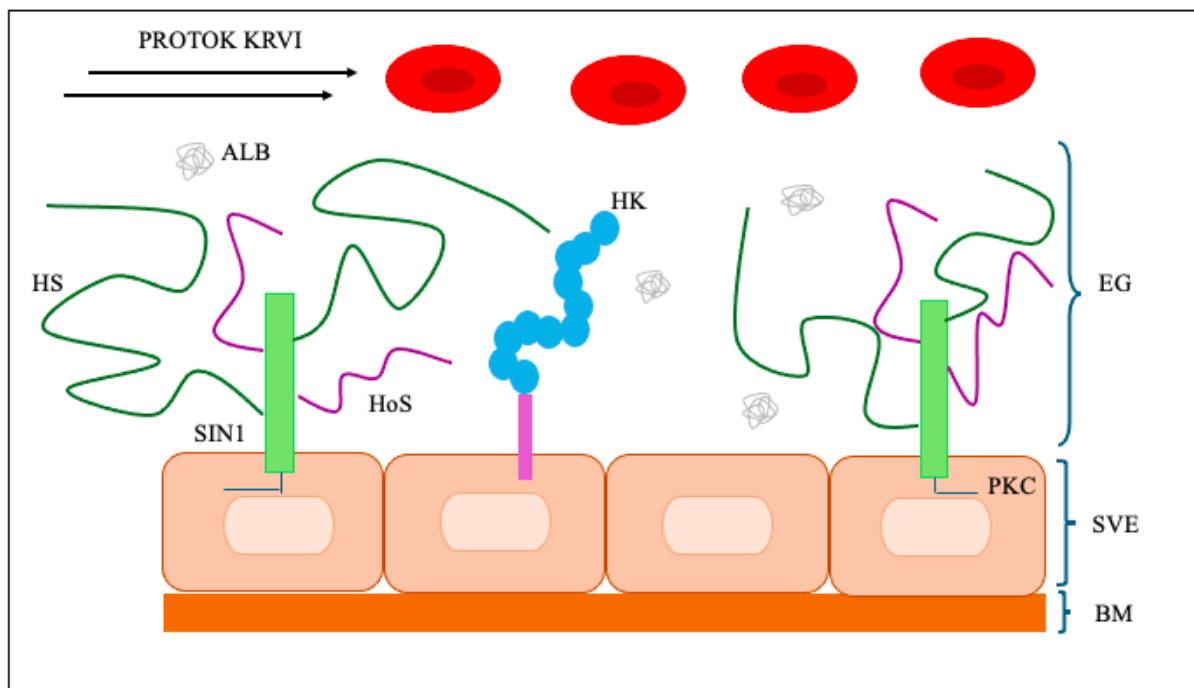
Endotel ne predstavlja isključivo anatomsku barijeru između krvi i tkiva, već djeluje kao endokrini organ s brojnim regulacijskim ulogama. Ima ključnu važnost u održavanju vaskularne homeostaze u moždanoj i sustavnoj cirkulaciji, a njegova disfunkcija povezuje se s razvojem arterijske hipertenzije, ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih bolesti [116].

Luminalnu površinu endotelnih stanica prekriva endotelni glikokaliks (EG), gelu sličan sloj glikoziliranih proteina koji sprječava izravan kontakt krvnih sastavnica sa stijenkom krvne žile. EG sintetiziraju endotelne stanice, a njegova se struktura razgrađuje kao odgovor na mehaničke i biokemijske podražaje [117]. Budući da je razgradnja praćena obnovom, EG predstavlja izrazito dinamičnu strukturu podložnu stalnim promjenama. Izbočen u lumen krvne žile, EG registrira sile smicanja koje nastaju protokom krvi te ih putem veza s membranom, citoskeletom i signalnim molekulama prenosi u stanicu. Ovaj proces mehanotransdukcije prvenstveno aktivira endotelnu dušik-oksida sintetazu (eNOS), što rezultira stvaranjem dušikova oksida i posljedičnom vazodilatacijom [118].

Glavne sastavnice EG-a čine proteoglikani i glikoproteini, koji osiguravaju njegovu strukturnu stabilnost. Proteoglikani su glikoproteini s pridruženim lancima glikozaminoglikana. Među njima se osobito ističu sindekani i glikoproteini. Sindekani su transmembranski proteoglikani, razlikujemo četiri sindekana (sindekan-1, 2, 3 i 4), pri čemu je sindekan-1 najviše

istražen zbog svoje uloge u regulaciji staničnog ponašanja i upalnih procesa. Kao i ostali sindekani, sindekan-1 sudjeluje u prijenosu mehaničkih podražaja izvanstaničnog prostora u stanicu. Glipikani su s membranom povezani putem glikozilfosfatidilinozitolske veze, a obitelj glipikana obuhvaća šest izoformi, među kojima se glipikan-1 smatra ključnim u mehanotransdukciji smičnih sila i signalnim putevima koji potiču sintezu dušikova oksida [119].

U grupu glikozaminoglikana ubrajamo heparan-sulfat i hijaluronsku kiselinu, pri čemu je heparan-sulfat najzastupljeniji. Hijaluronska kiselina jedini je glikozaminoglikan koji nije kovalentno vezan za proteoglikan, već se na površinu stanice veže putem receptora CD44. Hijaluronska kiselina je najosjetljivija na strukturalne i kemijske promjene uzrokovane oksidacijskim stresom [120]. Glikoproteini sadrže kratke ugljikohidratne bočne lance koji završavaju sijalinskom kiselinom, što dodatno pridonosi negativnom naboju glikokaliksa i ograničava prolaz negativno nabijenih molekula i stanica, uključujući eritrocite i aktivirane trombocite [121]. Mnogi glikoproteini djeluju kao selektini, integrini ili imunoglobulinski receptori, a njihovi varijabilni izvanstanični dijelovi omogućuju specifične funkcije, poput vezanja ugljikohidrata, prepoznavanja antigena ili interakcije s izvanstaničnim matriksom [122] (Slika 1).



Slika 1. Građa endotela i endotelnog glikokaliksa. Endotelni glikokaliks predstavlja zaštitni sloj na luminalnoj površini vaskularnih endotelnih stanica. Njegova je osnovna uloga sprječavanje izravnog kontakta krvi sa stijenkom krvne žile. Kratice: BM – bazalna membrana, SVE – stanica vaskularnog endotela, EG – endotelni glikokaliks, SIN1 – sindekan 1, PKC – protein kinaza C, HS – heparan sulfat, HoS – hondroitin sulfat, HK – hijaluronska kiselina, ALB – albumin.

Funkcija endotela razlikuje se duž arterijskog sustava, pri čemu se endotelne stanice prilagođavaju potrebama lokalnih tkiva. Moždani endotel posebno je specijaliziran jer sudjeluje u formiranju i održavanju krvno-moždane barijere. Krvno-moždanu barijeru prvenstveno čine endotelne stanice, uz potporu pericita, astrocita, neuralnih elemenata i izvanstaničnog matriksa unutar neurovaskularne jedinice. Ove endotelne stanice karakteriziraju čvrsti međustanični spojevi, odsutnost fenestracija, niska pinocitotska aktivnost te ekspresija enzima sposobnih razgraditi štetne molekule [123].

Endotelna disfunkcija obilježena je smanjenom bioraspoloživošću vazodilatatora, ponajprije dušikova oksida, što dovodi do poremećaja o endotelu ovisne vazodilatacije, koja predstavlja ključni funkcionalni pokazatelj endotelne disfunkcije. Osim toga, endotelna disfunkcija potiče razvoj proupalnog i protrombotskog stanja [124]. Takvo okruženje aktivira izražen upalni odgovor i potiče oslobađanje brojnih posrednika, uključujući IL-18 [125]. Osim što pojačava upalne procese, IL-18 može dodatno pridonijeti oštećenju endotelnog glikokaliksa

putem dodatnih patofizioloških mehanizama. Posljedica oštećenja endotelnog glikokaliksa je otpuštanje sindekana-1, hijaluronske kiseline i heparan-sulfata u krv, što vodi daljnjoj sekreciji proupalnih citokina [126]. U akutnom ishemijskom moždanom udaru reperfuzija predstavlja ključni terapijski cilj jer omogućuje ponovno uspostavljanje protoka krvi i opskrbe kisikom u ishemijskom području. Međutim, iako je nužna za očuvanje penumbre, reperfuzija može paradoksalno pridonijeti dodatnom oštećenju moždanog parenhima, što se opisuje kao reperfuzijska ozljeda [127]. Nagli povrat kisika u prethodno ishemijsko tkivo potiče pojačanu proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva. Ovi spojevi potiču oksidacijski stres, koji dovodi do peroksidacije lipida, denaturacije proteina i oštećenja DNK, čime se aktiviraju mehanizmi stanične smrti putem nekroze i apoptoze neurona i glijalnih stanica. Istodobno, reperfuzija potiče snažan upalni odgovor. Endotelne stanice krvnih žila mozga povećavaju ekspresiju adhezijskih molekula, poput selektina i integrina, čime se olakšava prijanjanje neutrofila i drugih leukocita na vaskularnu stijenku [128]. Aktivirane leukocitne stanice potom migriraju u moždano tkivo, gdje oslobađaju proteolitičke enzime, citokine i dodatne reaktivne kisikove spojeve. Ovi procesi dodatno pojačavaju oštećenje moždanih stanica, narušavaju integritet krvno-moždane barijere i povećavaju vaskularnu propusnost, što pogoduje razvoju edema i hemoragijske transformacije [129].

Uzimajući u obzir navedeno, nužno je istražiti na koji način endotelna disfunkcija i upalni odgovor pridonose progresiji moždanog udara, s ciljem identifikacije novih terapijskih puteva usmjerenih na modulaciju imunološkog odgovora i smanjenje ishemijskog oštećenja mozga.

1.6. HIF-1 α i akutni ishemijski moždani udar

Prilagodba organizma na hipoksiju ima važnu ulogu u brojnim patološkim stanjima. Većina staničnih odgovora na hipoksiju povezana je s obitelji transkripcijskih čimbenika poznatih kao faktori inducirani hipoksijom (HIFs, engl. Hypoxia inducible factors). Navedeni faktori potiču izražaj širokog spektra gena, koji omogućuju stanicama prilagodbu na hipoksično okruženje. Odgovori stanice temeljeni na HIF-u predstavljaju univerzalni adaptacijski mehanizam u svim tipovima tkiva, uključujući središnji živčani sustav [130]. U središnjem živčanom sustavu faktori inducirani hipoksijom imaju ključnu ulogu u regulaciji neurogeneze, diferencijacije živčanih stanica i neuronske apoptoze. Središnji živčani sustav odgovoran je za potrošnju više od 20 % ukupnog metabolizma kisika. Neuron troše većinu energije na održavanje sinaptičkog prijenosa i obnovu membranskih potencijala [131].

HIF-1 kontrolira izražaj više od 700 različitih gena. Modulira izražaj gena koji kodiraju eritropoetin (EPO, engl. Erythropoetin) i vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF, engl. Vascular endothelial growth factor), kao i gena uključenih u transport glukoze i glikolizu, poput transportera glukoze-1 (GLUT1, engl. Glucose transporter 1), piruvat dehidrogenaza kinaze-1 (PDK1, engl. Pyruvate dehydrogenase kinase 1) i laktat dehidrogenaze A (LDHA, engl. Lactate dehydrogenase A) [132]. HIF-1 se sastoji od α i β podjedinica. U fiziološkim uvjetima β -podjedinica se eksprimira u stanici, dok α -podjedinica prolazi brzu razgradnju posredovanu djelovanjem HIF-prolil-hidroksilaze (PHD, engl. Prolyl hydroxylase doiman protein) ovisne o kisiku. U hipoksičnim uvjetima PHD se inaktivira, što dovodi do stabilizacije HIF-1 α , nakon čega slijedi njegova translokacija u jezgru, gdje tvori kompleks s HIF-1 β [133]. Ovaj kompleks stupa u interakciju s DNK te aktivira ekspresiju brojnih ciljnih gena koji kodiraju proteine te na taj način poticanjem eritropoeze i angiogeneze povećavaju opskrbu tkiva kisikom. Uloga HIF-1 α u ishemiji moždanog tkiva povezana je s hipoksijom. Tijekom ishemije opskrba kisikom je nedostatna, a parcijalni tlak kisika u tkivu se smanjuje, što dovodi do njegove aktivacije. HIF-1 α se najviše aktivira u penumbri te ima važnu ulogu u angiogenezi, metabolizmu glukoze i preživljenju stanica nakon ishemijskog moždanog udara [134].

Antitrombocitni lijekovi i trombolitički lijekovi uz mehaničku trombektomiju jedine su terapije mogućnosti za ishemijski moždani udar. Međutim, primjena ovih terapijskih strategija često je ograničena potencijalnim rizikom od intracerebralnog krvarenja te terapijskim vremenskim prozorom. Općenito, unatoč desetljećima kliničke prakse i istraživanja, broj učinkovitih terapijskih intervencija za ishemijski moždani udar ostaje ograničen, zbog čega je nužno daljnje istraživanje novih terapijskih mogućnosti. Regulacija izražaja i aktivnosti signalizacije posredovane HIF-1 α mogla bi predstavljati obećavajući terapijski pristup u ublažavanju hipoksičnog oštećenja mozga. Signalni put HIF-1 α jedna je od ključnih molekularnih kaskada uključenih u prijenos signala povezanih s hipoksično-ishemijskim oštećenjem mozga [135]. Iako je HIF-1 α prepoznat kao važan regulator staničnog odgovora na hipoksiju u ishemijskom moždanom udaru, njegova uloga u bolesnika liječenih rekanalizacijskim terapijama još uvijek nije dovoljno istražena. Obzirom na ranije navedene karakteristike, HIF-1 α predstavlja potencijalno mjesto terapijskog djelovanja u liječenju ishemijskog moždanog udara.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

- istražiti utjecaj intravenske trombolize i/ili mehaničke trombektomije na koncentraciju IL-18 i raspadnih produkata EG (sindekana-1, heparan sulfata i hijaluronske kiseline) u perifernoj krvi bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prije primjene rekanalizacijske terapije, 24 i 48 sati nakon terapije
- analizirati korelacije između koncentracije IL-18 i koncentracije sindekana-1, heparan sulfata i hijaluronske kiseline
- analizirati korelacije između koncentracije IL-18 i raspadnih produkata EG te NIHSS ljestvice i mRS
- analizirati dob i spol bolesnika, trajanje liječenja, ishod liječenja bolesnika (otpust ili smrtni ishod)

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovo prospektivno opservacijsko istraživanje uključeno je 60 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, koji su liječeni rekanalizacijskim terapijama te hospitalizirani u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od listopada 2023. do rujna 2025. godine.

Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine po 20 bolesnika, ovisno o primijenjenoj rekanalizacijskoj terapiji. Skupina 1 uključivala je bolesnike liječene intravenskom trombolizom, Skupina 2 uključivala je bolesnika liječene intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom, dok je Skupina 3 uključivala bolesnike liječene mehaničkom trombektomijom. Distribucija bolesnika po grupama vršila se u skladu s kliničkim smjernicama Europske organizacije za moždani udar [65, 66]. Kontrolnu skupinu činilo je 20 zdravih dobrovoljnih darivatelja krvi, u dobi od 58 do 65 godina, 12 muškaraca i 8 žena, koji su odabrani na temelju odsutnosti kardiovaskularnih čimbenika rizika.

Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici mlađi od 18 godina i bolesnici s dokazanom lokalnom i sustavnom upalnom ili imunološkom bolesti, infekcijom, aktivnom malignom bolešću ili malignomom u anamnezi te bolesnici koji uzimaju antikoagulantnu terapiju.

3.2. Etičnost istraživanja i informirani pristanak

Protokol istraživanja odobrili su Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Istraživanje je provedeno u skladu s važećim smjernicama dobre kliničke prakse, s ciljem osiguravanja znanstvene vjerodostojnosti, zaštite sudionika i pravilnog provođenja istraživačkog postupka. Tijekom provedbe istraživanja u potpunosti su poštivani temeljni etički i bioetički principi, uključujući autonomiju, pravednost, dobročinstvo i načelo neškodljivosti, u skladu s Nürnberskim kodeksom i aktualnom verzijom Helsinške deklaracije. Odluka o načinu liječenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom temeljila se na smjernicama Europske organizacije za moždani udar [65, 66].

Pristanak za sudjelovanje u istraživanju dobiven je od strane bolesnika potpisivanjem informiranog pristanka ili od člana obitelji kada se isti nije mogao dobiti od bolesnika uslijed onesposobljavajućeg neurološkog deficita. Bolesnika ili člana obitelji se prethodno upoznalo

sa značenjem i ciljevima istraživanja. Informirani pristanak zatražen je i od ispitanika u kontrolnoj skupini.

Svi medicinski podaci prikupljeni su i obrađivani u skladu s etičkim i bioetičkim načelima, uz strogo poštivanje privatnosti ispitanika i povjerljivosti medicinskih informacija. Podaci su pohranjivani i analizirani elektroničkim putem, pri čemu su glavni istraživač i članovi istraživačkog tima dosljedno primjenjivali propisane interne postupke za zaštitu osobnih i zdravstvenih podataka ispitanika.

3.3. Materijali

3.3.1. Imunoenzimski kitovi

Tablica 4. Imunoenzimski kitovi korišteni u istraživanju

Imunoenzimski kitovi (ELISA, <i>engl. enzyme-linked immunosorbent assay</i>)	Proizvođač
Human IL-18 ELISA Kit	ELK Biotechnology, Denver, Colorado, Sjedinjene Američke Države
Human SDC1 ELISA Kit	ELK Biotechnology, Denver, Colorado, Sjedinjene Američke Države
Human HSPG ELISA Kit	ELK Biotechnology, Denver, Colorado, Sjedinjene Američke Države
Human Hyaluronic Acid ELISA Kit	ELK Biotechnology, Denver, Colorado, Sjedinjene Američke Države
Human HIF-1 α	MyBioSource, San Diego, California, Sjedinjene Američke Države

3.4. Uzorkovanje krvi

Kod svakog bolesnika prikupljeno je 10 ml periferne venske krvi u epruvete za uzorkovanje krvi bez antikoagulansa (Vacuette Tube, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija). Uzorci periferne venske krvi uzeti su prije provođenja rekanalizacijskog liječenja

(T1), te 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon provedene terapije. Od ispitanika kontrolne skupine prikupljen je jedan uzorak periferne venske krvi volumena 10 ml. Serum je izdvojen centrifugiranjem (Juan, Sorvall, Bohemia, SAD) pri $3500 \times g$ tijekom 10 minuta, nakon čega je pohranjen na temperaturi od $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ u ledenicama (Snijders Scientific, Tilburg, Nizozemska) Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Iz seruma su analizirane koncentracije topljivih čimbenika sindekana-1, heparan sulfata i hijaluronske kiseline koristeći ELISA kitove prema uputi proizvođača. Analiza se vršila u Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

3.5. Metode

3.5.1. Rekanalizacijska terapija

Dijagnoza ishemijskog moždanog udara postavljena je prema standardnom postupku, koji obuhvaća klinički pregled bolesnika od strane neurologa i neuroradiološku obradu. Klinički pregled je uključivao uzimanje fizikalnog i neurološkog statusa, uz određivanje težine moždanog udara koristeći NIHSS ljestvicu. Za svakog bolesnika određena je i modificirana Rankinova skala odnosno stupanj onesposobljenosti bolesnika prethodno nastupu tegoba. Učinjeni su laboratorijski nalazi (krvna slika, biokemija), koagulogram te elektrokardiogram. Kod svakog bolesnika učinjena je neuroradiološka obrada, koja je uključivala CT mozga (Somatom Definition Flash, Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka), CT karotidografiju i cerebralnu angiografiju te CT perfuziju. Po učinjenoj obradi za svakog bolesnika je donesena odluka o primjeni rekanalizacijske terapije, odnosno hoće li biti liječeni intravenskom trombolizom, mehaničkom trombektomijom ili s obje metode. Svi bolesnici su liječeni prema smjericama Europske organizacije za moždani udar [65, 66]. Bolesnici liječeni intravenskom trombolizom primili su rekombinantni tkivni aktivator plazminogena, alteplazu (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Njemačka).

3.6. Demografski i klinički podaci

Tijekom istraživanja zabilježeni su demografski i klinički podaci uključujući dob i spol bolesnika, trajanje liječenja te ishod liječenja.

3.7. Evaluacija ishoda liječenja

U svih bolesnika procijenjena je težina moždanog udara upotrebom NIHSS ljestvice kod dolaska bolesnika u hitni trakt odnosno prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta iz bolnice te nakon 90 dana. Također je određivan i stupanj onesposobljenosti bolesnika posljedično moždanom udaru kod otpusta iz bolnice te nakon 90 dana koristeći modificiranu Rankinovu skalu.

3.8. Određivanje koncentracija interleukina-18, sindekana-1, heparan sulfata, hijaluronske kiseline i HIF-1 α u serumu

Koncentracije interleukina-18, sindekana-1, heparan sulfata i hijaluronske kiseline u serumu kvantificirane su primjenom visokosenzitivnih imunoenzimskih testova (ELISA), nabavljenih od proizvođača ELK Biotechnology (Denver, Colorado, Sjedinjene Američke Države) u skladu s uputama proizvođača. Za određivanje koncentracije i HIF-1 α u serumu korišten je također visokosenzitivni imunoenzimski test proizvođača MyBioSource (San Diego, California, Sjedinjene Američke Države). Uzorci seruma i standardi dodani su u jažice mikrotitarskih pločica prethodno obložene specifičnim protutijelima. Nakon inkubacije i uklanjanja nespecifično vezanih tvari, dodano je biotinom konjugirano detekcijsko protutijelo, a zatim streptavidin–peroksidaza hrena. Kolorimetrijska reakcija razvijena je pomoću TMB supstrata te prekinuta dodatkom kiseline iz kompleta. Optička gustoća mjerena je mikrotitarskim čitačem (EL808, BioTek Instruments, Winooski, VT, SAD) pri primarnoj valnoj duljini od 450 nm uz referentnu valnu duljinu od 630 nm. Koncentracije su izračunate na temelju standardnih krivulja za svaki analit i izražene u pg/mL. Podaci su analizirani pomoću internetskog analitičkog softvera (<https://www.myassays.com/>, Brighton, East Sussex, Velika Britanija).

3.9. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka rađena je u računalnom programu Statistica 14.0.0 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA SAD). Distribucija podataka procijenjena je Kolmogorov–Smirnovljevim testom. Podaci koji nisu slijedili normalnu distribuciju analizirani su neparametrijskim testovima. Usporedbe unutar skupina tijekom vremena provedene su Friedmanovim testom, nakon čega je za post hoc analizu korišten Wilcoxonov test

ekvivalentnih parova. Razlike između skupina procijenjene su Kruskal–Wallisovim testom, uz Mann–Whitneyjev U-test za post hoc usporedbe, pri čemu je primijenjena Bonferronijeva korekcija za višestruka testiranja, a prilagođeni prag statističke značajnosti iznosio je $P < 0,025$. Pomoću programa G*Power software (latest ver. 3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) na temelju serumskih vrijednosti IL-18 temeljenih na dosadašnjim istraživanjima [136, 137] izračunali smo zadanu veličinu uzorka za ANOVA test s ponavljanim mjerenjima na razini Tip I pogreške 0.05 i Tip II pogreške 0.20 (snaga testa 80%). Uzimajući u obzir ranije navedeno broj ispitanika u pojedinoj skupini koji zadovoljava navedene kriterije je 20. Korelacije su procijenjene Spearmanovim koeficijentom korelacije rangova. Kategorijske varijable analizirane su hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, a vrijednost $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Podaci su prikazani kao vrijednosti 25.–75. percentila.

Slikovni i tabelarni prikazi rezultata napravljeni su u računalnom programu Microsoft Excel (Microsoft Office, Redmon, Washington, SAD) i Statistica 14.0.0.

4. REZULTATI

4.1. Demografski i klinički podatci bolesnika

U Tablici 10 prikazani su demografski i klinički podatci bolesnika u Skupini 1, Skupini 2 i Skupini 3. Statističkom obradom podataka, nije bilo statistički značajne razlike u dobi, trajanju hospitalizacije te ishodu liječenja. U Skupini 2 oba spola bila su jednako zastupljena. Statistički značajna razlika uočena između Skupine 1 i Skupine 3 gdje su bili više zastupljeni ispitanici muškog spola u odnosu na ženski spol.

NIHSS rezultat pri prijemu, kao i mRS rezultat pri otpustu te nakon 90 dana, nisu se razlikovali među skupinama.

Dva bolesnika u Skupini 2 i dva bolesnika u Skupini 3 izgubljena su tijekom 90-dnevnog praćenja zbog smrtnog ishoda.

Svi bolesnici koji su podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji postigli su potpunu reperfuziju, s rezultatom 3 prema skali Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI).

Samo jedan bolesnik u Skupini 3 imao je okluziju velike krvne žile u stražnjoj cirkulaciji, dok su svi preostali bolesnici u Skupinama 2 i 3 imali okluzije velikih krvnih žila u prednjoj cirkulaciji. Bolesnici u Skupini 1 nisu imali okluziju velike krvne žile.

Hemoragijska transformacija zabilježena je kod dva bolesnika u Skupini 2 i dva bolesnika u Skupini 3, koji su tijekom razdoblja praćenja preminuli.

Tablica 5. Demografski i klinički podatci

	Skupina 1 (n = 20)	Skupina 2 (n = 20)	Skupina 3 (n = 20)	P vrijednost
Dob (godine)*	71.5 (64.5 – 75)	69.5 (66 – 77.5)	68 (64.5 – 74)	0.674
Spol (M/Ž)**	17/3	10/10	15/5	0.045
Trajanje hospitalizacije (dani)*	6 (5 – 8.5)	6 (5 – 8)	8 (5.5 – 20)	0.094
Ishod (otpust/smrt)**	20/0	18/2	18/2	0.803
NIHSS kod prijema*	5 (4 – 7)	6 (4 -11)	7 (5 – 13)	0.150
mRS kod otpusta*	3 (2 – 4)	3 (2 – 5)	8 (2 – 10)	0.065
mRS nakon 90 dana*	2(2- 4.5)	2 (1 – 4)	4 (2 – 9)	0.220

*Rezultati su prikazani kao medijan i 25.-75. Percentila; **Rezultati su prikazani kao apsolutni broj; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

4.2. Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju IL-18 u serumu

Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju IL-18 u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prikazan je na Slici 2.

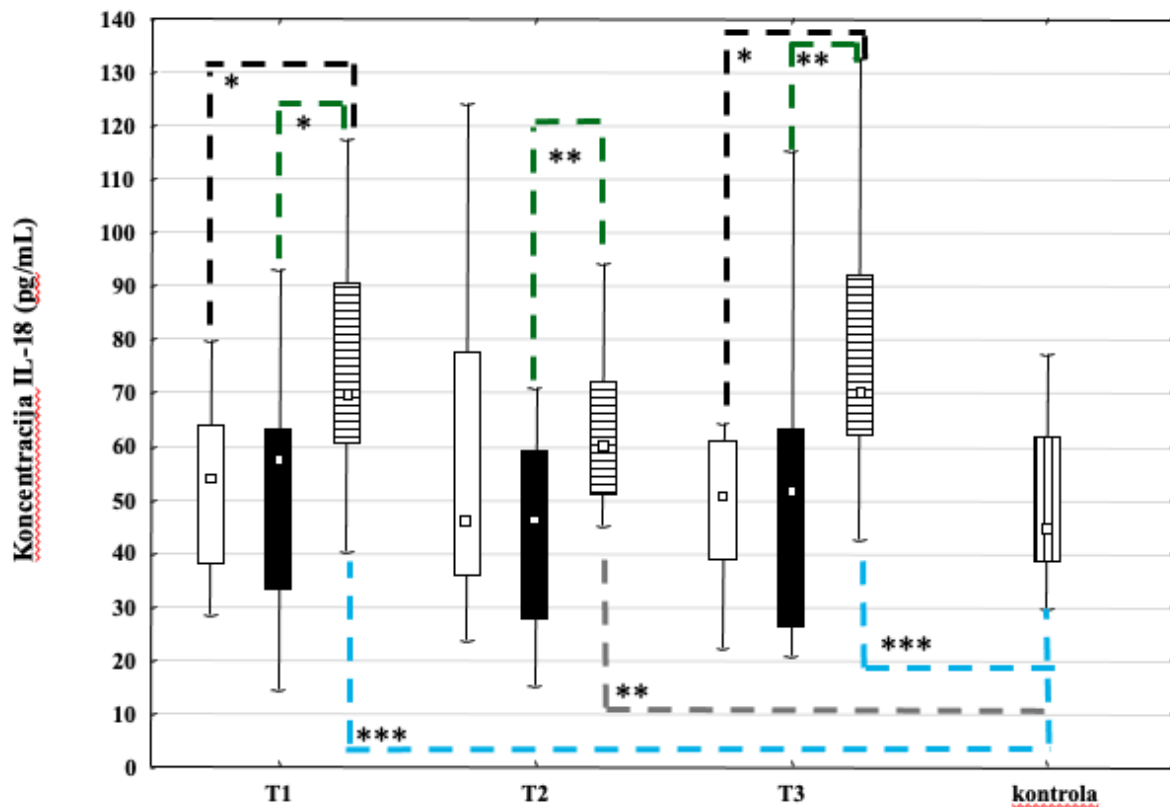
U vremenskoj točki T1 uočili smo statistički značajan porast koncentracije IL-18 u serumu bolesnika u Skupini 3 u usporedbi sa Skupinama 1 i 2, dok između Skupine 1 i Skupine 2 nije bilo statistički značajne razlike.

U vremenskoj točki T2 zabilježen je značajan porast koncentracije IL-18 u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 2, dok razlike između Skupine 1 i Skupine 2 te između Skupine 1 i Skupine 3 nisu bile statistički značajne.

U vremenskoj točki T3 prati se statistički značajan porast koncentracije IL-18 u Skupini 3 u usporedbi sa Skupinom 1 i Skupinom 2, dok između Skupine 1 i Skupine 2 nije bilo statistički značajne razlike.

Unutar pojedinih skupina nisu zabilježene statistički značajne razlike koncentracije IL-18 između vremenskih točaka T1, T2 i T3.

U svim vremenskim točkama nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji IL-18 između Skupine 1 i Skupine 2 u odnosu na kontrolnu skupinu. Suprotno tome, Skupina 3 imala je statistički značajan porast koncentracije IL-18 u svim vremenskim točkama u odnosu na kontrolnu skupinu.



Slika 2. Usporedba koncentracije IL-18 u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▤) te kontrolne skupine (▣) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. percentila.

4.3. Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju sindekana-1 u serumu

Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju sindekana-1 u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prikazan je na Slici 3.

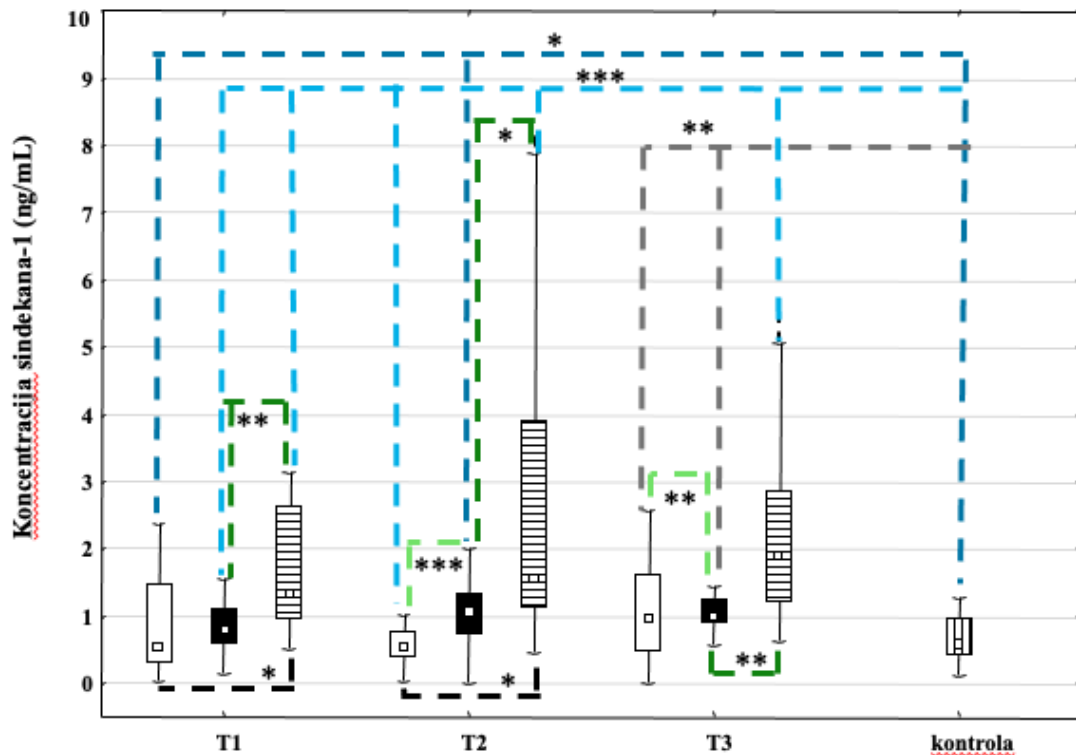
Unutar Skupine 1, 2 i 3 nisu zabilježene statistički značajne razlike koncentracije sindekana-1 između vremenskih točaka T1, T2 i T3.

U vremenskoj točki T1 uočili smo statistički značajan porast koncentracije sindekana-1 u Skupini 3 u usporedbi sa Skupinom 1 i Skupinom 2, dok između Skupine 1 i 2 nije uočena statistički značajna razlika.

U vremenskoj točki T2 prati se statistički značajan porast koncentracije sindekana-1 u Skupini 3 u odnosu na Skupinu 1 i Skupinu 2. Također je zabilježen i statistički značajan porast koncentracije sindekana-1 u Skupini 2 u usporedbi sa Skupinom 1.

U vremenskoj točki T3 uočili smo statistički značajan porast koncentracije sindekana-1 u Skupini 2 u odnosu na skupinu 1, kao i u Skupini 3 u usporedbi sa Skupinom 2.

U svim vremenskim točkama bilježi se statistički značajan porast koncentracije sindekana-1 u Skupini 1, Skupini 2 i Skupini 3 u odnosu na kontrolnu skupinu.



Slika 3. Usporedba koncentracije sindekana-1 u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▨) te kontrolne skupine (▩) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. percentila.

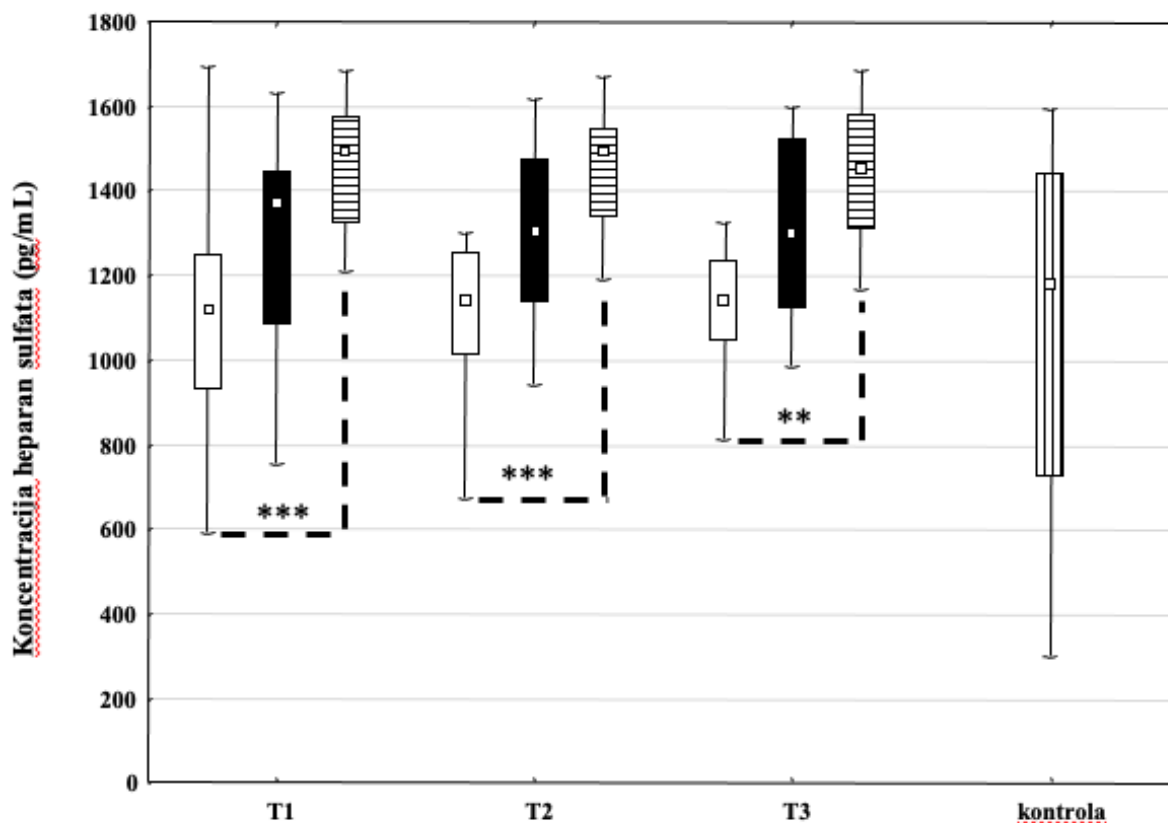
4.4. Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju heparan sulfata u serumu

Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju heparan sulfata u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prikazan je na Slici 4.

U svim vremenskim točkama prati se statistički značajan porast koncentracije heparan sulfata u Skupini 3 u usporedbi sa Skupinom 1.

Unutar Skupine 1, 2 i 3 nisu zabilježene statistički značajne razlike u koncentraciji heparan sulfata između vremenskih točaka T1, T2 i T3.

U svim vremenskim točkama nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji heparan sulfata između Skupine 1, 2 i 3 u odnosu na kontrolnu skupinu.



Slika 4. Usporedba koncentracije heparan sulfata u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▨) te kontrolne skupine (▨) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. percentila.

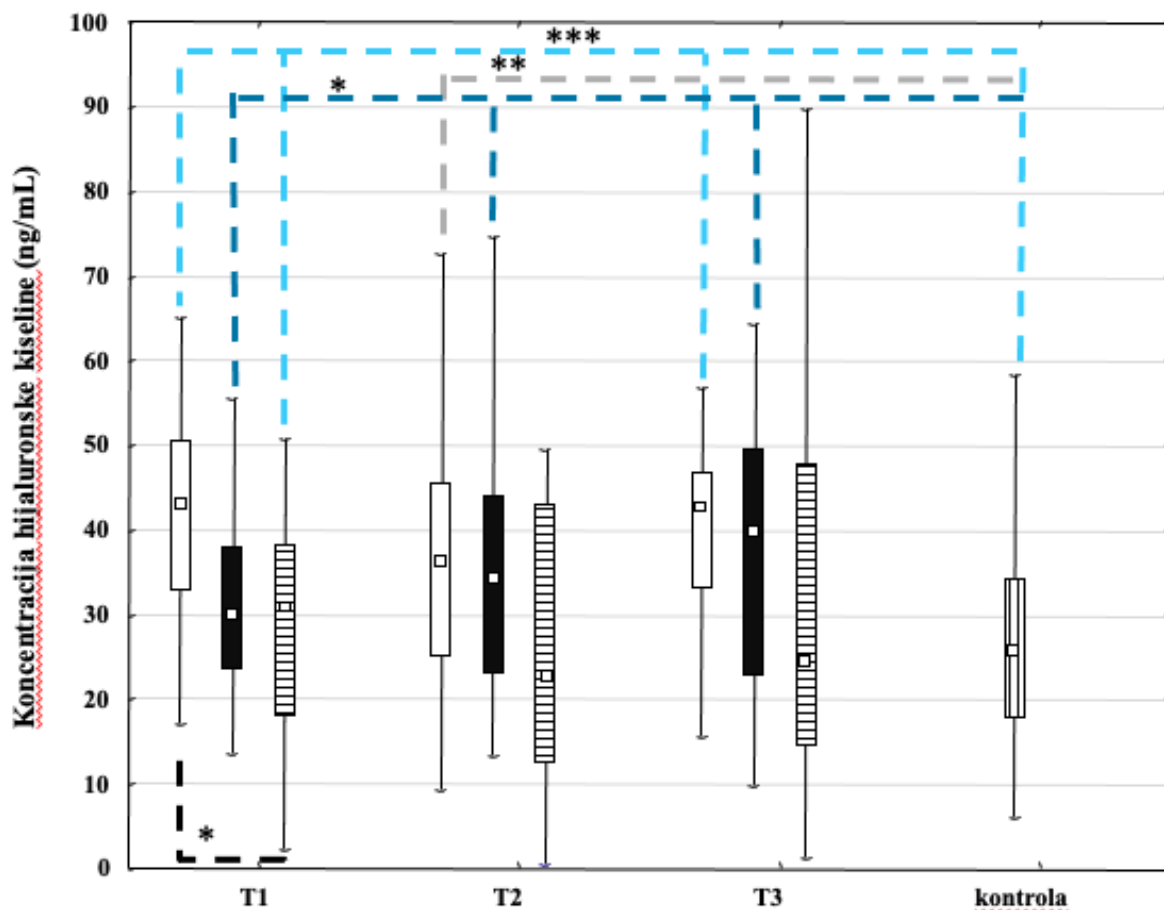
4.5. Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju hijaluronske kiseline u serumu

Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju hijaluronske kiseline u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prikazan je na Slici 5.

U vremenskoj točki T1 prati se statistički značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline u Skupini 1 u odnosu na Skupinu 3.

U vremenskoj točki T1 prati se statistički značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline u Skupini 1, Skupini 2 i Skupini 3 u odnosu na kontrolnu skupinu.

U vremenskim točkama T2 i T3 prati se statistički značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline u Skupini 1 i Skupini 2 u odnosu na kontrolnu skupinu.



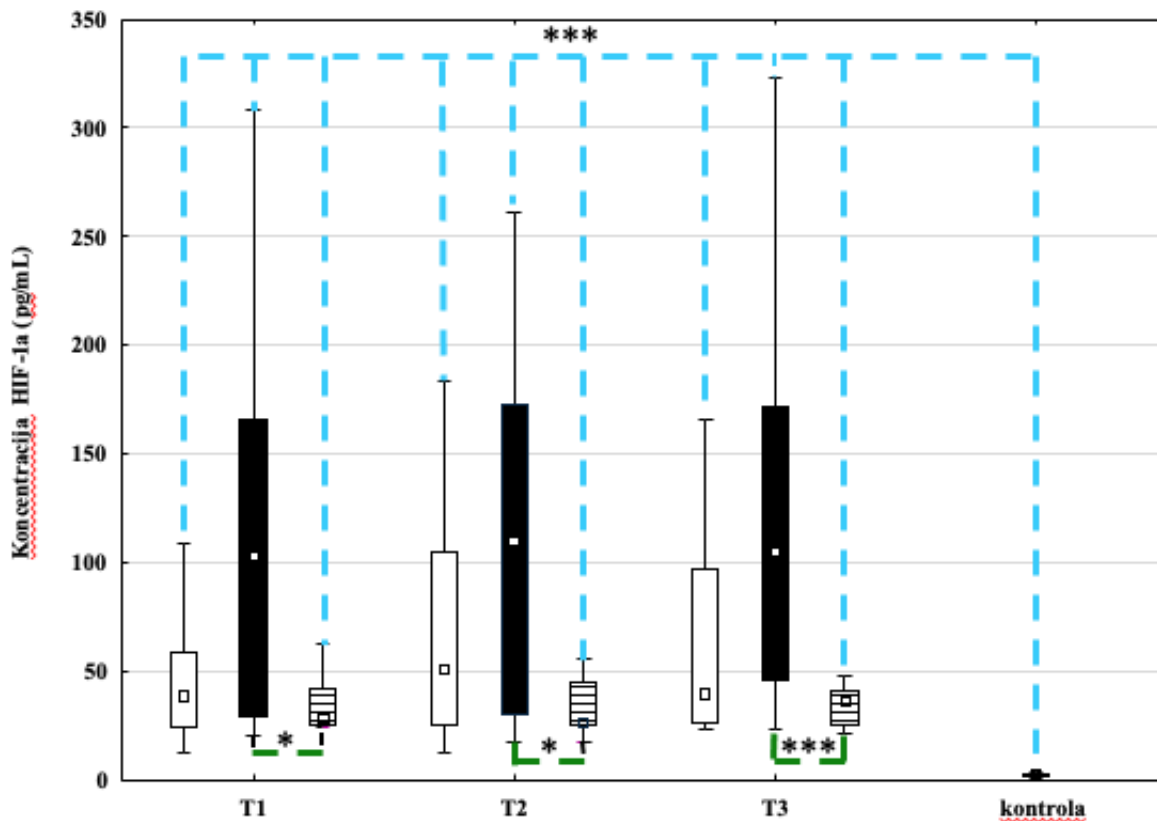
Slika 5. Usporedba koncentracije hijaluronske kiseline u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▨) te kontrolne skupine (▣) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. Percentila

4.6. Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju HIF-1 α

Utjecaj rekanalizacijskih terapija na koncentraciju HIF-1 α u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom prikazan je na Slici 6.

U vremenskim točkama T1, T2 i T3 prati se statistički značajan porast koncentracije HIF-1 α u Skupini 2 u odnosu na Skupinu 3.

U svim vremenskim točkama bilježi se statistički značajan porast koncentracije HIF-1 α u Skupini 1, Skupini 2 i Skupini 3 u odnosu na kontrolnu skupinu.



Slika 6. Usporedba koncentracije HIF-1 α u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▤) te kontrolne skupine (■) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. percentila.

4.7. Korelacije između koncentracije IL-18 i razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa

Korelacije između koncentracije IL-18 i raspadnih produkata endotelnog glikokaliksa u serumu bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te kontrolne skupine prikazane su u Tablici 6.

Analizom rezultata uočili smo negativnu korelaciju između koncentracije IL-18 i koncentracije hijaluronske kiseline u vremenskoj točki T3 u Skupini 1.

U Skupini 2 zabilježena je pozitivna korelacija između koncentracije IL-18 i koncentracije hijaluronske kiseline u svim vremenskim točkama.

U Skupini 3 uočili smo pozitivnu korelaciju između koncentracije IL-18 i koncentracije hijaluronske kiseline u vremenskoj točki T3.

Analizom rezultata uočili smo pozitivnu korelaciju između koncentracije IL-18 i koncentracije heparan sulfata u svim vremenskim točkama u Skupini 1.

U Skupini 1 zabilježena je pozitivna korelacija između koncentracije IL-18 i koncentracije sindekana-1 u vremenskoj točki T1.

Tablica 6. Korelacije između koncentracije IL-18, raspadnih produkata endotelnog glikokaliksa i HIF-1 α u serumu bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: P < 0,05

Korelacije	Koncentracija IL-18 (pg/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Koncentracija sindekana-1 (ng/mL)	0.507	0.022	0.043	0.856	-0.086	0.719	-0.195	0.409	-0.400	0.081	-0.390	0.099	0.040	0.867	0.171	0.471	-0.293	0.210
Koncentracija heparan sulfata (pg/mL)	0.615	0.004	0.617	0.004	0.554	0.011	-0.117	0.624	-0.270	0.249	-0.155	0.527	0.252	0.284	0.396	0.084	0.149	0.529
Koncentracija hijaluronske kiseline (ng/mL)	-0.213	0.368	-0.023	0.924	-0.606	0.005	0.605	0.005	0.602	0.005	0.742	0.000	0.017	0.942	0.177	0.455	0.451	0.046
Koncentracija HIF-1 α (pg/mL)	-0.153	0.520	0.258	0.272	0.073	0.760	0.186	0.433	0.238	0.341	-0.179	0.464	0.073	0.760	0.018	0.939	0.343	0.139

4.8. Korelacije između koncentracije IL-18, razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa, HIF-1 α te NIHSS i mRS vrijednosti

Korelacije između serumskih koncentracija IL-18, sindekana-1, heparan sulfata, hijaluronske kiseline i HIF-1 α kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana prikazane su u Tablicama 7-11.

Analizom rezultata uočili smo pozitivnu korelaciju između koncentracije IL-18 i NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja u svim vremenskim točkama u Skupini 2 (Tablica 7).

Analizom rezultata uočili smo negativne korelacije u Skupini 1 između koncentracije heparan sulfata i NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja u vremenskim točkama T1 i T2, između koncentracije heparan sulfata i NIHSS skale kod otpusta u svim vremenskim točkama, između koncentracije heparan sulfata i NIHSS skale nakon 90 dana u svim vremenskim točkama (Tablica 9).

U Skupini 1 zabilježena je negativna korelacija između koncentracije heparan sulfata i mRS skale kod otpusta u vremenskim točkama T2 i T3, kao i između koncentracije heparan sulfata i mRS ljestvice nakon 90 dana u svim vremenskim točkama (Tablica 9).

U Skupini 1 zabilježena je pozitivna korelacija između koncentracije hijaluronske kiseline i NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja i nakon 90 dana u vremenskoj točki T3 (Tablica 10).

Tablica 7. Korelacije između serumskih koncentracija IL-18 kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Korelacije	Koncentracija IL-18 (pg/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NIHSS																		
Prethodno primjeni terapije	-0.241	0.306	-0.140	0.557	-0.211	0.371	0.520	0.025	0.544	0.020	0.565	0.018	-0.073	0.775	-0.075	0.769	0.375	0.125
Kod otpusta	-0.250	0.290	-0.198	0.402	-0.257	0.273	0.117	0.644	0.117	0.645	0.127	0.627	-0.087	0.732	-0.241	0.336	-0.007	0.978
Nakon 90 dana	-0.338	0.145	-0.280	0.230	-0.348	0.133	0.114	0.654	0.156	0.536	0.195	0.453	-0.035	0.891	-0.264	0.291	0.079	0.756
mRS																		
Kod otpusta	-0.233	0.324	-0.258	0.273	-0.226	0.337	0.205	0.414	0.198	0.431	0.227	0.308	0.115	0.649	-0.193	0.443	-0.102	0.686
Nakon 90 dana	-0.249	0.290	-0.201	0.395	-0.205	0.385	0.220	0.381	0.250	0.317	0.297	0.247	0.056	0.825	-0.311	0.209	0.004	0.987

Tablica 8. Korelacije između serumskih koncentracija sindekana-1 kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Korelacije	Koncentracija sindekana-1 (ng/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NIHSS																		
Prethodno primjeni terapije	-0.135	0.570	-0.058	0.808	0.028	0.905	-0.201	0.424	-0.212	0.398	-0.164	0.515	-0.131	0.605	-0.008	0.974	0.290	0.243
Kod otpusta	0.057	0.810	0.301	0.198	0.201	0.395	-0.042	0.868	0.213	0.396	0.098	0.699	-0.170	0.501	-0.273	0.273	0.346	0.160
Nakon 90 dana	-0.038	0.873	0.299	0.209	0.226	0.338	0.084	0.741	0.151	0.551	-0.084	0.740	-0.154	0.542	-0.336	0.173	0.328	0.184
mRS																		
Kod otpusta	-0.135	0.571	0.141	0.553	0.200	0.398	-0.018	0.945	0.024	0.924	-0.231	0.356	-0.025	0.923	-0.022	0.932	0.214	0.395
Nakon 90 dana	-0.038	0.872	0.270	0.255	0.267	0.256	0.080	0.753	0.024	0.925	-0.304	0.219	0.031	0.902	-0.145	0.566	0.314	0.204

Tablica 9. Korelacije između serumskih koncentracija heparan sulfata kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Korelacije	Koncentracija heparan sulfata (pg/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NIHSS																		
Prethodno primjeni terapije	-0.599	0.005	-0.455	0.044	-0.406	0.076	-0.144	0.569	-0.012	0.963	0.106	0.676	0.415	0.087	0.454	0.059	0.426	0.078
Kod otpusta	-0.564	0.01	-0.598	0.005	-0.629	0.003	0.063	0.804	0.141	0.578	0.193	0.443	0.336	0.172	0.450	0.061	0.357	0.146
Nakon 90 dana	-0.600	0.005	-0.635	0.003	-0.655	0.002	0.066	0.794	0.180	0.475	0.284	0.253	0.191	0.447	0.320	0.196	0.250	0.318
mRS																		
Kod otpusta	-0.441	0.051	-0.450	0.047	-0.456	0.043	-0.020	0.939	0.383	0.117	0.463	0.053	0.139	0.584	0.319	0.197	0.320	0.195
Nakon 90 dana	-0.535	0.015	-0.532	0.016	-0.514	0.020	-0.147	0.562	0.148	0.558	0.276	0.267	-0.055	0.828	0.147	0.560	0.190	0.451

Tablica 10. Korelacije između serumskih koncentracija hijaluronske kiseline kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Korelacije	Koncentracija hijaluronske kiseline (ng/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NIHSS																		
Prethodno primjeni terapije	0.054	0.819	-0.122	0.608	0.600	0.005	0.220	0.381	0.316	0.201	0.249	0.335	-0.197	0.434	0.250	0.317	0.249	0.320
Kod otpusta	0.068	0.774	-0.177	0.455	0.438	0.053	-0.004	0.987	0.025	0.921	0.116	0.659	0.030	0.905	0.146	0.565	-0.020	0.939
Nakon 90 dana	0.098	0.682	-0.260	0.268	0.493	0.027	-0.022	0.93	-0.023	0.928	0.133	0.610	0.056	0.825	0.172	0.496	0.159	0.528
mRS																		
Kod otpusta	0.178	0.453	-0.209	0.377	0.193	0.415	0.018	0.942	0.075	0.768	0.154	0.556	0.153	0.545	0.081	0.749	0.055	0.827
Nakon 90 dana	0.081	0.733	-0.222	0.348	0.210	0.374	0.039	0.880	0.074	0.770	0.185	0.477	0.074	0.770	0.032	0.901	0.134	0.597

Tablica 11. Korelacije između serumskih koncentracija HIF-1 α kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: P < 0,05

Korelacije	Koncentracija HIF-1 α (pg/mL)																	
	Skupina 1						Skupina 2						Skupina 3					
	T1		T2		T3		T1		T2		T3		T1		T2		T3	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NIHSS																		
Prethodno primjeni terapije	-0.183	0.440	-0.079	0.740	-0.099	0.678	0.167	0.482	0.062	0.795	-0.139	0.559	-0.179	0.449	-0.092	0.699	-0.235	0.318
Kod otpusta	0.177	0.456	-0.086	0.717	-0.061	0.798	-0.218	0.357	-0.300	0.198	-0.062	0.794	0.114	0.632	0.163	0.492	-0.326	0.161
Nakon 90 dana	0.189	0.424	-0.053	0.824	-0.017	0.945	-0.230	0.329	-0.253	0.281	-0.050	0.832	0.105	0.660	0.157	0.508	-0.299	0.200
mRS																		
Kod otpusta	0.115	0.628	-0.206	0.383	-0.196	0.408	-0.075	0.754	-0.159	0.502	0.185	0.435	0.004	0.986	-0.126	0.597	-0.128	0.222
Nakon 90 dana	0.222	0.346	-0.274	0.242	-0.111	0.642	-0.004	0.986	-0.165	0.486	0.218	0.356	0.112	0.639	-0.031	0.897	-0.236	0.317

5. RASPRAVA

Ishemijski moždani udar jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i trajne invalidnosti u svijetu te čini oko 85% svih moždanih udara [138]. Najčešće nastaje kao posljedica tromboze ili embolije moždanih arterija. Naglim prekidom cirkulacije smanjuje se perfuzija moždanog tkiva što u konačnici može dovesti do smrti moždanih stanica. Ranije opisano dovodi do pojave žarišnog neurološkog deficita čija težina i karakteristike ovise o lokalizaciji i opsegu zahvaćenog područja.

Akutni ishemijski moždani udar predstavlja jednu od najčešćih i najtežih neuroloških bolesti današnjice, s izrazitim utjecajem na invaliditet i kvalitetu života oboljelih te na smrtnost. S obzirom na produljenje životnog vijeka i kontinuirani porast udjela starije populacije u ukupnoj svjetskoj populaciji, očekuje se daljnji porast incidencije akutnog ishemijskog moždanog udara u nadolazećim desetljećima. Ovakvi demografski trendovi dodatno opterećuju zdravstvene sustave i naglašavaju potrebu za unapređenjem preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih strategija.

Izraz „vrijeme je mozak” (engl. time is brain) naglašava činjenicu da se živčano tkivo tijekom moždanog udara brzo i nepovratno gubi te da terapijske intervencije moraju biti provedene bez odgode. Procjenjuje se da u svakom trenutku neliječenog ishemijskog moždanog udara uzrokovanog okluzijom velike krvne žile prosječni bolesnik izgubi približno 1.9 milijuna neurona, 13.8 milijardi sinapsi i oko 12 kilometara aksonskih vlakana. Svaki sat bez liječenja odgovara gubitku broja neurona koji bi se inače izgubio tijekom gotovo 3.6 godina normalnog starenja mozga [139]. U akutnom ishemijskom moždanom udaru, golem broj neurona, sinapsi i živčanih vlakana nepovratno se gubi u svakom trenutku tijekom kojeg izostaje liječenje [140]. Ovi podaci snažno ilustriraju razmjere oštećenja i dodatno naglašavaju hitnost terapijskog djelovanja. Moždani udar treba promatrati kao vremenski izrazito osjetljivo stanje u kojem uspjeh liječenja ne ovisi isključivo o odabranoj terapijskoj metodi, već i o brzini njezine primjene. Ishemijski moždani udar stoga predstavlja jedno od najhitnijih neuroloških stanja. Za bolesnike s akutnim ishemijskim moždanim udarom, kao i za zdravstvene djelatnike koji sudjeluju u njihovom zbrinjavanju, svaka sekunda ima presudnu važnost.

Naglasak suvremenog zbrinjavanja akutnog ishemijskog moždanog udara stavljen je na što ranije prepoznavanje simptoma u prehospitalnoj fazi, brz transport bolesnika u hitni bolnički prijem, žurnu neuroradiološku dijagnostiku te pravovremeno započinjanje rekanalizacijske terapije u bolesnika koji zadovoljavaju kriterije sukladno smjernicama [65, 66]. Kraće vrijeme do uspostave reperfuzije značajno povećava vjerojatnost povoljnog funkcionalnog ishoda, jer

se na taj način smanjuje opseg nepovratnog ishemijskog oštećenja uz očuvanje penumbre. Istodobno se smanjuje rizik od razvoja trajnog neurološkog deficita, funkcionalne onesposobljenosti i ovisnosti o tuđoj pomoći. Pravodobna reperfuzija povezana je i s nižom stopom komplikacija, uključujući edem mozga i hemoragijsku transformaciju te omogućuje bolji odgovor na rehabilitacijske postupke. Zbog toga se vrijeme proteklo od nastupa simptoma do započinjanja liječenja smatra jednim od najvažnijih predskazatelja dugoročnog neurološkog oporavka i kvalitete života bolesnika nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

Intravenska tromboliza i mehanička trombektomija predstavljaju temelj suvremenog liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara, s primarnim ciljem što ranije rekanalizacije okludirane velike krvne žile i očuvanja penumbre. Uspjeh ovih terapijskih postupaka izravno ovisi o vremenu započinjanja njihove primjene, budući da se s produljenjem ishemije postupno smanjuje količina vijabilnog moždanog tkiva i povećava opseg nepovratnog oštećenja [141]. Mehanička trombektomija potencijalno je učinkovita u bolesnika s okluzijom velikih krvnih žila, kod kojih omogućuje potencijalnu brzu i visoku stopu rekanalizacije, dok intravenska tromboliza ostaje ključna terapijska opcija u ranom vremenskom prozoru i važna dopuna endovaskularnom liječenju. Kombinacija ovih metoda, kada je indicirana, dodatno povećava vjerojatnost uspješne reperfuzije i boljeg funkcionalnog ishoda.

Unatoč visokoj učinkovitosti rekanalizacijskih terapija, njihov konačni učinak ne ovisi isključivo o što ranijoj primjeni i tehničkoj uspješnosti zahvata, već i o odgovoru moždanog tkiva na ishemiju i reperfuziju, uključujući upalne procese, oksidacijski stres i endotelnu disfunkciju. Stoga se liječenje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom sve više usmjerava prema cjelovitom pristupu koji, uz pravodobnu reperfuziju, uključuje i razumijevanje patofizioloških procesa odgovornih za daljnju progresiju oštećenja moždanog tkiva.

U ovom istraživanju analizirali smo demografske podatke bolesnika te smo uočili da su bolesnici imali prosječno 69 godina, što je u skladu s epidemiološkim podacima koji pokazuju da se incidencija moždanog udara značajno povećava s dobi. Starija životna dob predstavlja jedan od najvažnijih nepromjenjivih čimbenika rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara. Analizirajući spol bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje uočena je statistički značajna razlika među skupinama. U Skupini 1 i Skupini 3 bili su više zastupljeni bolesnici muškog spola, dok su u Skupini 2 oba spola bila jednako zastupljena. Ovakva raspodjela može se djelomično objasniti poznatim epidemiološkim razlikama u pojavnosti moždanog udara između muškaraca i žena, pri čemu muškarci u mlađoj i srednjoj životnoj dobi češće obolijevaju, dok se razlika smanjuje u starijoj dobi. Također, razlike u spolnoj raspodjeli mogle

bi biti povezane i s razlikama u čimbenicima rizika pojedinog bolesnika. Statističkom obradom podataka nismo zabilježili značajnih razlika među skupinama u dobi, trajanju hospitalizacije te ishodu liječenja. Ranije navedeno upućuje na relativnu homogenost ispitivanih skupina. Izostanak razlike u duljini hospitalizacije i ishodu liječenja među skupinama može ukazivati na to da su suvremene rekanalizacijske terapije učinkovite u različitim demografskim skupinama.

Akutni ishemijski moždani udar pokreće složen i intenzivan upalni odgovor koji započinje već u ranim fazama ishemije, a dodatno se pojačava nakon reperfuzije. Aktivacija rezidentnih mikroglijalnih stanica, infiltracija perifernih leukocita te oslobađanje proupalnih citokina i kemokina dovode do progresivnog oštećenja moždanog tkiva [58]. Ovi upalni mehanizmi izravno su povezani s daljnjim razvojem jezgre infarkta i mogućim pogoršanjem kliničkog ishoda. Istodobno, ishemija i reperfuzija uzrokuju značajnu endotelnu disfunkciju, koja se očituje smanjenom bioraspoloživosti NO, poremećajem vazoregulacije, povećanim izražajem adhezijskih molekula te gubitkom integriteta krvno-moždane barijere [54]. Oštećeni endotel postaje proupalni i protrombogen, čime dodatno doprinosi progresiji ishemijskog oštećenja i razvoju komplikacija, uključujući edem mozga i hemoragijsku transformaciju [57]. Upalni odgovor i endotelna disfunkcija međusobno su snažno povezani i djeluju sinergistički te se na taj način pojačava oštećenje moždanog parenhima [142]. Upravo zbog toga, razumijevanje njihove uloge u patofiziologiji akutnog ishemijskog moždanog udara ima važnu ulogu u razvoju novih terapijskih strategija usmjerenih na smanjenje sekundarnog oštećenja mozga i na poboljšanje dugoročnog neurološkog ishoda. Stoga je cilj ovoga istraživanja bio analizirati utjecaj različitih metoda rekanalizacijskog liječenja na upalni odgovor i endotelnu disfunkciju kod akutnog ishemijskog moždanog udara.

Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara obuhvaća intravensku trombolizu i mehaničku trombektomiju. Uvođenjem ovih terapijskih postupaka postignut je značajan napredak u poboljšanju funkcionalnog ishoda i smanjenju mortaliteta bolesnika. Unatoč tome, ukupni oporavak nakon ishemijskog moždanog udara ne ovisi isključivo o uspješnosti rekanalizacije, već o nizu međusobno povezanih čimbenika, uključujući dob bolesnika, opseg infarkta, kolateralnu cirkulaciju, vrijeme proteklo od nastupa tegoba do liječenja te odgovor moždanog tkiva na ishemiju i reperfuziju.

Upalni odgovor ima važnu ulogu u progresiji moždanog oštećenja. Akutni moždani udar potiče oslobađanje proupalnih citokina, koji mogu povećati izražaj adhezijskih molekula na endotelnim stanicama te olakšati ranu migraciju neutrofila i monocita u područje lezije [143]. Naknadno nakupljanje upalnih stanica dodatno doprinosi oštećenju moždanog tkiva putem pojačanog stvaranja ROS i razvoja edema. Postishemijska upala usko je povezana s akutnim

narušavanjem integriteta krvno-moždane barijere, što značajno doprinosi lošijem neurološkom ishodu. Nakon ishemijskog oštećenja mozga dolazi do aktivacije brojnih upalnih stanica, uključujući mikrogliju, neutrofile i monocite [144]. Kao dio upalne reakcije, nekrotično tkivo uklanja se koordiniranim djelovanjem staničnih, humoralnih i metaboličkih mehanizama. Nekroza moždanog parenhima u akutnom ishemijskom moždanom udaru pokreće i sustavni upalni odgovor, koji se očituje porastom perifernih upalnih pokazatelja [145]. Težina moždanog udara povezana je s varijacijama u koncentracijama upalnih biljega, što dodatno potvrđuje njihovu ulogu u patofiziologiji bolesti. U ishemijskom moždanom udaru sudjeluje širok spektar citokina koji mogu imati i proupalne i protuupalne učinke. Među njima, proupalni posrednici poput IL-18 imaju posebno važnu ulogu u poticanju progresije moždanog udara i intenziviranju upalnog odgovora [146].

U ovom istraživanju smo uočili smo statistički značajan porast koncentracije IL-18 u serumu bolesnika liječenih mehaničkom trombektomijom prethodno primjeni terapije i 48 sati nakon provedne terapije u odnosu na bolesnika liječene intravenskom trombolizom te na bolesnike liječene kombinacijom rekanalizacijskih terapije. 24 sata nakon primjene terapije koncentracija IL-18 značajno je porasla u skupini liječenoj mehaničkom trombektomijom u odnosu na skupinu liječenu intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom. Također, koncentracija IL-18 značano je porasla u svim vremenskim točkama u skupini liječenoj mehaničkom trombektomijom u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovakvi rezultati upućuju na to da intravenska tromboliza može modulirati upalni odgovor, što je u skladu s ranijim istraživanjima [147, 148, 149].

Istraživana je serumska koncentracija važnih upalnih čimbenika, TNF- α , IL-6 i hs-CRP, kod bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, koji su liječeni alteplazom. Njihov razina analizirana je prije i nakon primjene alteplaze. Nakon terapije zabilježene su niže vrijednosti TNF- α , IL-6 i hs-CRP u usporedbi početnim vrijednostima, što upućuje na to da intravenska tromboliza smanjuje razinu sustavne upalne aktivnosti [147]. Dodatno istraživanje pokazuje da se nakon primjene alteplaze bilježi smanjenje neuroinflamatorne aktivnosti. Uočeno je značajno sniženje razine IL-6, što dodatno potvrđuje povoljan protuupalni učinak reperfuzijske terapije [148]. Bolesnici s uspješnom trombolizom pokazali su izraženije neurološko poboljšanje, što se očitovalo nižim NIHSS vrijednostima već prvog, kao i sedmog dana nakon liječenja. Istodobno je zabilježeno postupno smanjenje tjelesne temperature te pad broja leukocita u perifernoj krvi, uz istaknuto sniženje razine hs-CRP tijekom ranog postterapijskog razdoblja, što upućuje na slabljenje sustavne upalne reakcije [149].

Upalni posrednici prepoznati su kao ključni sudionici u razvoju moždanog udara, a prethodne studije pokazale su da alteplaza može djelovati protuupalno [150, 151]. Alteplaza smanjuje oslobađanje upalnih posrednika, ograničava upalom posredovano oštećenje tkiva i pridonosi neurološkom oporavku [150].

Endotelni glikokaliks predstavlja ključnu, ali izrazito ranjivu komponentu moždane vaskulature. Njegova degradacija potiče poremećaj normalne funkcije endotela, olakšava prolazak molekula kroz vaskularnu stijenku te aktivira upalne mehanizme, što može nepovoljno utjecati na terapijski odgovor [152]. Gubitkom zaštitne uloge glikokaliksa endotel postaje osjetljiviji na hemodinamsko opterećenje i oksidativni stres. Budući da glikokaliks ima središnju ulogu u kontroli vaskularne reaktivnosti, mikrocirkulacijskih procesa i održavanju vaskularne ravnoteže, njegovo oštećenje može značajno doprinijeti lošijem kliničkom ishodu kod bolesnika s ishemijskim moždanim udarom. Prethodna istraživanja pokazala su povišene koncentracije sastavnica endotelnog glikokaliksa u plazmi bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom [153, 154].

U ovom istraživanju uočili smo značajan porast koncentracije sindekana-1 kod svih ispitivanih skupina u svim vremenskim točkama u odnosu na kontrolnu skupinu. Ranije navedeno upućuje na to da sam moždani udar neizbježno dovodi do oštećenja endotelnog glikokaliksa, neovisno o etiologiji moždanog udara ili vrsti rekanalizacijske terapije. Dodatno, prati se značajan porast koncentracije sindekana-1 u svim vremenskim točkama u skupini bolesnika liječenih mehaničkom trombektomijom u odnosu na skupinu koja je liječena mehaničkom trombektomijom i trombolizom. Uočava se značajan porast koncentracije sindekana-1 u skupini bolesnika liječenih mehaničkom trombektomijom u odnosu na skupinu liječenu intravenskom trombolizom prethodno terapiji i 24 sata nakon. 48 sati nakon liječenja nema statistički značajne razlike u koncentraciji sindekana-1 između ranije navedenih skupina. Također se prati značajan porast u koncentraciji sindekana-1 u skupini liječenoj mehaničkom trombektomijom i trombolizom u odnosu na skupinu liječenu intravenskom trombolizom 24 i 48 sati nakon primjene rekanalizacijske terapije.

Dobiveni rezultati upućuju na to da trombolitička terapija, samostalno ili prije mehaničke trombektomije, može imati zaštitni učinak na endotelni glikokaliks u odnosu na samu mehaničku trombektomiju. Takvi rezultati u skladu su s ranijim istraživanjem te podupiru pretpostavku da alteplaza može djelomično smanjiti degradaciju sindekana-1 i time očuvati integritet glikokaliksa [155]. Učinak alteplaze na oslobađanje sindekana-1 vjerojatno je posredan. Trombolitički lijekovi ostvaruju svoj fibrinolitički učinak aktivacijom plazminogena u plazmin, koji razgrađuje fibrinogen i različite čimbenike koagulacije, uključujući faktor V.

Koagulacijski faktor V djeluje kao kofaktor te s faktorom X tvori protrombinaza kompleks, koji omogućuje pretvorbu protrombina u trombin. Aktivirani trombin potiče oslobađanje heparanaze iz trombocita i granulocita u cirkulaciju. HPSE je endoglikozidaza koja selektivno cijepa lance heparan sulfata u endotelnom glikokaliksa, što dovodi do pojačanog otpuštanja sindekana-1 [156]. Povišena koncentracija sindekana-1 u serumu može se smatrati potencijalnim biljekom razgradnje endotelnog glikokaliksa. Također treba imati na umu da trombolitički lijekovi potencijalno smanjuju veličinu tromba, čime se olakšava postupak mehaničke trombektomije. Ranije navedeno dovodi do manjeg oštećenje endotela te posljedično niže razine sindekana-1 u serumu.

Također smo uočili značajan porast koncentracije heparan sulfata u skupini liječenoj mehaničkom trombektomijom u odnosu na skupinu liječenu intravenskom trombolizom u svim vremenskim točkama. Uzimajući u obzir podatke o sindekanu-1, može se pretpostaviti postojanje sličnog patofiziološkog mehanizma. Dobiveni podatci upućuju na mogući zaštitni učinak trombolitičke terapije na endotelni glikokaliks te na izraženiji mehanički učinak na samu stijenku krvne žile tijekom trombektomije. U skupini liječenoj intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom nisu zabilježene statistički značajne razlike u koncentraciji heparan sulfata u odnosu na ostale dvije skupine, no vrijednosti su bile intermedijarne, što dodatno podupire ranije navedenu interpretaciju. Ne bilježi se statistički značajna razlika u koncentraciji heparan sulfata između i skupina i kontrolne skupine, što upućuje na relativnu stabilnost ovog biljega u bolesnika s moždanim udarom.

U istraživanju uočili smo značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline u svim skupinama prethodno primjeni rekanalizacijske terapije u odnosu na kontrolnu skupinu. U skupinama liječenima intravenskom trombolizom i kombinacijom rekanalizacijskih terapija, značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline u odnosu na kontrolnu skupinu prati se i 24 sata i 48 sati nakon primjene terapije. Ranije navedeno upućuje na to da je porast koncentracije hijaluronske kiseline povezan s primijenjenom vrstom rekanalizacijske terapije. U svim vremenskim točkama nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji hijaluronske kiseline u pojedinim skupinama, što ukazuje na relativnu stabilnost koncentracija hijaluronske kiseline tijekom vremena. Usporedba između skupina pokazala je jedino značajan porast koncentracije hijaluronske kiseline prethodno primjeni terapije u skupini liječenoj trombolizom u odnosu na skupinu liječenu mehaničkom trombektomijom. Ovaj nalaz može upućivati na to da okluzija mikrocirkulacije dovodi do izraženije razgradnje hijaluronske kiseline u odnosu na okluziju većih krvnih žila. Obzirom na izostanak dinamičkih promjena unutar skupina, veći uzorak bolesnika ili drugačiji odabir vremenskih točaka mogao bi

omogućiti jasnije razumijevanje promjena koncentracije hijaluronske kiseline u bolesnika liječenih rekanalizacijskim terapijama.

Ranije navedeni rezultati upućuju na različite obrasce oštećenja endotelnog glikokaliksa, vjerojatno odražavajući razlike između mehaničkih i enzimskih mehanizama reperfuzije. Povišene cirkulirajuće koncentracije heparan sulfata u bolesnika liječenih trombektomijom najvjerojatnije odražavaju akutno mehaničko oštećenje površinskog sloja endotela, uzrokovano izravnim kontaktom instrumenata s endotelnom površinom tijekom uklanjanja tromba te naglim oksidacijskim stresom induciranim reperfuzijom. Stoga mehanička trombektomija može selektivno poticati otpuštanje strukturno vezanih sastavnica glikokaliksa, osobito heparan sulfata i sindekana-1. Nasuprot tome, povišene koncentracije hijaluronske kiseline u bolesnika liječenih intravenskom trombolizom vjerojatno odražavaju biokemijski posredovan endotelni odgovor, koji može poticati enzimsku razgradnju hijaluronske kiseline.

U našem istraživanju uočili smo značajan porast koncentracije HIF-1 α u skupini liječenoj intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom u odnosu na skupinu liječenu mehaničkom trombektomijom u svim vremenskim točkama. Također, uočen je statistički značajan porast koncentracije HIF-1 α u svim ispitivanim skupinama u odnosu na kontrolnu skupinu u svim vremenskim točkama. HIF-1 α osjetljiv je regulator homeostaze kisika, a njegova se ekspresija brzo inducira nakon ishemije. Ima važnu ulogu u patofiziologiji moždanog udara, uključujući regulaciju upalnog odgovora, angiogenezu, metabolizam glukoze i regulaciju krvno-moždane barijere [157]. Zbog ranije navedenog očekivan je porast koncentracije HIF-1 α u serumu kod svih bolesnika s ishemijskim moždanim udarom u odnosu na kontrolnu skupinu. Trombolitička terapija aktivira matriks-metaloproteinaze, koje dodatno doprinose disrupciji krvno-moždane barijere. Posljedično, može doći do većeg otpuštanja proteina u sistemsku cirkulaciju, uključujući HIF-1 α [158]. Reperfuzija nakon mehaničke trombektomije može dovesti do povećane produkcije ROS-a. ROS smanjuju razgradnju HIF-1 α inhibicijom prolil hidroksilaze [159]. Ranije navedeno dovodi do akumulacije HIF-1 α . Posljedično, sinergističko djelovanje navedenih mehanizama kod bolesnika liječenih kombinacijom intravenske trombolize i mehaničke trombektomije može dovesti do većih koncentracija HIF-1 α . Manji porast HIF-1 α u skupini liječenoj samo mehaničkom trombektomijom mogao bi se objasniti bržom i potpunijom reperfuzijom, koja skraćuje trajanje hipoksije tkiva i time smanjuje stimulaciju HIF-1 α signalnog puta. Nasuprot tome, kod trombolize reperfuzija može biti sporija ili nepotpuna, što produljuje hipoksični podražaj i može rezultirati većom ekspresijom HIF-1 α . Nismo uočili statistički značajnu korelaciju između IL-18 i HIF-1 α .

Rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajnu negativnu korelaciju između IL-18 i hijaluronske kiseline u skupini liječenoj trombolizom 48 sati nakon primjene terapije. Alteplaza može smanjiti upalnu aktivnost i posljedično sniziti razinu IL-18, dok istodobno otapa tromb koji je uzrokovao moždani udar. Nakon razgradnje tromba dolazi do porasta hijaluronske kiseline u serumu, što može objasniti uočenu negativnu korelaciju. U skupini liječenoj intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom zabilježena je statistički značajna pozitivna korelacija između IL-18 i hijaluronske kiseline u svim vremenskim točkama, moguće kao posljedica zajedničkog učinka mehaničkog stresa na stijenku krvne žile i trombolitičke terapije na sam tromb. U skupini liječenoj mehaničkom trombektomijom statistički značajna pozitivna korelacija između IL-18 i hijaluronske kiseline uočena je samo 48 sati nakon rekanalizacijske terapije, što može upućivati na to da su učinci mehaničkog stresa i reperfuzijskog oštećenja postali izraženiji s vremenskim odmakom.

Analizom odnosa između IL-18 i heparan sulfata utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija u svim vremenskim točkama u skupini liječenoj intravenskom trombolizom. Prije početka liječenja ta povezanost može odražavati istodobno pojačanje upalne aktivnosti, označene porastom IL-18, i otpuštanje heparan sulfata kao dijela endotelnog antitrombotskog odgovora. Nakon započinjanja trombolitičke terapije jačina ove korelacije se smanjivala, što može upućivati na postupnu potrošnju ili iscrpljenje heparan sulfata tijekom razgradnje tromba i trajne endotelne aktivacije. Uočili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju između IL-18 i sindekana-1 u skupini liječenoj intravenskom trombolizom prethodno primjeni terapije, što sugerira da je upalni odgovor prije terapije mogao potaknuti dodatnu razgradnju glikokaliksa te na taj način dovesti do porasta serumskih vrijednosti sindekana-1.

IL-18 i biljezi endotelnog glikokaliksa mogu imati značajnu vrijednost u stratifikaciji rizika i predviđanju kliničkog ishoda u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Njihova zajednička analiza može pružiti dodatne informacije o upalnom i endotelnom odgovoru u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara, koje standardni klinički i neuroradiološki pokazatelji ne mogu u potpunosti obuhvatiti.

Analizom rezultata uočili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju između IL-18 i NIHSS vrijednosti prethodno primjeni terapije u skupini bolesnika liječenih intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom, što upućuje na to da je viša razina sistemske upalne aktivnosti povezana s težim neurološkim deficitom.

U skupini bolesnika liječenih intravenskom trombolizom utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između koncentracije heparan sulfata i NIHSS vrijednosti (pri prijemu, otpustu i nakon 90 dana), kao i mRS-a (pri otpustu i nakon 90 dana). Iako povišene razine

heparan sulfata odražavaju izraženije oštećenje endotelnog glikokaliksa, u ovoj skupini uočena je negativna povezanost s neurološkim ishodima. Ovaj nalaz može se objasniti dinamičkim promjenama koncentracije heparan sulfata nakon ishemije i reperfuzije, uključujući njegovo ubrzano uklanjanje ili potrošnju u bolesnika s najtežim kliničkim prezentacijama. Na koncentraciju heparan sulfata dodatno može utjecati i vrijeme uzorkovanja u odnosu na vrijeme nastupa moždanog udara. Stoga, iako je povišena koncentracija heparan sulfata pokazatelj razgradnje endotelnog glikokaliksa, njegova povezanost s ishodima liječenja vjerojatno je modulirana težinom moždanog udara, iscrpljenjem endotela i sustavnim regulatornim mehanizmima. Ovaj rezultat treba tumačiti s oprezom.

Nadalje, u bolesnika liječenih intravenskom trombolizom zabilježena je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije hijaluronske kiseline i NIHSS vrijednosti prethodno primjeni terapije te nakon 90 dana. Čak i uz uspješnu trombolizu, početno ishemijsko oštećenje i razgradnja endotelnog glikokaliksa već su nastupili. Stoga koncentracije hijaluronske kiseline pri prijemu mogu odražavati opseg vaskularnog i tkivnog oštećenja prije reperfuzijske terapije, što objašnjava njihovu povezanost s početnim neurološkim deficitom. Iako tromboliza poboljšava rekanalizaciju i može ograničiti dodatno oštećenje, perzistentna upala može ometati neurološki oporavak i funkcionalnu regeneraciju, što može pridonijeti višim NIHSS vrijednostima i u kasnijem praćenju.

S aspekta liječenja, uočene korelacije ističu važnost upalnih i endotelnih signalnih putova kao potencijalnih terapijskih ciljeva. Signalizacija posredovana IL-18-om, kao i razgradnja endotelnog glikokaliksa, predstavljaju mehanizme koji bi mogli biti podložni terapijskoj modulaciji u ishemijsko-reperfuzijskom oštećenju mozga. Potrebna su daljnja eksperimentalna i klinička istraživanja kako bi se utvrdilo može li modulacija navedenih putova dovesti do poboljšanja mikrovaskularne funkcije i neurološkog ishoda.

Sve veći broj dokaza upućuje na važnu ulogu IL-18 i endotelnog glikokaliksa u akutnom ishemijskom moždanom udaru. IL-18, kao snažan proupalni citokin, sudjeluje u pokretanju i održavanju upalnog odgovora, čime pridonosi sekundarnom oštećenju moždanog tkiva i pogoršanju neurološkog deficita. Istodobno, razgradnja endotelnog glikokaliksa dovodi do gubitka zaštitne funkcije endotela, povećanja vaskularne propusnosti i narušavanja krvno-moždane barijere, što dodatno pojačava lokalni i sustavni upalni odgovor [160]. Obzirom na ranije navedeno, IL-18 i sastavnice endotelnog glikokaliksa, poput heparan-sulfata i hijaluronske kiseline, predstavljaju potencijalne biljege u ranoj fazi bolesti. Njihove povišene koncentracije mogu odražavati intenzitet upalnog odgovora i oštećenja endotela te omogućiti ranije prepoznavanje bolesnika s povećanim rizikom od razvoja teže kliničke slike i lošijeg

ishoda liječenja [161, 162]. Nadalje, serijsko praćenje navedenih biljega može pružiti dodatni uvid u dinamiku endotelne ozljede i upalne aktivnosti tijekom akutne faze, ali i u odgovor na primijenjenu rekanalizacijsku terapiju [163]. S terapijskog gledišta, ovi nalazi otvaraju mogućnost razvoja novih, ciljanih neuroprotektivnih strategija. Terapijski pristupi usmjereni na modulaciju signalnih puteva posredovanih IL-18 te na očuvanje ili obnovu endotelnog glikokaliksa mogli bi pridonijeti smanjenju opsega ishemijskog oštećenja, ograničavanju reperfuzijom potaknute upalne reakcije i poboljšanju funkcionalnog oporavka. Uvođenje IL-18 i biljega endotelnog glikokaliksa u kliničku praksu može predstavljati važan korak prema individualiziranom terapijskom i dijagnostičkom pristupu bolesnicima s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i analize rezultata, donose se sljedeći zaključci:

Mehanička trombektomija dovodi do izraženijeg upalnog odgovora u usporedbi s intravenskom trombolizom, što se može objasniti dodatnim mehaničkim oštećenjem stijenke krvne žile i bržom uspostavom reperfuzije. Nasuprot tome, kod bolesnika liječenih intravenskom trombolizom uočava se modulacija upalnog odgovora u smjeru njegovog smanjenja, što upućuje na potencijalni protuupalni učinak ove terapije.

Rekanalizacijske terapije imaju različite obrasce oštećenja endotelnog glikokaliksa. Mehanička trombektomija uzrokuje oštećenje endotelnog glikokaliksa izravnim kontaktom instrumenata sa stijenkom krvne žile tijekom uklanjanja tromba te naglom reperfuzijom. Ranije navedeno očituje se porastom strukturno vezanih sastavnica glikokaliksa, heparan sulfata i sindekana-1.

Intravenska tromboliza djeluje dvosmjerno na endotelni glikokaliks. Povišene koncentracije hijaluronske kiseline kod bolesnika liječenih intravenskom trombolizom odražavaju biokemijski posredovan endotelni odgovor, odnosno enzimsku razgradnju hijaluronske kiseline. Intravenska tromboliza posredno smanjuje degradaciju sindekana-1 i heparan sulfata i na taj način ima zaštitni učinak na endotelni glikokaliks.

Povišene razine HIF-1 α odražavaju intenzitet i trajanje hipoksije moždanog parenhima nakon ishemijskog moždanog udara. Brža i potpunija reperfuzija, kakva se postiže mehaničkom trombektomijom, ograničava trajanje hipoksičnog podražaja i na taj način smanjuje ekspresiju HIF-1 α . Suprotno tome, postupnija reperfuzija nakon intravenske trombolize može produljiti hipoksični stres, što rezultira višim koncentracijama ovog faktora. Stoga HIF-1 α može služiti kao osjetljiv biljeg za procjenu učinkovitosti reperfuzijske terapije i veličine ishemijskog oštećenja.

Povišena sistemska upalna aktivnost povezana je s izraženijim neurološkim deficitom. Uočene korelacije između upalnih i endotelnih biljega ukazuju na složenu međusobnu povezanost upalnog odgovora i oštećenja endotelnog glikokaliksa, koja ovisi o vrsti primijenjene rekanalizacijske terapije te o vremenskom intervalu od nastupa moždanog udara do postignute reperfuzije.

Povišena koncentracija heparan sulfata pokazatelj izraženijeg oštećenja endotelnog glikokaliksa. U skupini liječenoj intravenskom trombolizom uočena je negativna korelacija između koncentracije heparan sulfata i ishoda liječenja. Njegova povezanost s ishodima liječenja vjerojatno je modulirana težinom moždanog udara, iscrpljenjem endotela i sustavnim regulatornim mehanizmima.

Koncentracija hijaluronske kiseline pri prijemu može služiti kao pokazatelj opsega početnog vaskularnog i tkivnog oštećenja. Unatoč učinkovitosti intravenske trombolize u postizanju rekanalizacije, prethodno nastalo oštećenje endotelnog glikokaliksa i perzistentna upalna aktivnost mogu ograničiti neurološki oporavak, što se očituje kroz više NIHSS vrijednosti u kasnijem praćenju bolesnika.

Zaključno, rezultati istraživanja ukazuju na važnu ulogu IL-18, biljega razgradnje endotelnog glikokaliksa i HIF-1 α kod bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su liječeni rekanalizacijskim terapijama. Praćenje ovih biljega kod bolesnika liječenih rekanalizacijskim terapijama može pružiti važne informacije o ishodu liječenja te pomoći u prepoznavanju bolesnika s većim rizikom od sekundarnih komplikacija. Uključivanje ovih biljega u kliničku praksu moglo bi doprinijeti individualiziranom pristupu liječenja bolesnika.

7. LITERATURA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP i sur. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064–89.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021;97:S6–16.
3. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23(1):15–39.
4. Ramos-Cabrera P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke* 2011;42:S7–11.
5. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7609.
6. Ho JP, Powers WJ. Contemporary Management of Acute Ischemic Stroke. *Ann Rev Med* 2025;76(1):417-429.
7. Soldozy S, Dalzell C, Skaff A i sur. Reperfusion injury in acute ischemic stroke: Tackling the irony of revascularization. *Clin Neurol Neurosurg* 2023;225:107574.
8. Feigin VL, Brainin M, Norrving B i sur. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke* 2024;20(2):132-144.
9. Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Global Stroke Belt. *Stroke* 2015;46(12):3564–70.
10. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2023. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ); 2024. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/09/Izvjesce_umrli_2023_1.pdf
11. Sič A, Andrejić N, Ivanović J i sur. Stroke in Young Adults: An Overview and Non-Pharmacological Preventive Strategies. *Brain Sci* 2025;15(4):375.
12. Algra A, Wermer MJH. Stroke in 2016: Stroke is treatable, but prevention is the key. *Nat Rev Neurol* 2017;13(2):78–9.
13. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke Prevention - Medical and Lifestyle Measures. *Eur Neurol* 2015;73(3-4):150–7.
14. Norrving B, Barrick J, Davalos A I sur. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J* 2018;3(4):309–36.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter

- clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35–41.
16. Rathburn CM, Mun KT, Sharma LK, Saver JL. TOAST stroke subtype classification in clinical practice: implications for the Get With The Guidelines-Stroke nationwide registry. *Front Neurol* 2024;15:1375547.
 17. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg* 2017;159:93–106.
 18. 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? *J Pers Med* 2022;12(3):496.
 19. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat* 2018;2018:1–6.
 20. Dziadkowiak E, Chojdak-Łukasiewicz J, Guziński M, Noga L, Paradowski B. The Usefulness of the TOAST Classification and Prognostic Significance of Pyramidal Symptoms During the Acute Phase of Cerebellar Ischemic Stroke. *Cerebellum* 2015;15(2):159–64.
 21. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472–95.
 22. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM i sur. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation* 2012;125(1):188–97.
 23. Howard G, Cushman M, Howard VJ i sur. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2013;44(5):1282–7.
 24. Kissela B, Khoury J, Alwell K i sur. Stroke Incidence Rates in a Biracial Metropolitan Population: The Importance of County-Level Data (P6.006). *Neurology*. 2016;86.
 25. Gardener H, Sacco RL, Rundek T, Battistella V, Cheung YK, Elkind MSV. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2020;51(4):1064–9.
 26. Howard G, Kissela BM, Kleindorfer DO i sur. Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs recurrent stroke. *Neurology* 2016;86(7):637–42.
 27. Carey RM, Whelton PK. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med* 2020;168(5):351.

28. Qu L, Fang S, Lan Z i sur. Association between atherogenic index of plasma and new-onset stroke in individuals with different glucose metabolism status: insights from CHARLS. *Cardiovasc Diabetol* 2024;23(1).
29. Choi SE, Sagris D, Hill A, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2023;21(1):35–56.
30. Che B, Zhong C, Zhang R i sur. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):34.
31. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ i sur. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(8):e254/e743.
32. Wiley TMP, Poirier P, Burke LE i sur. Obesity and Cardiovascular disease: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(21):984–1010.
33. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke. *Medicine* 2019;98(12).
34. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 2017;48(2):513–9.
35. Cummock JS, Wong KK, Volpi JJ, Wong ST. Reliability of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale between Emergency Room and Neurology Physicians for Initial Stroke Severity Scoring. *Cureus* 2023;15(4).
36. Zhuo Y, Qu Y, Wu J i sur. Estimation of stroke severity with National Institutes of Health Stroke Scale grading and retinal features. *Medicine* 2021;100(31):e26846.
37. Makharia A, Agarwal A, Garg D, Vishnu VY, Srivastava MVP. The Pitfalls of NIHSS: Time for a New Clinical Acute Stroke Severity Scoring System in the Emergency? *Ann Indian Acad Neurol* 2024;27(1):15.
38. Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV i sur. Standardized Nomenclature for Modified Rankin Scale Global Disability Outcomes: Consensus Recommendations From Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI. *Stroke* 2021;52(9):3054–62.
39. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017;48(7):2007–12.
40. Yuh WTC, Alexander MD, Ueda T i sur. Revisiting Current Golden Rules in Managing Acute Ischemic Stroke: Evaluation of New Strategies to Further Improve Treatment Selection and Outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(1):32–41.
41. Lee CL, Kandasamy R, Mohammad Raffiq MAB. Computed tomography perfusion in detecting malignant middle cerebral artery infarct. *Surg Neurol Int* 2019;10:159.

42. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke* 2019;50(1):34–7.
43. Barik A, Malik N, Dubey A, Karmarkar G, Kumari A, Mukherjee U, et al. Neurochemical exploration for therapeutic advancements in stroke. *Neuroscience* 2025;579:355–81.
44. Kaplan-Arabaci O, Acari A, Ciftci P, Gozuacik D. Glutamate Scavenging as a Neuroreparative Strategy in Ischemic Stroke. *Front Pharmacol* 2022;13:866738.
45. Wang Y, Ge M, Wang J, Xu Y, Wang N, Xu S. Metabolic reprogramming in ischemic stroke: when glycolytic overdrive meets lipid storm. *Cell Death Dis* 2025;16(1).
46. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci* 2020;14(51).
47. Kovacheva E, Gevezova M, Koeva M i sur. Mitochondrial Function, Oxidative Stress, Inflammation and Thrombolytic Treatment in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2025;26(21):10289.
48. Li Y, Wang Y, Yang W i sur. ROS-responsive exogenous functional mitochondria can rescue neural cells post-ischemic stroke. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1207748.
49. Harris K, Won SJ, Uruk G i sur. Excitotoxic neuronal death requires superoxide entry into neurons through volume-regulated anion channels. *Sci Adv* 2025;11(35).
50. Dev P, Ekhlak M, Dash D, Pathak A. Platelet function suggests cardioembolic aetiology in cryptogenic stroke. *Sci Rep* 2023;13(1):7615–5.
51. Zhu H, Hu S, Li Y i sur. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol* 2022;13.
52. Hao Y, Ding J, Hong R, Bai S, Wang Z, Mo C, et al. Increased interleukin-18 level contributes to the development and severity of ischemic stroke. *Aging* 2019;11(18).
53. Hu W, Chen Z. Role of Histamine and Its Receptors in Cerebral Ischemia. *ACS Chem Neurosci* 2012;3(4):238–47.
54. Wang L, Xiong X, Zhang L, Shen J. Neurovascular Unit: A critical role in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther* 2021;27(1):7–16.
55. Chen S, Shao L, Ma L. Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood–Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. *Front Cell Neurosci* 2021;15:716825.
56. Xue S, Zhou X, Yang Z, Si X, Sun X. Stroke-induced damage on the blood–brain barrier. *Front Neurol* 2023;14:1248970.
57. Islam R, Jan-Eric Ahlfors, Siu R, Noman H, Roya Akbary, Morshead CM. Inhibition of Apoptosis in a Model of Ischemic Stroke Leads to Enhanced Cell Survival, Endogenous

- Neural Precursor Cell Activation and Improved Functional Outcomes. *Int J Mol Sci* 2024;25(3):1786–6.
58. Radak D, Katsiki N, Resanovic I i sur. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;15(2):115–22.
 59. Matys P, Mirończuk A, Starosz A i sur. Expanding Role of Interleukin-1 Family Cytokines in Acute Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 2024;25(19):10515.
 60. Sergeeva SP, Savin AA, Litvitskiy PF. A role of the Fas system in the pathogenesis of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2016;116(3 Pt 2):3–8.
 61. Guo S, Saver JL. A pilot comparison of the retention rates of FAST and BEFAST stroke warning-sign mnemonics. *Front Neurol* 2025;16:1624800.
 62. M. Ziad Darkhabani, Homa-Bonell JK, Thoreson L, Bobholz JA, Spaulding D, Engebose M. BE FAST Versus FAST: A Randomized Pilot Trial Comparing Retention of Stroke Symptoms Between 2 Mnemonics. *J Am Heart Assoc* 2024;13(19).
 63. Zachrison KS, Nielsen VM, de la Ossa NP i sur. Prehospital Stroke Care Part 1: Emergency Medical Services and the Stroke Systems of Care. *Stroke* 2022;54(4).
 64. Richards CT, Oostema JA, Chapman SN i sur. Prehospital Stroke Care Part 2: On-Scene Evaluation and Management by Emergency Medical Services Practitioners. *Stroke* 2023; 54(5):1416-1425.
 65. Berge E, Whiteley W, Audebert H i sur. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6(1):239698732198986.
 66. Turc G, Bhogal P, Fischer U i sur. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 2019;4(1):6–12.
 67. NICE. Recommendations | Stroke and Transient Ischaemic Attack in over 16s: Diagnosis and Initial Management | Guidance | NICE. [Nice.org.uk](https://www.nice.org.uk). NICE; 2019.
 68. Prodi E, Danieli L, Manno C i sur. Stroke Mimics in the Acute Setting: Role of Multimodal CT Protocol. *Am J Neuroradiol* 2021;43(2):216–22.
 69. Harvey J, Al Kasab S, Almallouhi E i sur. Door to needle time and functional outcome for mild ischemic stroke over telestroke. *J Telemed Telecare* 2019;25(6):365–9.
 70. Rangel I, Palmisciano P, Vanderhye VK i sur. Optimizing Door-to-Groin Puncture Time: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2022;6(4):327-336

71. Pereira A, Alakbarzade V, Lowe D, Hargroves D. Computed Tomography Perfusion in Acute Stroke Assessment. *Cerebrovasc Dis* 2024;1–7.
72. Tsuda A, Oura D, Ihara R. The comparison of MRI and CT protocol examination times for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Radiol Phys Technol* 2025;18(4):1025-1032.
73. Tedyanto EH, Tini K, Pramana NAK. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Cureus* 2022;14(7):e27224
74. Gottula AL, Barreto AD, Adeoye O. Alteplase and Adjuvant Therapies for Acute Ischemic Stroke. *Semin Neurol* 2021;41(1):16-27.
75. Chen CH, Lee CW, Hsieh YC i sur. Comparing Low- or Standard-Dose Alteplase in Endovascular Thrombectomy: Insights From a Nationwide Registry. *Stroke* 2024; 55(3):532-540
76. Yayan J. Effects of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke. *Int J Gen Med.* 2012;5:743-51.
77. Du H, Lei H, Ambler G i sur. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10(23):e022303.
78. Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. *Neurology* 2021;97:S126-S136.
79. Munoz A, Jabre R, Orenday-Barraza JM i sur. A review of mechanical thrombectomy techniques for acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* 2023;29(4):450-458
80. Derex L, Cho TH. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173(3):106-113.
81. Santos ACFF, Coelho LLS, Caldas GC, Araújo LC, Gagliardi VDB, Carbonera LA. General anesthesia versus conscious sedation in mechanical thrombectomy for patients with acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2024;82(4):1-7.
82. Brouwer J, Smaal JA, Emmer BJ i sur. Endovascular Thrombectomy in Young Patients With Stroke: A MR CLEAN Registry Study. *Stroke* 2021;53(1):34-42
83. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH i sur. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31
84. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin LÅ. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2016;86(11):1053-9

85. Saber H, Rajah GB, Kherallah RY, Jadhav AP, Narayanan S. Comparison of the efficacy and safety of thrombectomy devices in acute stroke: a network meta-analysis of randomized trials. *J Neurointerv Surg* 2018;10(8):729-734
86. Morsi S, Ghozy S, Elfil M i sur. Endovascular thrombectomy for DAWN- and DEFUSE-3 ineligible acute ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2024;271(5):2230-2237
87. Rio Bartulos C, Lier D, Sahl H, Abu-Mugheisib M, Spreer A, Wiggermann P. Mechanical thrombectomy in ischemic stroke: Parameters affecting the TICI outcome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;79(1):19-26.
88. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB. HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2019;11(5):433-438.
89. Dunne T, Patel K, Siegler JE. How Low Do We Go? NIHSS in Anterior Circulation Thrombectomy Decision-Making. *Stroke Vasc Interv Neurol* 2024;4(5):e001212.
90. Abbas R, Herial NA, Naamani KE i sur. Mechanical Thrombectomy in Patients Presenting with NIHSS Score <6: A Safety and Efficacy Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31(3):106282
91. McCarthy DJ, Tonetti DA, Stone J i sur. More expansive horizons: a review of endovascular therapy for patients with low NIHSS scores. *J Neurointerv Surg* 2021;13(2):146-151.
92. Naldi A, D'Agata F, Pracucci G i sur. Mechanical Thrombectomy in Prestroke Disability: Data From the Italian Endovascular Stroke Registry. *Stroke* 2025;56(4):850-857.
93. Ducroux C, Derex L, Nourredine M i sur. Successful thrombectomy is beneficial in patients with pre-stroke disability: Results from an international multicenter cohort study. *J Neuroradiol* 2023;50(1):59–64.
94. Miyake S, Akimoto T, Nakai Y i sur. Efficacy and safety of thrombectomy for acute ischaemic stroke in patients with pre-stroke mRS scores of 2-3: Real-world evaluation from an open-label, prospective, multicentre, observational study. *Interv Neuroradiol* 2025;31(6):778-785.
95. De Mase A, Spina E, Servillo G i sur. Some minutes matter more: Groin-to-recanalization is the main time-related predictor of outcome in acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* 2024.
96. Medrano-Martorell S, Pumar-Pérez M, González-Ortiz S, Capellades-Font J. A review of the anatomy of the middle cerebral artery for the era of thrombectomy: A radiologic tool based on CT angiography and perfusion CT. *Radiologia (Engl Ed)* 2021;63(6):505-511.

97. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T i sur. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418.
98. Hashmi TM, Ahmed M, Ashraf H i sur. Efficacy and safety of bridging intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. 2025:15910199251368728.
99. Shakir M, Ahmed M, Alidina Z i sur. Post-thrombectomy rehabilitation strategies and 90-day outcomes in acute ischemic stroke patients enrolled in randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol* 2025
100. Shahid J, Kashif A, Shahid MK. A Comprehensive Review of Physical Therapy Interventions for Stroke Rehabilitation: Impairment-Based Approaches and Functional Goals. *Brain Sci* 2023;13(5):717.
101. Li X, He Y, Wang D, Rezaei MJ. Stroke rehabilitation: from diagnosis to therapy. *Front Neurol* 2024;15:1402729.
102. Winstein CJ, Stein J, Arena R I sur. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47(6):e98-e169.
103. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract* 2020;2:17.
104. Sheppard SM, Sebastian R. Diagnosing and managing post-stroke aphasia. *Expert Rev Neurother* 2021;21(2):221-234.
105. Chiamonte R, Pavone P, Vecchio M. Speech rehabilitation in dysarthria after stroke: a systematic review of the studies. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56(5):547-562.
106. Roesner K, Scheffler B, Kaehler M, Schmidt-Maciejewski B, Boettger T, Saal S. Effects of physical therapy modalities for motor function, functional recovery, and post-stroke complications in patients with severe stroke: a systematic review update. *Syst Rev* 2024;13(1):270.
107. Ballester BR, Ward NS, Brander F, Maier M, Kelly K, Verschure PFMJ. Relationship between intensity and recovery in post-stroke rehabilitation: a retrospective analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(2):226-228.
108. Benkő S, Dénes Á. Microglial Inflammatory Mechanisms in Stroke: The Jury Is Still Out. *Neuroscience* 2024;550:43-52.

109. Zhao H, Li Y, Zhang Y, He WY, Jin WN. Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in Stroke: A Review of Current Advances. *Neuroimmunomodulation* 2022;29(4):255-268.
110. Georgakis MK, Melton P, Živković L, Kopczak A, Katsanos AH. Anti-Inflammatory Therapies for Atherosclerotic Stroke Prevention. *Neurology* 2025;105(9):e214214.
111. Soliman AM, Das S, Mahakkanukrauh P. Inflammatory Molecular Mediators and Pathways Involved in Vascular Aging and Stroke: A Comprehensive Review. *Curr Med Chem* 2022;29(34):5522-5542.
112. Bourne JH, Suthya AR, Wanrooy BJ i sur. Microglia are prominent producers of inflammatory cytokines during the hyperacute phase of ischemic stroke. *Commun Biol* 2025;8(1).
113. Muroi M, Tanamoto K. TRAF6 distinctively mediates MyD88- and IRAK-1-induced activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol* 2008;83(3):702-7.
114. Yasuda, K.; Nakanishi, K.; Tsutsui, H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20, 649.
115. Hong P, Gu RN, Li FX i sur. NLRP3 inflammasome as a potential treatment in ischemic stroke concomitant with diabetes. *J Neuroinflammation* 2019;16(1).
116. Sarchielli P, Nardi K, Chiasserini DEP i sur. Immunological profile of silent brain infarction and lacunar stroke. *PLoS One* 2013;8(7):e68428.
117. Reiterer M, Branco CM. Endothelial cells and organ function: applications and implications of understanding unique and reciprocal remodelling. *FEBS J* 2020;287(6):1088-1100.
118. Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial Glycocalyx. *Crit Care Clin* 2020;36(2):217-232.
119. de la Riva P, Marta-Enguita J, Rodríguez-Antigüedad J, Bergareche A, de Munain AL. Understanding Endothelial Dysfunction and Its Role in Ischemic Stroke After the Outbreak of Recanalization Therapies. *Int J Mol Sci* 2024;25(21):11631.
120. Kleeberg A, Luft T, Golkowski D, Purrucker JC. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke: a review. *J Neurol* 2025;272(2):143.
121. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4411.
122. Luk C, Haywood NJ, Bridge KI, Kearney MT. Paracrine Role of the Endothelium in Metabolic Homeostasis in Health and Nutrient Excess. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:882923.

123. O'Hare N, Millican K, Ebong EE. Unraveling neurovascular mysteries: the role of endothelial glycocalyx dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Physiol.* 2024;15:1394725.
124. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI i sur. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol.* 2022;12(4):3781-3811.
125. Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:897087.
126. Knežević D, Ćurko-Cofek B, Batinac T, Laškarin G, Rakić M, Šoštarič M, Zdravković M, Šustić A, Sotošek V, Batičić L. Endothelial Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review and Clinical Implications. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10(5):213.
127. Yuan X, Jia M, Zhou L i sur. The Endothelial Glycocalyx: The First Line of Defense in the Prevention and Treatment of Kidney Diseases. *Kidney Med* 2025;7(11):101122.
128. Pahakis MY, Kosky JR, Dull RO, Tarbell JM. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(1):228-33.
129. Boughaleb H, Lobysheva I, Dei Zotti F, Balligand JL, Montiel V. Biological Assessment of the NO-Dependent Endothelial Function. *Molecules* 2022;27(22):7921.
130. Hao Y, Ding J, Hong R, Bai S, Wang Z, Mo C, Hu Q, Li Z, Guan Y. Increased interleukin-18 level contributes to the development and severity of ischemic stroke. *Aging (Albany NY)* 2019;11(18):7457-7472.
131. Xiao L, Huang Y, Wu L i sur. The role of inflammation in Ischemic stroke: from biomarker to treatment. *Front Immunol* 2025;16:1608353.
132. Mitroshina EV, Savyuk MO, Ponimaskin E, Vedunova MV. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) in Ischemic Stroke and Neurodegenerative Disease. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:703084.
133. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron* 2012;75, 762–777.
134. Leu T, Schützhold V, Fandrey J, Ferenz KB. When the Brain Yearns for Oxygen. *Neurosignals* 2019;27(1):50-61.
135. Wang R, Zhang P, Li J, Guan H, Shi G. Ubiquitination is absolutely required for the degradation of hypoxia-inducible factor - 1 alpha protein in hypoxic conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;470(1):117–22.

136. Cho S, Cho M, Kim J, Kaeberlein M, Lee SJ, Suh Y. Syringaresinol protects against hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes injury and death by destabilization of HIF-1 α in a FOXO3-dependent mechanism. *Oncotarget* 2015;6(1):43-55.
137. Vatte S, Ugale R. HIF-1, an important regulator in potential new therapeutic approaches to ischemic stroke. *Neurochem Int* 2023;170:105605.
138. Piazza O, Scarpati G, Cotena S, Lonardo M, Tufano R. Thrombin antithrombin complex and IL-18 serum levels in stroke patients. *Neurol Int* 2010;2(1):e1.
139. Yuen CM, Chiu CA, Chang LT i sur. Level and value of interleukin-18 after acute ischemic stroke. *Circ J* 2007;71(11):1691-6.
140. Chen CH, Chang TY, Sung PS i sur. An overview of post-stroke disability. *J Formos Med Assoc* 2025:S0929-6646(25)00583-2.
141. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263-6.
142. Hassan KM, Rohatgi S. Brain Attack : Time to Act Now. *Med J Armed Forces India* 2009;65(1):62-5.
143. Zhao H, Meng Y, Li S, Liu G, Ji X. A novel perspective in stroke neuroprotection: Leveraging hypoxic pocket insights for studying preconditioning and postconditioning. *Neuroprotection* 2024;2(4):288-295.
144. Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon* 2023;9(7):e17986.
145. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):142.
146. Anthony S, Cabantan D, Monsour M, Borlongan CV. Neuroinflammation, Stem Cells, and Stroke. *Stroke* 2022;53(5):1460-1472.
147. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke* 2022;53(5):1473-1486.
148. Kumari S, Dhapola R, Sharma P, Nagar P, Medhi B, HariKrishnaReddy D. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. *Cytokine Growth Factor Rev* 2024;78:105-119.
149. Martirosian RA, Wiedner CD, Sanchez J i sur. Association of Incident Stroke Risk With an IL-18-Centered Inflammatory Network Biomarker Composite. *Stroke* 2024;55(6):1601-1608.
150. Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2021;28(9):1757-1774.

151. Liu F, Yang P, Wang Y i sur. HS-CRP Modifies the Prognostic Value of Platelet Count for Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2023;12(14):e030007.
152. Wang J, Fang X, Wang D, Xiao Y. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy, inflammatory factors, and neurological function in patients with acute cerebral infarction. *Braz J Med Biol Res* 2021;54(5):e10000.
153. Ye L, Cai R, Yang M, Qian J, Hong Z. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra-early thrombolytic therapy. *Exp Ther Med* 2015;10(4), 1493-1498.
154. Ko K, Suzuki T, Ishikawa R i sur. Ischemic stroke disrupts the endothelial glycocalyx through activation of proHPSE via acrolein exposure. *J Biol Chem* 2020;295(52):18614-18624.
155. DellaValle B, Hasseldam H, Johansen FF, Iversen HK, Rungby J, Hempel C. Multiple Soluble Components of the Glycocalyx Are Increased in Patient Plasma After Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50(10):2948-2951.
156. Zhao F, Zhong L, Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci Ther* 2020;27(1):26–35.
157. Xiao W, Shrimali N, Vigder N i sur. Branched-chain α -ketoacids aerobically activate HIF1 α signalling in vascular cells. *Nat Metab.* 2024;6(11):2138-2156.
158. Dandavate V, Bolshette N, Van Drunen R i sur. Hepatic BMAL1 and HIF1 α regulate a time-dependent hypoxic response and prevent hepatopulmonary-like syndrome. *Cell Metab.* 2024;36(9):2038-2053.e5.
159. Yu Q, Dong L, Li Y, Liu G. SIRT1 and HIF1 α signaling in metabolism and immune responses. *Cancer Lett.* 2018;418:20-26.
160. Babenko VA, Fedulova KS, Silachev DN i sur. The Role of Matrix Metalloproteinases in Hemorrhagic Transformation in the Treatment of Stroke with Tissue Plasminogen Activator. *J Pers Med* 2023;13(7):1175
161. Zhao F, Wang R, Huang Y i sur. Elevated plasma syndecan-1 as glycocalyx injury marker predicts unfavorable outcomes after rt-PA intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Front Pharmacol* 2022;13:949290.
162. Huang X, Moreton FC, Kalladka D i sur. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(12):3543-6.
163. Dancy C, Heintzelman KE, Katt ME. The Glycocalyx: The Importance of Sugar Coating the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci* 2024;25(15):8404.

Popis pokrata

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

ATP - adenzin trifosfat

BM – bazalna membrana

CT – engl. Computed Tomography

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DWI – engl. Diffusion-weighted Imaging

eNOS - endotelna dušik oksid sintetaza

ELISA - engl. enzyme-linked immunosorbent assay

EPO - engl Erythropoetin

ESO - engl. European stroke organisation

eTICI – engl Expanded thrombolysis in cerebral infarction

FAST - engl. Face, arm, speech, time

FLAIR – engl. Fluid Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance

GLUT1 - engl. Glucose transporter-1

GROM - govor, ruke, oduzetost, minute

HA – engl. Hyaluronic acid

HDL – engl. High density lipoprotein

HIF-1 α - engl. Hypoxia-inducible factor-1 α

HPSE - heparanaza

HS – heparan sulfat

IL - interleukin

IRAK - engl. interleukin-1 receptor-associated kinase

KBC – Klinički bolnički centar

LDHA - engl. Lactate dehydrogenase A

mL – mililitar

MR – engl. Magnetic resonance

NO – engl. Nitric oxide

PDK1 - engl. Pyruvate dehydrogenase kinase-1

PKC – protein kinaza C

ROS – engl. Reactive oxygen species

rtPA – engl. recombinant tissue plasminogen activator

SYN1 – engl. Syndecan 1

TICI - engl. Thrombolysis in cerebral infarction

TNF- α – engl. Tumor necrosis factor α

TOAST - engl. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment

TRAF6 - engl. tumor necrosis factor receptor associated factor 6

VEC – engl. vascular endothelial cell

VEGF - engl. Vascular endothelial growth factor)

Prilozi

Tablica 1. NIHSS bodovna ljestvica

Tablica 2. mRS bodovna ljestvica

Tablica 3. Bodovna ljestvica eTICI za procjenu uspješnosti reperfuzije nakon provedene mehaničke trombektomije

Tablica 4. Imunoenzimski kitovi korišteni u istraživanju

Tablica 5. Demografski i klinički podatci

Tablica 6. Korelacije između koncentracije IL-18, raspadnih produkata endotelnog glikokaliksa i HIF-1 α u serumu bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Tablica 7. Korelacije između serumskih koncentracija IL-18 kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Tablica 8. Korelacije između serumskih koncentracija sindekana-1 kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Tablica 9. Korelacije između serumskih koncentracija heparan sulfata kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Tablica 10. Korelacije između serumskih koncentracija hijaluronske kiseline kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Tablica 11. Korelacije između serumskih koncentracija HIF-1 α kod bolesnika Skupine 1, Skupine 2 i Skupine 3 prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon

rekanalizacijskog liječenja te NIHSS skale prije rekanalizacijskog liječenja, kod otpusta te nakon 90 dana i mRS skale kod otpusta i nakon 90 dana. r – koeficijent korelacije; P - razina statističke značajnosti: $P < 0,05$

Slika 1. Građa endotela i endotelnog glikokaliksa. Endotelni glikokaliks predstavlja zaštitni sloj na luminalnoj površini vaskularnih endotelnih stanica. Njegova je osnovna uloga sprječavanje izravnog kontakta krvi sa stijenkom krvne žile. Kratice: BM – bazalna membrana, VEC – stanica vaskularnog endotela (*engl. vascular endothelial cell*), EG – endotelni glikokaliks, SYN1 – sindekan 1 (*engl. Syndecan 1*), PKC – protein kinaza C, HS – heparan sulfat, ChS – hondroitin sulfat (*engl. Chondroitin sulphate*), HA – hijaluronska kiseline (*engl. Hyaluronic acid*), ALB – albumin.

Slika 2. Usporedba koncentracije IL-18 u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▣) te kontrolne skupine (▢) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja.

Slika 3. Usporedba koncentracije sindekana-1 u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▣) te kontrolne skupine (▢) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja.

Slika 4. Usporedba koncentracije heparan sulfata u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▣) te kontrolne skupine (▢) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja.

Slika 5. Usporedba koncentracije hijaluronske kiseline u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▣) te kontrolne skupine (▢) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja.

Slika 6. Usporedba koncentracije HIF-1 α u serumu bolesnika Skupine 1 (□), Skupine 2 (■) i Skupine 3 (▣) te kontrolne skupine (▢) prije rekanalizacijskog liječenja (T1), 24 sata (T2) i 48 sati (T3) nakon rekanalizacijskog liječenja. *Razina statističke značajnosti: * $P \leq 0.025$, ** $P \leq 0.01$, *** $P < 0.001$. Rezultati su prikazani kao medijan i 25. – 75. percentila.

Životopis

Ime i prezime: Anja Babić

Datum rođenja: 21/03/1989

Mjesto rođenja: Rijeka, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Spol: Žensko

E-adresa: anja.babic@medri.uniri.hr

Adresa: Braće Branchetta 20, 51000, Rijeka, Hrvatska (Službena)

RADNO ISKUSTVO:

Naslovni asistent pri Katedri za neurologiju – 2019 - trenutačno – Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Specijalist neurologije – 2021 – trenutačno – KBC Rijeka

Specijalizant neurologije – 2015-2021 – KBC Rijeka

Liječnik – 2014 - Zavod za hitnu medicinu Istarske županije

JEZIČNE VJEŠTINE:

Materinski jezik/jezici: hrvatski

Drugi jezici: engleski

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

1995 – 2003 Rijeka, Hrvatska - Osnovna škola „Vladimir Gortan”

2003 – 2007 Rijeka, Hrvatska – Prva sušačka hrvatska gimnazija

2007 – 2013 Rijeka, Hrvatska - Medicinski fakultet Rijeka – doktor medicine

2017 – trenutačno Rijeka, Hrvatska - Medicinski fakultet – Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina

2021 Zagreb, Hrvatska, Poslijediplomski stručni studij Neurologija, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

KONFERENCIJE I SEMINARI:

- 10th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2018.g.
- 11th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2019.g.
- 12th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, 2020.g.
- Četvrti riječki forum neurodegenerativnih bolesti, Rijeka, 2020.g.
- Neurologija u obiteljskoj medicini, Rijeka, 2021.g.
- Smjernice za liječenje neuromuskularnih bolesti, Zagreb, 2021.g.
- 7th European Stroke Organisation Conference, 2021.g. (online sudjelovanje)
- 13th World stroke congress, 2021.g. (online sudjelovanje)
- Peti riječki forum neurodegenerativnih bolesti, 2021.g. (online sudjelovanje)
- 13th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2021.g.
- 11th Adriatic Neurology Forum, Pula, 2022.g.
- Smjernice za liječenje neuromuskularnih bolesti 2. dio, 2022.g., (online sudjelovanje)
- Nealkoholna masna bolest jetre – tiha epidemija 21.stoljeća – Opatija, 2022.g.
- 14th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2022.g.
- 6. Riječki forum neurodegenerativnih bolesti, Rijeka, 2022.g.
- 15th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2023.g.
- 16th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2024.g.
- Kongres EAN, Helsinki, 2024.g.
- Neurologija u obiteljskoj medicini, Rijeka, 2025.g.
- Hrvatska neurološka akademija, Opatija, 2025.g.
- 17th Zadar Summer school of neurosonology and stroke management, Zadar, 2025.g.
- Hrvatski neurološki kongres, Osijek, 2025.g.

MREŽE I ČLANSTVA:

- 2014 – trenutačno Hrvatska liječnička komora
- 2015 – trenutačno Hrvatsko neurološko društvo
- 2015 – trenutačno Hrvatski liječnički zbor

TEČAJEVI:

- 2024 – polaznik - Neurological ultrasound course, Opatija
- 2023 – polaznik - Tečaj EMNG, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
- 2018 – polaznik - Doppler u neurologiji, tečaj 1. kategorije, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
- 2017 – polaznik - Ultrazvuk prsnog koša i abdomena u intenzivnoj i hitnoj medicini, Rijeka

PROJEKTI:

2023 - 2025 - Utjecaj intravenske trombolize i mehaničke trombektomije na promjene koncentracije interleukina-18 i razgradnih produkata endotelnog glikokaliksa u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom - Suradnik na projektu

PUBLIKACIJE:

2019 – Tromboza venskih sinusa

Autori: Babić Anja; Vuletić Vladimira

Ime časopisa: Medicina Fluminensis

2024 – Endothelial dysfunction in stroke

Autori: Babić, Anja; Komen, Vita; Vuletić, Vladimira

Ime časopisa: Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti.

2025 - Biomarkers in Ischemic Stroke Diagnostics and Treatment—Future Perspectives

Autori: Babić, Anja; Bonifačić, David; Komen, Vita; Kovačić, Slavica; Mamić, Melani; Vuletić, Vladimira

Ime časopisa: Medicina

2026 – The Effect of Intravenous Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy on Change in the Concentrations of Interleukin-18 and Degradation Products of the Endothelial Glycocalyx in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Life* 2026, 16, 387.
<https://doi.org/10.3390/life16030387>

Autori: Babić, Anja; Ćurko-Cofek, Božena; Sotošek, Vlatka; Bonifačić, David; Mamić, Melani; Komen, Vita; Kovačić, S.; Vuletić, Vladimira; Batičić, Lara.

Ime časopisa: *Life*