

# Utjecaj pandemije covid-19 na incidenciju moždanog udara u Karlovačkoj županiji: rad s istraživanjem

---

Vračević, Damir

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:536814>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-02**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ  
DISLOCIRNI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA KARLOVAC

Damir Vračević

Utjecaj pandemije covid-19 na incidenciju moždanog udara u Karlovačkoj  
županiji: rad s istraživanjem

Završni rad

Karlovac, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
THE FACULTY OF HEALTH STUDIES UNIVERSITY OF RIJEKA  
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY NURSING

Damir Vračević

THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE INCIDENCE OF STROKE IN  
KARLOVAC COUNTY: research  
Final thesis

Karlovac, 2023.

## ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru doc. prim. dr. sc. Ervinu Jančiću dr. med. spec. neurologije na stručnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja mog završnog rada, kao i ostalim profesorima i asistentima Preddiplomskog stručnog studija Sestrinstva. Zahvalu također upućujem prijateljima, kolegama i članovima moje obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju.

Mentor rada: doc.dr.sc. Ervin Jančić, dr. med.

Rad ima 39 stranice, 12 tablica, 5 slika i 79 literarna navoda.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu zdravstvenih studija  
Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Damir Vračević  
Assignment title: Quick Submit  
Submission title: Utjecaj pandemije covid-19 na incidenciju moždanog udara ...  
File name: ovid-19\_na\_incidenciju\_mo\_danog\_udara\_u\_Karlova\_koj\_upa...  
File size: 999.91K  
Page count: 42  
Word count: 9,581  
Character count: 57,236  
Submission date: 31-Aug-2023 04:24PM (UTC+0200)  
Submission ID: 2155024483



## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.2. COVID 19.....	2
1.2.1. Epidemiologija korona virusa .....	3
1.2.2. Patogeneza SARS-CoV-2 .....	4
1.2.3. Znakovi i simptomi zaraze SARS-CoV-2 .....	4
1.2.4. Dijagnostičke mjere .....	6
1.2.5. Liječenje i prognoza bolesti .....	6
1.3. Cerebrovaskularni inzult .....	7
1.3.1. Epidemiologija cerebrovaskularnog inzulta .....	8
1.3.2. Patofiziologija cerebrovaskularnog inzulta .....	8
1.3.3. Faktori rizika za nastanak cerebrovaskularnog inzulta.....	9
1.3.4. Postavljanje dijagnoze i liječenje cerebrovaskularnog inzulta .....	9
1.4. Međupovezanost CVI-a s COVID-19 infekcijom .....	10
1.5. Usporedba učestalosti pojave simptoma i prisutni faktori rizika za CVI kod pacijenata oboljelih od COVID-a 19.....	11
1.6. Učestalost pojave i mehanizmi nastanka pojedine vrste moždanog udara kod pacijenata oboljelih od COVID-a 19.....	13
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	17
3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE.....	18
3.1. Ispitanici/materijali .....	18
3.2. Postupak i instrumentarij.....	18
3.3. Statistička obrada podataka.....	18
3.4. Etički aspekti istraživanja .....	19
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	20
4.1. Udio moždanih udara u ukupnom broju hitnih intervencija .....	20
4.2. Raspodjela bolesnika sa simptomima moždanog udara prema spolu .....	20
4.3. Raspodjela bolesnika sa simptomima moždanog udara prema dobi.....	21
4.4. Analiza udjela COVID-19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara.....	22
4.5. Razlika u Glasgow koma skali između COVID pozitivnih i COVID negativnih bolesnika .....	22
5. RASPRAVA .....	23
6. ZAKLJUČAK .....	25
7. LITERATURA.....	26
PRILOZI .....	32
PRILOZI .....	33
ŽIVOTOPIS.....	34

## SAŽETAK

Uvod: Moždani udar je naglo nastali žarišni gubitak moždane funkcije koji traje dulje od 24 sata pri čemu dolazi do poremećaja moždane cirkulacije. Nastaje zbog ishemičnog oštećenja ili intra cerebralnog krvarenja. U Europi na godišnjoj razini od moždanog udara umre oko milijun ljudi. Kod bolesnika zaraženih korona virusom incidencija moždanog udara je od 0,5 do 5,9%.

**Cilj:** ispitati ukupan broj hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara u Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije u razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022. godine tijekom COVID-19 pandemije.

**Metode:** Retrospektivna analiza medicinske dokumentacije ZZHM Karlovačke županije za razdoblje od 01.04.2019. do 31.12.2022. godine.

**Rezultati:** U razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022. godine u ZZHM Karlovačke županije bilo je 34 138 hitnih intervencija. Hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara je bilo 550 (1,6%). U ukupnom broju bolesnika sa simptomima moždanog udara muškaraca je bilo 239 (43,5%), odnosno 13% manje u odnosu na žene kojih je bilo 311 (56,5%). Bolesnika starijih od 65 godina je bilo 463 (84,2%), odnosno 68,4% više od onih koji su bili mlađi od 65 godina. Mlađih od 65 godina je bilo 87 (15,8%). COVID-19 pozitivni bolesnika sa simptomima moždanog udara bilo je 8 (1,45%). Srednja vrijednost Glasgow koma skale kod COVID 19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara je bila  $10,25 \pm 3,47$ .

**Zaključak:** Kod bolesnika koji su razvili moždani udar potrebno je što ranije prepoznavanje simptoma, primjena ciljane dijagnostike i odabir pravovaljane terapije. Rana dijagnostika i liječenje moždanog udara doprinose smanjenju štete nastale ishemijom i bržem fizičkom oporavku te smanjenju invaliditeta.

**Ključne riječi:** COVID-19, incidencija, moždani udar



## SUMMARY

**Introduction:** A stroke is a sudden focal loss of brain function that lasts longer than 24 hours, during which there is a disturbance of cerebral circulation. It occurs due to ischemic damage or intra cerebral hemorrhage. In Europe, approximately one million people die from a stroke every year. In patients infected with the corona virus, the incidence of stroke is from 0.5 to 5.9%.

**Objective:** to examine the total number of emergency interventions due to stroke symptoms in the Department of Emergency Medicine of Karlovac County in the period from April 1, 2019. until 31.12.2022. during the COVID-19 pandemic.

**Methods:** Retrospective analysis of the medical documentation of ZZHM of Karlovac County for the period from April 1, 2019. until 31.12.2022. years.

**Results:** In the period from April 1, 2019. until 31.12.2022. in ZZHM of Karlovac County, there were 34,138 emergency interventions. There were 550 emergency interventions due to stroke symptoms (1.6%). In the total number of patients with stroke symptoms, men were 239 (43.5%), that is, 13% less than women, who were 311 (56.5%). There were 463 (84.2%) patients over the age of 65, i.e. 68.4% more than those under 65. There were 87 (15.8%) under the age of 65. There were 8 (1.45%) COVID-19 positive patients with stroke symptoms. The mean value of the Glasgow Coma Scale in COVID 19 positive patients with stroke symptoms was  $10.25 \pm 3.47$ .

**Conclusion:** In patients who have developed a stroke, it is necessary to recognize symptoms as early as possible, apply targeted diagnostics and choose the right therapy. Early diagnosis and treatment of stroke contribute to the reduction of damage caused by ischemia and to faster physical recovery and reduction of disability.

**Key words:** COVID-19, incidence, stroke

## 1. UVOD

Moždani udar je naglo nastali žarišni, ili rjeđe globalni, gubitak moždane funkcije koji traje dulje od 24 sata, a može se objasniti samo poremećajem moždane cirkulacije, odnosno perfuzije. Nastaje zbog ishemičnog oštećenja ili krvarenja pa se prema mehanizmu nastanka dijeli na infarkt mozga ili ishemijski moždani udar i intra cerebralno krvarenje ili hemoragijski moždani udar (1). Moždani udar je, nakon srčanog udara, drugi vodeći uzrok smrti u Europi i svijetu (2). U Europi na godišnjoj razini od moždanog udara umre oko milijun ljudi dok se ta brojka u svijetu penje i na 6 i pol milijuna godišnje. Od moždanog udara u Europi godišnje umre 13 % žena i 9 % muškaraca (3).

Pandemija COVID-19 uzrokovana je novootkrivenim korona virusom tipa 2 (SARS-CoV-2) koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom (4). Iako stvarni odnos između COVID-a 19 i učestalosti moždanog udara još nije jasno definiran, različiti potencijalni mehanizmi poput hiper koagulabilnosti tijekom virusne infekcije mogu djelovati kao čimbenici rizika koji mogu povećati rizik od moždanog udara (5). Finsterer i sur. navod i incidenciju moždanog udara tijekom COVID-19 infekcije od 0,5 do 5,9% (6). U meta-analizi provedenoj na uzorku od 108571 pacijenata s COVID-om 19, ishemijski moždani udar dijagnosticiran je kod 1328 pacijenata (1,22%). Pacijenti s moždanim udarom bili su stariji i imali teži oblik infekcije i pridružene komorbiditete (7).

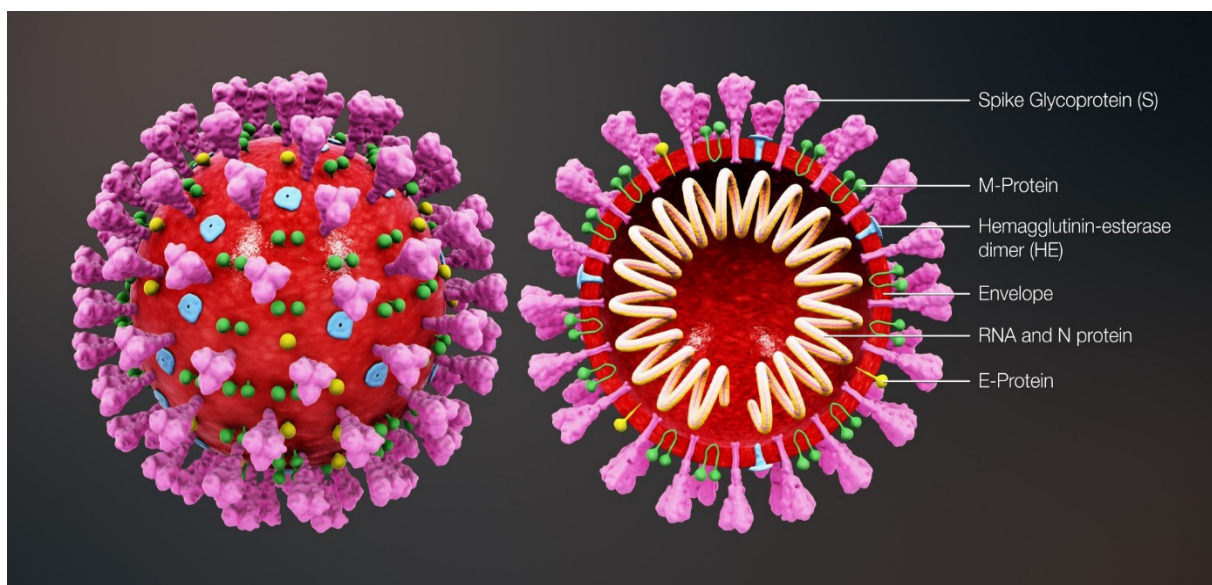
Unatoč prepoznavanju COVID-a 19 kao potencijalnog uzroka moždanog udara, tijekom *lockdowna* u hitnim službama diljem svijeta zabilježeno je smanjenje broja oboljelih od moždanog udara. Pretpostavlja se da je uzrok tome što su bolesnici s blažim oblicima ili tranzitornim ishemijskom atakom ostajali kod kuće zbog javnozdravstvenih preporuka ili vlastitog straha od zaraze virusom (8).

Prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, zabilježeno je prosječno godišnje smanjenje svih hospitalizacija u 2020. za 26 % u odnosu na broj hospitalizacija u 2019. U 2020. godini hospitalizirano je za bog cerebrovaskularne bolesti za 12,6 % manje bolesnika u odnosu na 2019., a kod moždanog udara broj hospitalizacija se smanjio za 10 %. Najveći pad u broju hospitalizacija bio je u mjesecima velikog broja novooboljelih osoba od COVID-a 19 te u vrijeme *lockdown* razdoblja (9)

## 1.2. COVID 19

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) izrazito je zarazna infektivna bolest uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom corona virus 2 (SARS-CoV-2). Imao je katastrofalan učinak na svijet, inficirajući malo manje od 700 milijuna ljudi i rezultirajući s skoro 7 milijuna smrti diljem kugle zemaljske zaključno sa 01. 05. 2023. Ova bolest se pojavila kao najposljedičnija globalna zdravstvena kriza od doba pandemije uzrokovane Španjolskom gripom iz 1918 godine. Nakon pojave prvih slučajeva, u Wuhanu u Kini, krajem prosinca 2019., SARS-CoV-2 brzo se izrazito rapidno pojavio i u ostatku svijeta. Zbog toga je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11. ožujka 2020. godine proglasila globalnu pandemiju (10).

Iako je s vremenom uz upotrebu brojnih kliničkim istraživanjima došlo do boljeg razumijevanja SARS-CoV-2, mnoge zemlje i dalje imaju izbijanja ove virusne bolesti koja se pripisuju pojavi mutiranih varijanti virusa. Kao i drugi RNA virusi, tako i ovaj korona virus dok je u fazi što bolje prilagodbe na ljudski organizam, sklon genetskoj evoluciji s posljedičnim mutacija tijekom prolaska vremena. To rezultira modificiranim varijantama koje mogu imati dosta različitih karakteristika od prvotnog soja. Tijekom pandemije pojavilo se je nekoliko varijanti CoV-2 virusa, od kojih se neki smatraju zabrinjavajućim kada se uzme njihov utjecaj na zdravlje ljudi (11).



Slika 1 SARS-CoV 2 virus. Izvor: [https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins?utm\\_source=google&utm\\_medium=organic](https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins?utm_source=google&utm_medium=organic)

### 1.2.1. Epidemiologija korona virusa

Korona virusi (CoV) su pozitivno lančani RNA (+ssRNA) virusi s izgledom krune pod elektronskim mikroskopom (*lat. corona - kruna*) zbog prisutnosti šiljastih glikoproteina na ovojnici. Potporodica *Orthocoronavirinae* iz obitelji *Coronaviridae* (red *Nidovirales*) klasificira se u četiri roda CoV-a:

- alfa korona virus (alpha CoV),
- beta korona virus (beta CoV),
- delta korona virus (delta CoV),
- gama korona virus (gamma CoV).

Rod Beta CoV dalje je podijeljen u pet podrodova ili loza.[1] Genomska karakterizacija pokazala je da su šišmiši i glodavci vjerojatni izvori gena za alpha CoV i beta CoV. Naprotiv, čini se da ptičje vrste predstavljaju izvore gena za delta CoV i gamma CoV. Članovi ove virusne obitelji mogu uzrokovati respiratorne, jetrene, neurološke i crijevne bolesti kod različitih životinjskih vrsta, prvenstveno misleći na rod sisavaca. Iz razloga koji tek treba objasniti, ovi virusi mogu prijeći barijere vrste i kod ljudi mogu izazvati bolesti u rasponu od obične prehlade sve do težih oblika oboljenja kao što su MERS (*eng. Middle East Respiratory Syndrome*) i SARS (*eng. severe acute respiratory syndrome*).

Do danas je identificirano sedam ljudskih CoV-a ili HCoV-a (*H skraćeno od engl. Human – ime. čovjek/pri. ljudski*) koji mogu zaraziti ljude. Prvi HCoV-i su identificirani sredinom 1960-ih godina, a zadnji trenutno poznati oblici tek u ovom stoljeću. Općenito, procjene pokazuju da je 2% zdravog stanovništva nositelj CoV-a, a oni su odgovorni za 5% do 10% akutnih respiratornih infekcija (12).

Ljudski CoV-i su:

- 1) HCoV-HKU1 i HCoV-OC43 (beta CoV-i A linije),
- 2) HCoV-NL63 i HCoV-229E (alpha CoV-i),
- 3) SARS-CoV i MERS-CoV (beta CoV-i B odnosno C linije).

Prve dvije skupine su uobičajeni sojevi prisutni kod ljudi, dok se za treću skupinu smatra se da su ovi virusi virulentniji i sposobniji uzrokovati epidemije koje se manifestiraju respiratornim i ekstra respiratornim manifestacijama različite kliničke težine.

SARS-CoV-2 novi je beta CoV koji se klasificira u podrod korona virusa teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-a) i virus bliskoistočnog respiratornog sindrom korona virus (MERS-CoV-a), koji su uzrokovali prethodne epidemije SARS-CoV-a i MERS -CoV-a (13).

### *1.2.2. Patogeneza SARS-CoV-2*

Strukturno i filogenetski, SARS-CoV-2 je sličan SARS-CoV i MERS-CoV i sastoji se od četiri glavna strukturna proteina: šiljaka (S), ovojnice (E) glikoproteina i nukleokapsida (N), membranskog proteina (M), zajedno sa 16 ne strukturnih proteina i 5-8 pomoćnih proteina (14). Površinski šiljak (S) glikoprotein, koji nalikuje kruni, nalazi se na vanjskoj površini viriona i podvrgava se cijepanju u amino (N)-terminalnu S1 podjedinicu, koja omogućuje ugradnju virusa u stanicu domaćina. Uz nju se nalazi i karboksilna (C)-terminalna S2 podjedinica koja sadrži fuzijski peptid, trans membransku domenu i citoplazmatsku domenu, a koja je zadužena za fuziju stanične membrane sa virusom (15,16). S1 podjedinica je dalje podijeljena na receptor-vezujuću domenu (RBD) i N-terminalnu domenu (NTD), koja olakšava ulazak virusa u stanicu domaćina i služi kao potencijalna meta za neutralizaciju kao odgovor na antiserume ili cjepiva.[40] RBD je temeljna peptidna domena u patogenezi infekcije budući da predstavlja vezno mjesto za ljudske receptore angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) (17).

SARS-CoV-2 ulazi u stanice domaćina vezanjem SARS-CoV-2 šiljka ili S proteina (S1) na ACE2 receptore koji se obilno nalaze na respiratornom epitelu kao što su alveolarne epitelne stanice tipa II. Osim respiratornog epitela, ACE2 receptore eksprimiraju i neki drugi organi kao što su proksimalne tubularne stanice bubrega, gornji dio jednjaka, stanice miokarda, eritrociti iz ileuma i urotelne stanice mjehura (18). Proces virusnog pričvršćivanja prati pripremanje S2 podjedinice šiljastog proteina trans membranskom serin proteazom 2 koja olakšava ulazak u stanicu i kasniju endocitozu replikacije virusa s sklapanjem viriona (19).

### *1.2.3. Znakovi i simptomi zaraze SARS-CoV-2*

Prosječno razdoblje inkubacije za SARS-CoV-2 procjenjuje se na 5,1 dan, a većina pacijenata će razviti simptome 11 i pol dana od pojave infekcije. Klinički COVID-19 varira od

asimptomatskih (bez tegoba) ili slabo simptomatskih (oni su neznatni) oblika do kliničke teške slike bolesti koju karakterizira akutno respiratorno zatajenje koje zahtijeva potporu disanja mehaničkom ventilacijom, septički šok i multi organsko zatajenje. Procjenjuje se da će do jedne trećine zaraženih pacijenata ostati asimptomatsko (20,21). Suprotno tome, većina pacijenata koji pokazuju simptome, obično ima povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj i nedostatak zraka, anosmiju (gubitak osjećaja njuha), disgeuziju (neugodan osjećaj okusa), anoreksiju, malaksalost, migrene, mijalgije i proljev. Kada se govori o laboratorijskim pokazateljima prisutni su: limfopenija, povišene razine C-reaktivnog proteina, povišene vrijednosti srčanih enzima, povišene vrijednosti jetrenih nalaza, leukopenija, povišene vrijednosti D-dimera, povišena vrijednost brzine sedimentacije eritrocita i leukocitoza (22).

Na temelju ozbiljnosti bolesti koja uključuje kliničke simptome, laboratorijske pokazatelje, hemodinamiku i funkciju organa. Prema svemu tome izdane su smjernice koje klasificiraju COVID-19 u pet različitih tipova.

- 1) Asimptomatska ili presimptomatska infekcija - prisutan je pozitivan test na SARS-CoV-2, ali bez ikakvih kliničkih simptoma koji su inače prisutni kod COVID-a 19.
- 2) Blaga bolest – pacijenti imaju tipične simptome COVID-19 kao što su vrućica, kašalj, upaljeno grlo, malaksalost, glavobolja, bol u mišićima, mučnina, povraćanje, proljev, ali bez osjećaja nedostatka zraka ili abnormalnog RTG nalaza slike prsnog koša.
- 3) Umjereni bolest - osobe koje imaju kliničke simptome uz koje može biti i radiološki dokaz bolesti donjeg respiratornog trakta i koji imaju oksigenaciju ili zasićenost kisikom ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  na zraku u prostoriji.
- 4) Teška bolest - osobe koje imaju ( $SpO_2$ )  $\leq 94\%$  na zraku u prostoriji; omjer parcijalnog tlaka kisika u arteriji prema udjelu udahnutog kisika, prikazan kao  $PaO_2/FiO_2 < 300$  s izraženom tahipnejom, respiratornom frekvencijom  $> 30$  udisaja/min ili plućnim infiltratima  $> 50\%$ .
- 5) Kritična bolest – bolesnici kod kojih je prisutno akutno zatajenje disanja, septični šok i/ili disfunkciju više organa. Pacijenti s ovim oblikom COVID-19 bolesti mogu postati kritično ugroženi s razvojem sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) koji se, u pravilu, pojavljuje tjedan dana nakon pojave prvih simptoma (23).

#### 1.2.4. Dijagnostičke mjere

Dijele se na:

- *Molekularnu dijagnostiku* - standardni dijagnostički način testiranja je uzimanje nazofaringealnog brisa te dokazivanje nukleinske kiseline SARS-CoV-2 pomoću PCR testa u stvarnom vremenu. Testovi na antigen SARS-CoV-2 manje su osjetljivi, ali imaju kraće vrijeme obrade u usporedbi s molekularnim PCR testiranjem;
- *Serološko testiranje* - testom na antitijela može se dokazati prisutnost antitijela koja se javljaju kao posljedica infekcije. Njihova ključna važnost je u širem nadzoru nad COVID-19 infekcijom u smislu procjene raširenosti stečenog imuniteta kao i uspješnosti cijepljenja;
- *Laboratorijski testovi* - kompletna krvna slika (KKS), sveobuhvatni metabolički pregled, koji uključuje testiranje funkcije bubrega i jetre te koagulogram, trebaju se provesti kod svih hospitaliziranih pacijenata (24).
- *Radiološke i UTZ pretrage* – obuhvaćaju RTG srca i pluća, CT toraksa i UTZ pluća.

#### 1.2.5. Liječenje i prognoza bolesti

Liječenje i prognoza bolesti se temelje na tipu bolesti koji je prisutan kod pacijenta. Kada su prisutni tipovi od asimptomatskog pa do umjereno teške bolesti liječenje je simptomatsko i može se provoditi van bolničke ustanove. Kod pojave ostala dva tipa pacijenta se treba hospitalizirati. Glavni oblici liječenja hospitaliziranog pacijenta su primjena terapije kisikom i medikamentozna terapija.

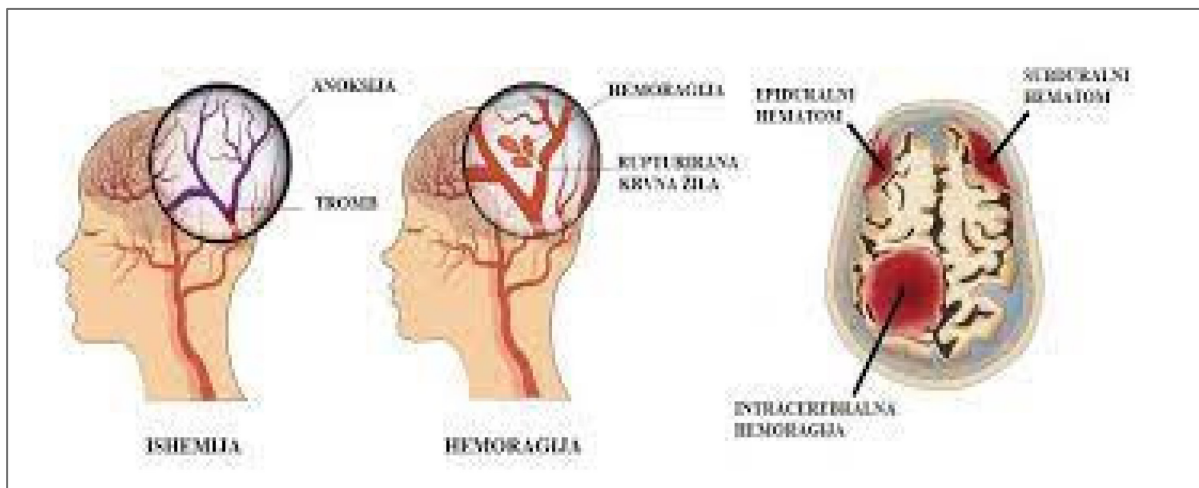
Bolesnike s COVID-19 infekcijom s pridruženom respiratornom insuficijencijom potrebno je pomno pratiti kontinuiranom pulsnom oksimetrijom. Dodatna nadoknada kisika putem nosne kanile ili Venturi maske mora se primijeniti kako bi se održala zasićenost kisikom (SpO<sub>2</sub>) između 92 do 96% (< 88-90% ako pacijent ima KOPB). Ako dođe do poboljšanja kliničke slike i podizanja razine zasićenosti kisikom, potrebno je nastaviti s dodatnim kisikom uz povremenu ponovnu procjenu. Ako nema kliničkog poboljšanja ili pogoršanja simptoma i/ili zasićenja kisikom, treba uvesti neinvazivnu ventilaciju u vidu nosne kanile visokog protoka (HFNC) dok je druga opcija neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (NIPPV). Ako poslije tih postupaka dolazi do daljnjeg pogoršanja potrebna je invazivna mehanička ventilacija (25).

Kada se govori o medikamentoznoj terapiji terapijske mogućnosti koje su dostupne uključuju antivirusne i anti- upalne lijekove. Antivirusni lijekovi i tretmani temeljeni na antitijelima vjerojatno će biti učinkovitiji tijekom prve faze bolesti kod koje je prisutna replikacije virusa. Kasnija faza je potaknuta hiperupalnim stanjem izazvanim otpuštanjem citokina i aktivacijom koagulacijskog sustava koji posljedično uzrokuje protrombotičko stanje. Protuupalni lijekovi prvenstveno kortikosteroidi, imunomodulatorne terapije ili kombinacija oboje mogu pomoći u borbi više od antivirusnih terapija u ovoj fazi bolesti (26).

Prognoza COVID-19 uvelike ovisi o čimbenicima koji uključuju težinu bolesti u trenutku pojave, dob, postojeća stanja, brzini provedbe liječenja i odgovor na liječenje. Trenutna procjena prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije govori u prilog o stopi smrtnosti od 2,2% kod COVID-a 19.

### 1.3. Cerebrovaskularni inzulit

Moždani udar je neurološki poremećaj koji je karakteriziran opstrukcijom protoka krvi kroz CNS. U cerebrovaskularnom sustavu se stvaraju okluzije i začepjenja koja ometaju (dolazi do smanjenja protoka) ili, rjeđe, u potpunosti prekidaju protok krvi, a u ekstremnim slučajima, mogu uzrokovati i pucanje krvnih žila. Ovo dovodi do dodatnog krvarenja unutar moždanog tkiva. Ishod ovog procesa je iznenadne smrti moždanih stanica zbog nedostatka kisika (Slika 2).



Slika 2 Hemoragijski CVI. Izvor: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/unin:2625/datastream/PDF>



### *1.3.1. Epidemiologija cerebrovaskularnog inzulta*

Cerebrovaskularni inzult je drugi vodeći uzrok smrti u svijetu. Pogađa približno 13,7 milijuna ljudi i godišnje ubije oko 5,5 milijuna. Iako se prevalencija moždanog udara smanjila, dob oboljelih, njihov spol i rasa/geografsko područje znače da socio- ekonomski teret moždanog udara se s vremenom povećao (27).

Učestalost moždanog udara raste s godinama, a nakon 55. godine života se čak udvostručuje. Alarmantni trend je porast moždanog udara kod osoba mlade do srednje životne dobi (20-te do 54-te godine) s 12,9% na 18,6% svih slučajeva u svijetu između 1990. i 2016. godine. Pojava moždanog udara unutar spolova također ovisi o dobi. U mlađim dobnim skupinama je veći kod žena, dok incidencija blago raste u starijoj dobi kod muškaraca. Globalna populacijska studija prevalencije moždanog udara i povezanih rizika ispitala je ponašanje, demografiju, fizičke karakteristike, laboratorijska izvješća i povijest bolesti te otkrila doprinos izloženosti onečišćenom zraku smrtnosti od moždanog udara. Na posljeticu postoji snažan obrnuto – proporcionalni odnos između moždanog udara i socioekonomskog statusa, koji se može pripisati neadekvatnim bolničkim objektima i skrbi nakon moždanog udara među populacijama s niskim prihodima (28,29).

### *1.3.2. Patofiziologija cerebrovaskularnog inzulta*

Moždani udar se definira kao rapidni neurološki ispad uzrokovan oštećenom perfuzijom kroz krvne žile u mozak. Dotok krvi u mozak omogućuju dvije unutarnje karotide sprijeda i dvije vertebralne arterije straga (Willisov krug). Ishemijski moždani udar uzrokovan je smanjenjem opskrbe mozga krvlju, a posljedično tim i kisikom dok hemoragijski moždani udar nastaje krvarenjem iz krvnih žila.

Ishemijska okluzija rezultira nastajanjem emboličnih i trombotičnih stanja u mozgu (30). Na protok krvi, kod pojave tromboze, utječe sužavanje krvnih žila zbog pojave ateroskleroze. Nakupljanje plaka će suziti vaskularni lumen i stvoriti koagulum, uzrokujući trombotski moždani udar. Nastajanje emboličnog moždanog udara uzrokuje smanjeni protok krvi u određeno području mozga uzrokovan pojavom embolusa (zbog smanjenog dotok krvi u mozak nastaje jak stres i prerano odumiranje moždanih stanica). Nekroza zahvaćenog moždanog tkiva je praćena bubrenjem organela, prekidom plazma membrane i istjecanjem celularnog sadržaja u izvan stanični prostor te gubitkom funkcije moždane stanice. Ostali događaji koji pridonose

nastanku moždanog udara su gubitak homeostaze, upala, acidoza, povećane unutar stanične razine kalcija, citotoksičnost posredovana citokinima, oštećenje krvno-moždane barijere, oksidativni stres i dr. (31-34).

Kod hemoragijskog moždanog udara stres u cerebralnom tkivu i interne ozljede uzrokuju rupturu krvnih žila. Ovaj tip moždanog udara se dijeli na intracerebralno i subarahnoidno krvarenje. Kod intracerebralnog krvarenja dolazi do oštećenja stijenke krve žile koje uzrokuje nakupljanje krvi u mozgu, dok kod subarahnoidalnog krvarenja dolazi do hemoragije u subarahnoidnom prostoru uzrokovane ozljedom glave ili cerebralnom aneurizmom (35,36).

### *1.3.3. Faktori rizika za nastanak cerebrovaskularnog infarkta*

Kao što je ranije navedeno, rizik od moždanog udara raste s godinama i udvostručuje se u dobi od 55 godina i kod muškaraca i kod žena. Rizik se dodatno povećava kada pojedinac ima postojeće zdravstveno stanje poput hipertenzije, bolesti koronarnih arterija ili hiperlipidemiju. Gotovo 60% moždanih udara se javlja kod osoba s poviješću prolaznog ishemijskog napada (TIA). Neki od čimbenika rizika za moždani udar se mogu mijenjati i tu se ubrajaju: povišeni krvni tlak, pušenje, upotreba određenih lijekova, konzumacija droge, prekomjerni unos alkohola, nedovoljna fizička aktivnost, hiperlipidemija, dijabetes melitus i srčane bolesti. Uz to postoje i čimbenici rizika koji se ne mogu mijenjati, a oni su dob, spol, rasa i genetska predispozicija (37).

### *1.3.4. Postavljanje dijagnoze i liječenje cerebrovaskularnog infarkta*

Moždani udar dijagnosticira se: neurološkim pregledom, kompjuteriziranom tomografijom (CT - najčešće bez upotrebe kontrasta), magnetnom rezonancom (MR), Doppler ultrazvukom i arteriografijom. Tehnike snimanja pomažu u postavljanju dijagnoze podtipa i uzroka moždanog udara. Još uvijek ne postoji uobičajeni krvni test za samu dijagnozu moždanog udara, iako krvni testovi mogu biti od pomoći u otkrivanju vjerojatnog uzroka (38). Kod preminulih bolesnika, autopsija moždanog udara može pomoći u utvrđivanju vremena između početka moždanog udara i smrti.

Terapija kod ishemijskog moždanog udara u prvih nekoliko sati bazira se na uklanjanje začepljenja medikamentoznim rastapanjem ugruška (tromboliza) ili njegovim mehaničkim uklanjanjem (trombektomija). Kod intracerebralnog krvarenja pacijenti zahtijevaju suportivno

liječenje, uključujući kontrolu krvnog tlaka, praćenja promjena u razini svijesti, a razina ŠUK-a i oksigenacija organizma održavaju se na optimalnom nivou. Kod nekih pacijenata se pristupa neurokirurškoj intervenciji (kraniotomija) za uklanjanje krvi i liječenje temeljnog uzroka, ali to ovisi o mjestu i veličini krvarenja. Kod subarahnoidalnog krvarenja, rano liječenje osnovnih cerebralnih aneurizmi može smanjiti rizik od daljnjeg krvarenja. Ovisno o mjestu aneurizme, to može biti operativno neurokirurškim (clipping) ili endovaskularnim (coiling) zahvatom (39).

Prevenција je važna javnozdravstvena brigа. Primarna prevencija manje je učinkovita od sekundarne (prema broju potrebnog kadra za liječenje kako bi se spriječio jedan moždani udar godišnje) (40). Kod zdravih osoba uzimanje acetil-salicilne kiseline se ne čini korisnim i stoga se ne preporučuje, dok kod ljudi koji su preboljeli infarkt miokarda ili osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom, pruža određenu zaštitu od nastanka prvog moždanog udara (41). Kod pacijenata koji su prethodno imali moždani udar preporučuje se daljnji nastavak uzimanja antikoagulanata lijekovima kao što su aspirin, klopidogrel i dipiridamol.

Ishod bolesti je izrazito individualno orijentiran jer na njega utječe veći broj faktora. Glavni faktori koji utječu na konačni ishoda bolesti su: koji je primarno, ishemijski, zahvaćeni dio mozga, brzina reakcije (vrijeme potrebno od prepoznavanja simptoma pa do početka bolničkog liječenja), socio-ekonomski uvjeti, moguća progresija bolesti (ishemijska progresija u hemoragijsku), kvaliteta suportivne terapije te brzina početka provođenja fizikalne terapije.

#### **1.4. Međupovezanost CVI-a s COVID-19 infekcijom**

Međupovezanost moždanog udara s infekcijom SARS-CoV-2 virusom se počela povezivati i shodno tome istraživati već u relativno ranoj fazi pandemije. Sama spoznaja o pojavi hiperkoagulabilnosti kod pacijenta koji boluju od COVID 19 infekcije nagnala je na razmišljanje o povećanju rizika za nastanak bolesti i patoloških stanja, unutar zaražene populacije, koja nastaju zbog pojačanog grušanja krvi.

Glavne nuspojave, koje se javljaju kod nastanka tromba u tijelu su infarkti pojedinih organa koji imaju trombozu kao glavni uzrok nastanka. Cerebrovaskularni infarkt/infarkt je vodeći uzrok invaliditeta u modernom društvu kojemu jedino može parirati ratno stanje na nekom području. Uz to on doprinosi najvećem pojedinačnom broju smrtnih ishoda kod pojave bolesti središnjeg živčanog sustava. Zbog toga ne čudi sve veća pojava brojnih istraživanja o mogućoj uzročno-posljedične povezanosti COVID-19 sa nastankom moždanog udara (42).

## **1.5. Usporedba učestalosti pojave simptoma i prisutni faktori rizika za CVI kod pacijenata oboljelih od COVID-a 19**

Analize dostupnih studija, za usporedbu kliničkih karakteristika pacijenata oboljelih od COVID-a 19 s i bez kroničnim vaskularnim bolesti su pokazale sljedeće rezultate. Pacijenti s COVID-om 19 kod kojih se razvio cerebrovaskularni inzult bili su mlađi (ukupna srednja razlika dobi bila je 4,8 godina). Također rizik od nastanka moždanog udara je bio veći kod pacijenata koji su imali od prije povećani kardiovaskularni rizika u koje se ubrajaju hipertenzija (prosječno ~7,35% više), dijabetes melitus (prosječno ~5,56% više) i bolesti koronarnih arterija (prosječno ~3,62% više). Nije bilo značajnije razlike kod pušača i nepušača. Nadalje obje skupine su imale visoku razinu D-dimera i fibrinogena, dok apsolutno nikakva razlika nije pronađena u pojavi bolesti na temelju spola pacijenata.

Pacijenti kod koji su se već manifestirali simptomi COVID-a 19 prije pojave simptoma moždanog udara su sačinjavali 84,1 posto ispitanika, a sam nastanak simptoma cerebrovaskularnog inzulta se pojavio nakon 8.8 dana. Kod 86,7% pacijenta, koji su bolovali od teškog oblika COVID-a 19, otkriveni su i radiološki znakovi teške upale pluća i znakovi plućne embolija u 14,8% (moguće žarište za embolijom uzrokovan moždani udar) (43).

Osobe s COVID-om 19 koji su doživjeli popratni moždani udar vjerojatnije su bili stariji i imali su postojeće kardiovaskularne komorbiditete kao i teške infekcije. Većina pacijenata je primljena sa simptomima COVID-a 19, a moždani udar se dogodio nekoliko dana kasnije. Ishemijski moždani udar bio je najčešći podtip moždanog udara i često su ga karakterizirali višestruki moždani infarkti i kriptogena etiologija. U usporedbi s moždanim udarima bez COVID-a 19, osobe s kroničnim vaskularnim bolestima i COVID-om 19 bile su mlađe, imale su teži moždani udar, a najčešći uzrok je bio okluzija velike arterije. Postojale su varijacije u stopama incidencije moždanog udara među osobama s COVID-om 19 u uključenim studijama. To može odražavati razlike u proučavanoj populaciji (44,45).

Najviše stope prijavljene su u skupinama kritično bolesnih pacijenata i u studijama koje su analizirale neurološke komplikacije COVID-a 19. To također može odražavati razlike u organizaciji zdravstvenog sustava i kvaliteti neurološkog pregleda. Sveukupno najveće stope moždanog udara su zabilježene u azijskoj populaciji. Ozbiljnost zarazne bolesti dosljedno se pojavljivala kao važan čimbenik rizika za moždani udar u velikom broju različitim studijama

(46). Pacijenti s COVID-om 19 koji su razvili moždani udar bili su stariji od zaraženih pacijenata bez moždanog udara (ovo može djelomično objasniti veći udio vaskularnih čimbenika rizika), dok gledano usporedno s neinficiranim pacijentima s moždanim udarom pokazala je da su osobe s COVID-19 kod kojih se razvio moždani udar znatno mlađe. Bilo je nekoliko izvješća o mladim pacijentima bez vaskularnih čimbenika rizika koji su primljeni zbog moždanog udara velike arterije tijekom pandemije (47).

Slično tome, druge su studije istaknule mlađu dob pacijenata koji su bili podvrgnuti trombektomiji u usporedbi s razdobljem prije pandemije (28-30). Ove sve studije sugeriraju određeni profil moždanih udara povezanih s COVID-om 19, klinički karakteriziran teškim rezultatom na NIHSS ljestvici i lošim ishodom te radiološki okluzijom velike arterije. Ti su moždani udari češće označavani kao kriptogeni u usporedbi sa moždanim udarima koji su se javljali i proučavali u prijašnjim studijama (48).

Ovi nalazi iz usporedbe moždanih udara s i bez COVID-a 19 mogli bi sugerirati da neki mehanizmi koji su izravno povezani s COVID-om 19 imaju ulogu u pojavi moždanog udara te objasniti karakterističan profil moždanog udara kod inficiranih bolesnika. Okluzija velike arterije kod COVID-a 19 može biti prvenstveno posljedica kardioembolije ili paradoksalne embolije, a rjeđe zbog ateroskleroze velike arterije i rupture plaka. Time se objašnjava pojava moždanog udara među mladima bez vaskularnih čimbenika rizika, u osoba s visokim razinama D -dimera ili drugih znakova hiperkoagulabilnosti ili u bolesnika s plućnom embolijom i venskom trombozom (49).

Važno je pitanje je li moždani udar kod osoba s COVID-om 19 uzročno povezan ili predstavlja slučajnu povezanost zbog raširenosti infekcije COVID-a 19 u zajednici. Pojava moždanog udara kod oboljelih od COVID-a 19 ne pruža izravne dokaze o uzročnosti između ove dvije bolesti. Kao i kod svih opservacijskih studija, rezidualna konfuzija može biti objašnjenje, budući da znatan udio pacijenata hospitaliziranih s COVID-om 19 i moždanim udarom pokazuje nekoliko vaskularnih čimbenika rizika; također, neki čimbenici povezani s COVID-om 19, kao što su manje kontrolirani vaskularni čimbenici rizika i mentalni stres, mogu doprinijeti moždanom udaru. Međutim, brojni dokazi sugeriraju da COVID-19 može biti okidač ili čimbenik rizika za moždani udar barem u određenom dijelu slučajeva (50).

Prvo, čini se da je vjerojatnije da će infekcija SARS-CoV-2 uzrokovati trombotičke vaskularne događaje, uključujući moždani udar, nego drugi korona virusi i sezonske zarazne bolesti, sa 7,6 puta većim izgledima za moždani udar s COVID-om 19 u usporedbi s gripom (51).

Drugo, karakterističan obrazac moždanog udara u osoba s COVID-om 19, s povećanim udjelom okluzije velike arterije, infarktom koji zahvaća više moždanog tkiva i povećanom kriptogenom etiologijom, sugerira uzročnu vezu u barem dijelu pacijenata.

### **1.6. Učestalost pojave i mehanizmi nastanka pojedine vrste moždanog udara kod pacijenata oboljelih od COVID-a 19**

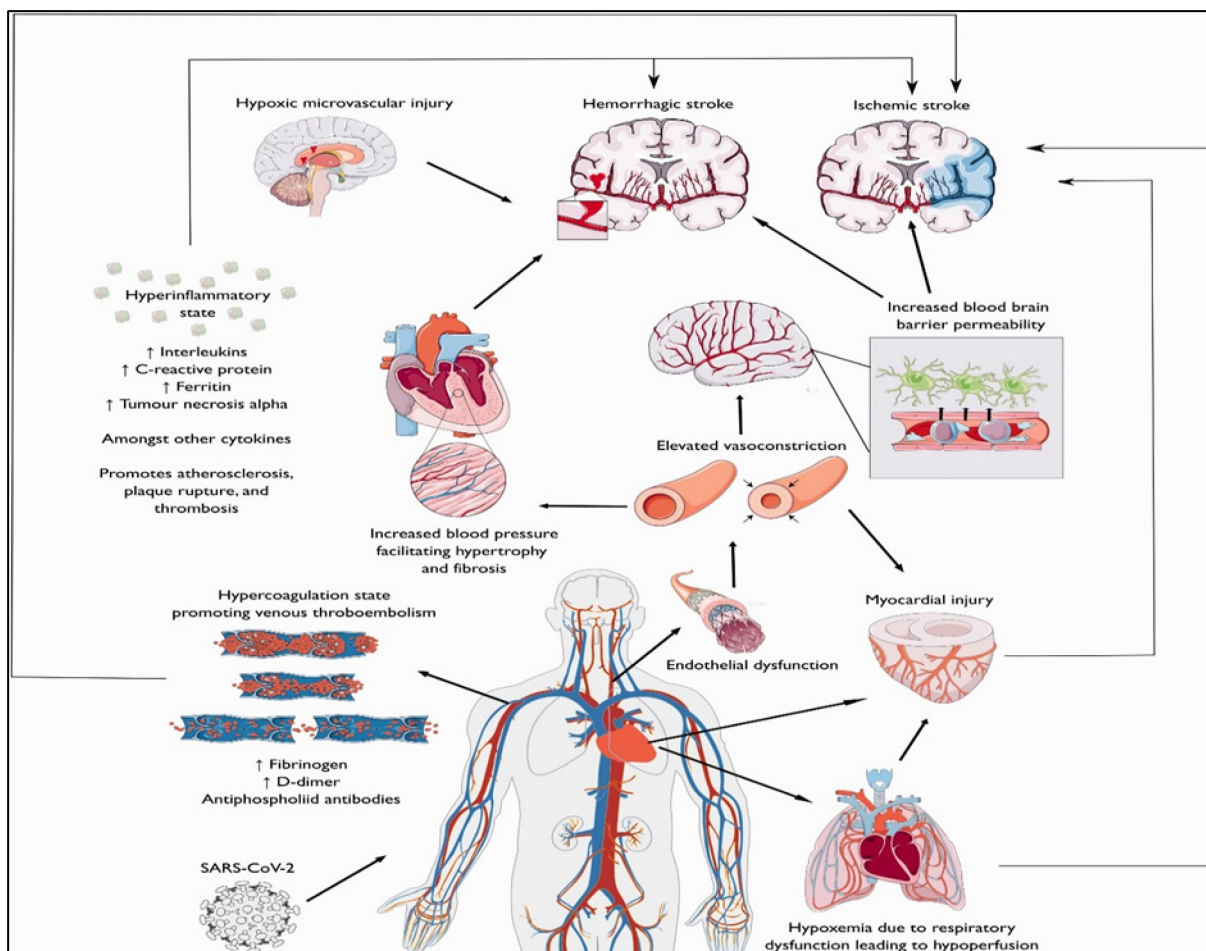
Kada se gleda vrsta moždanog udara oni se dijele klasično na ishemijski i hemoragijski. Na ishemijski tip oboljenja otpada 84,7% , dok na hemoragijski tip otpada 15,3% unutar kojeg dominantno prevladava intracerebralni hematoma koji se javlja u preko 92 % slučajeva. Glavni mehanizmi nastanka, kod ishemijskog moždanog udara kod pacijenta s COVID-om 19, su kriptogeni (44,7%), embolus izazvan kardiološkom bolešću (21,9%) i arterioskleroza velikih krvnih žila (10,6%). Kod pojave intecerebralnog hematoma u 44,1% slučajeva javlja se striktno lobularni hematoma koji je doveo do intrakranijalne hernijacije. Pojava subarahnoidalnog krvarenja u sklopu hemoragijskog moždanog udara javlja se izrazito rijetko, komparativno čak i rjeđe kada se gleda zastupljenost istog procesa kod cerebrovaskularnog udara prije pojave COVID-a 19 (52).

Kod ishemijskog moždanog udara aktivacija koagulacijskog puta s povišenim D-dimerom i fibrinogenom uobičajena je značajka mnogih osoba s teškom infekcijom COVID-a 19. Ova koagulopatija, nazvana "koagulopatija izazvana sepsom" (*eng. Sepsis induced coagulopathy - SIC*), povezana je sa sistemskim upalnim odgovorom izazvanim infekcijom i može doprinijeti povećanom riziku od tromboze i moždanog udara (40,41). Također, prisutnost antifosfolipidnih (aPL) protutijela, uključujući IgA antikardiolipinska protutijela i IgA i IgG beta 2 glikoprotein I protutijela, pojavljuju se kod teško zaraženih pacijenata s višestrukim cerebralnim infarktom (53). Hiperkoagulacija može dovesti do ishemijskog moždanog udara koji potiče vensku tromboemboliju i paradoksalnu emboliju; to bi moglo objasniti moždani udar uzrokovan okluzijom velikih krvnih žila kod mladih ljudi bez vaskularnih čimbenika rizika, gdje se ruptura plaka ili in situ tromboza čini manje vjerojatnim (54).

SARS-CoV-2 virus, slično drugim korona virusima, koristi receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE-2) da uđu u stanice. Ovaj receptor je prisutan u plućima, srcu, bubrezima i vaskularnom endotelu. Izravna virusna invazija endotelnih stanica uzrokuje upalu ili "endotelitis" koji je predložen kao jedan od uzročnika za trombotičke komplikacije COVID-a 19. Štoviše, vezanje SARS-CoV-2 virusa na ACE-2 receptor uzrokuje iscrpljivanje njegovih dostupnost putem endocitoze i naposljetku smanjenjem renin-angiotenzinskog sustava. Zapravo, neometano stvaranje angiotenzina II, koje više nije uravnoteženo angiotenzinom I, pogoršava oštećenje pluća i također je odgovorno za endotelnu disfunkciju u organima poput srca i mozga. To bi moglo rezultirati povećanom simpatičkom aktivnošću, gubitkom autoregulacije krvnog tlaka i vazokonstrikcijom s naknadnom ishemijom organa. Kontinuirana i nekontrolirana aktivacija imunološkog sustava uzrokovana virusnom infekcijom, s naknadnim prekomjernim otpuštanjem citokina ili "citokinskom olujom", je upleten u oštećenje mozga tijekom COVID-a 19. Citokini/kemokini potiču aterosklerozu, pucanje plaka i superponiranu trombozu. Zajedno s ozljedom endotela, mogu pojačati ekspresiju tkivnog faktora i dalje promovirati protrombotično stanje (55).

Opisane su različite manifestacije oštećenja miokarda, uključujući virusni miokarditis, disfunkciju miokarda povezanu s olujom citokina, bolesti koronarnih arterija uzrokovanu disbalansom kisika i stresnu kardiomiopatiju zbog stimulacije simpatičkog živčanog sustava. Svi ovi mehanizmi mogu dovesti do srčanih aritmija i intrakranijalnog stvaranja tromba, što je moguće pogoršano stanjem hiperkoagulacije, i mogu povećati rizik od kardioemboličnog moždanog udara (56).

Naposljetku, neki pojedinci s COVID-19 mogu biti osobito osjetljivi na cerebrovaskularne ozljede zbog hipoksemije, npr. kod onih s već postojećom intrakranijalnom stenozom, koja može dovesti do infarkta zbog neusklađenosti između ponude i potražnje kisika. Slično, cerebralna hipoperfuzija sekundarna zbog smanjene regulacije RAS-a mogla bi povećati rizik od infarkta velikih krvnih žila i s tipičnom distribucijom granične zone (57).



**Slika 3 SARS-CoV 2 virus.** Izvor: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020972922>

Hemoragijski moždani udari povezani s COVID-19 puno rjeđe se javljaju od ishemijskih moždanih udara. Nejasno je jesu li infekcija COVID-om 19 i intracerebralno krvarenje slučajno povezani u ovim slučajevima. Međutim, neki mehanizmi koji posreduju u povećanom riziku od ishemijskog moždanog udara kod bolesnika s COVID-19 također bi mogli igrati ulogu u promicanju intracerebralnog krvarenja.

Afinitet SARS-CoV-2 virusa za ACE 2 receptore mogao bi omogućiti virusu da izravno ošteti intrakranijalne arterije, uzrokujući puknuće stijenke krvne žile. Također, poremećena regulacija renin-angiotenzin sustava može povisiti krvni tlak i dovesti pacijente s već dijagnosticiranom hipertenzijom u veći rizik od hemoragičnog moždanog udara (57). Starije osobe, pogođene nedostatkom ACE 2 povezanog s dobi, mogu biti posebno izložene riziku od intrakranijalnog krvarenja u ovom okruženju. Integritet krvno-moždane barijere mogao bi biti narušen masivnim otpuštanjem citokina i proteaza koji prati imunološki odgovor na infekciju SARS-CoV-2 (58).



Osim intracerebralnog krvarenja, raspad moždano-krvne barijere mogao bi objasniti slučajeve hemoragijske posteriorne reverzibilne encefalopatije i hemoragijsku transformaciju ishemijskih moždanih udara koji su bili prisutni kod nekih pacijenata s COVID-om 19 (59). Također, infekcija SARS-CoV-2 virusom mogla bi biti povezana s koagulopatijom povezanom s manjkom fibrinogena (bilo zbog metaboličke acidoze ili diseminirane intravaskularne koagulacije), što može povećati rizik od intracerebralnog krvarenja (60).

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj ovog istraživanja je ispitati ukupan broj hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara u Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije u razdoblju od 01.04.2020. do 31.12.2022.. god. tijekom COVID-19 pandemije.

### *Specifični ciljevi*

**C1** Ispitati udio hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara u razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022. god. u odnosu na ostali broj hitnih intervencija u navedenim razdobljima

**H1** Broj hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara je značajno manji u odnosu na ostale hitne intervencije

**C2** Ispitati ukupan broj bolesnika sa simptomima moždanog udara s obzirom na spol

**H2** Značajno veći broj bolesnika sa simptomima moždanog udara je bio ženskog spola

**C3** Ispitati ukupan broj bolesnika sa simptomima moždanog udara s obzirom na dob

**H3** Značajno veći broj bolesnika sa simptomima moždanog udara je bio je stariji od 65 godina

**C4** Ispitati broj bolesnika sa simptomima moždanog udara koji su bili COVID-19 pozitivni

**H4** Bolesnika sa simptomima moždanog udara koji su bili COVID-19 pozitivni bilo je značajno manje u odnosu na bolesnike sa simptomima moždanog udara koji nisu bili COVID-19 pozitivni.

**C5** Ispitati vrijednosti Glasgow koma skale kod bolesnika sa simptomima moždanog udara koji su bili COVID-19 pozitivni

**H5** Vrijednosti Glasgow koma skale kod bolesnika koji su bili COVID-19 pozitivni su značajno niže u odnosu na vrijednosti Glasgow koma skale kod bolesnika koji nisu bili COVID-19 pozitivni.

### 3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE

#### 3.1. Ispitanici/materijali

Ispitanike u ovom retrospektivnom istraživanju će činiti bolesnici koji su u razdoblju od 01.04.2020. do 31.12.2022. pregledani od strane tima Zavoda za hitnu medicinu Karlovačke županije i imali su simptome moždanog udara.

Uključni kriteriji su odrasli pacijenti starosne dobi od 18 do 90 godina, koji su imali simptome moždanog udara. Isključni kriteriji su pacijenti sa simptomima tranzitorne ishemijske atake. Pretpostavljeni broj ispitanika u istraživanju je 500. U istraživanju neće biti prisutna kontrolna skupina. Isključni kriteriji iz istraživanja je nedostupnost svih potrebnih podataka u bazi Zavoda.

#### 3.2. Postupak i instrumentarij

Istraživanje će biti provedeno retrospektivnom analizom baze podataka Zavoda za hitnu medicinu Karlovačke županije za razdoblje od 01.04.2019. do 31.12.2022.

U MS Excel tablicu dizajniranu za potrebe ovog istraživanja će se prikupiti, za svakog pojedinog pacijenta, podaci o spolu, dobi, datumu hitne intervencije, COVID-19 nalazu i vrijednosti Glasgow koma skale.

Prikupljanje podataka će se odvijati u službenim prostorijama Zavoda za hitnu medicinu Karlovačke županije, a podatke će prikupljati istraživač osobno. Ograničenja koja se mogu javiti tijekom prikupljanja podataka su manjkavi podaci u medicinskoj dokumentaciji što može rezultirati osipanjem uzorka.

#### 3.3. Statistička obrada podataka

Nezavisne varijable u istraživanju koje se nalaze na nominalnoj ljestvici su spol i Covid nalaz (pozitivan, negativan). Nezavisna varijabla dob se nalazi na ordinalnoj ljestvici (mlađi od 65 god i stariji od 65 godina).

Zavisne varijabla u istraživanju su broj bolesnika s moždanim udarom i broj hitnih intervencija koje se nalaze na omjernoj ljestvici, a zavisna varijabla na intervalnoj skali je vrijednost Glasgow koma skale (raspon od 3 do 15).

Kod deskriptivne analize podataka kategoričke varijable biti će prikazane pomoću frekvencija i postotnih udjela dok će vrijednosti Glasgow koma skale biti prikazane pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije ili mjerama centralne tendencije ovisno o normalnosti raspodjele podataka.

Za dokazivanje prve 4 hipoteze biti će korišten  $X^2$  test (Hi-kvadrat test), a za posljednju hipotezu će se koristiti Student t test ili Mann Withney U test ovisno o raspodjeli podataka.

Svi rezultati statističkih testova biti će postavljeni na razini značajnosti  $p < 0,05$ . Za statističku obradu podataka koristit će se program Statistica 14.0.0.15 (TIBCO Software Inc.).

### **3.4. Etički aspekti istraživanja**

Prije početka provedbe istraživanja biti će zatražena dozvola Etičkog povjerenstva Zavoda za hitnu medicinu karlovačke županije kako bi se moglo pristupiti medicinskoj dokumentaciji ispitanika.

Tijekom provedbe istraživanja biti će poštovana sva etička načela i zaštita osobnih podataka ispitanika. Pristup prikupljenim podacima će imati samo istraživač i koristit će se samo za pisanje ovog diplomskog rada.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Udio moždanih udara u ukupnom broju hitnih intervencija

Ukupan broj hitnih intervencija u ZZHM Karlovačke županije u razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022. godine je bio 34 138. Hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara je bilo 550 što čini razliku od 96.79 % u korist ostalog broja hitnih intervencija u odnosu na intervencije zbog simptoma moždanog udara (*Tablica 2*).

Prva postavljena hipoteza koja je glasila da je hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara značajno manja u odnosu na ostale hitne intervencije se u potpunosti prihvaća jer je intervencija zbog simptoma moždanog udara bilo statistički značajno manje u odnosu na ostale hitne intervencije ( $X^2=16568,9$ ,  $p=0,001$ ).

*Tablica 1 Udio moždanih udara u ukupnom broju hitnih intervencija*

	N	%	Razlika %	X2	p
Intervencije zbog ostalih hitnih stanja	33 588	98,4	96.79 %	16568,9	0,001
Intervencije zbog moždanog udara	550	1,6			
Ukupan broj intervencija	34138	100.0			

### 4.2. Raspodjela bolesnika sa simptomima moždanog udara prema spolu

U ukupnom broju bolesnika sa simptomima moždanog udara muškaraca je bilo 239 (43,5%), odnosno 13% manje u odnosu na žene kojih je bilo 311(56,5%) (*Tablica 2*).

Druga postavljena hipoteza koja je glasila da je značajno veći broj bolesnika sa simptomima moždanog udara bio ženskog spola se u potpunosti prihvaća jer je bolesnika ženskog spola bilo statistički značajno više u odnosu na muškarce ( $X^2=9.122$ ,  $p=0.002$ )

*Tablica 2 Razlika u broju ispitanika s moždanim udarom s obzirom na spol*

	N	%	Razlika %	X2	p
Muški	239	43.5	13.0 %	9.122	0.002
Ženski	311	56.5			

Ukupno	550	100.0
--------	-----	-------

---

### 4.3. Raspodjela bolesnika sa simptomima moždanog udara prema dobi

U ispitivanom uzorku bolesnika starijih od 65 godina je bilo 463 (84,2%), odnosno 68,4% više od onih koji su bili mlađi od 65 godina. Mlađih od 65 godina je bilo 87 (15,8%) (**Tablica 3**).

Treća hipoteza koja je glasila da je značajno veći broj bolesnika sa simptomima moždanog udara bio stariji od 65 godina se u potpunosti prihvaća jer je bolesnika starijih od 65 godina bilo statistički značajno više od bolesnika koji su bili mlađi od 65 godina ( $\chi^2=175.096$ ,  $p=0.001$ ).

**Tablica 3 Razlika u broju ispitanika s moždanim udarom s obzirom na dob**

	N	%	Razlika %	$\chi^2$	p
Mlađi od 65 godina	87	15.8	68.4 %	175.096	0.001
Stariji od 65 godina	463	84.2			
Ukupno	550	100.0			

Iz prethodnih dviju analiza je vidljivo da sa simptomima moždanog udara statistički značajno bilo više žena i starijih od 65 godina. Kada se analizira dob i spol zajedno evidentno je iz tablice 4 da je u dobi mlađoj od 65 godina značajno više bilo muškaraca sa moždanim udarom a u dobi višoj od 65 godina sa moždanim udarom je značajno više bilo žena (**Tablica 4**).

**Tablica 4 Raspodjela bolesnika sa moždanim udarom u odnosu na spol i dob**

			DOB		$\chi^2$	p
			Manje od 65	Više od 65		
SPOL	Muški	N	55	184	16.429	0.000
		%	10.0%	33.5%		
	Ženski	N	32	279		
		%	5.8%	50.7%		
Ukupno		N	87	463		
		%	15.8%	84.2%		

#### 4.4. Analiza udjela COVID-19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara

Bolesnika sa simptomima moždanog udara koji su bili COVID-19 pozitivni bilo je 8 (1,45%), dok je bolesnika sa simptomima moždanog udara koji nisu bili COVID-19 pozitivni bilo 542 (98,55%) (Tablica .

Četvrta postavljena hipoteza koja je glasila da je bolesnika sa simptomima moždanog udara koji su bili COVID-19 pozitivni bilo značajno manje u odnosu na bolesnike sa simptomima moždanog udara koji nisu bili COVID-19 pozitivni se u potpunosti prihvaća jer je COVID pozitivnih bolesnika bilo statistički značajno manje u odnosu na ostale bolesnike ( $\chi^2=207.080$ ,  $p=0,001$ ).

**Tablica 5 Udio COVID-19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara**

	N	%	Razlika %	$\chi^2$	p
Covid negativni	542	98.55	97.11 %	207.080	0,001
Covid pozitivni	8	1,45			
Ukupan broj intervencija	550	100.0			

#### 4.5. Razlika u Glasgow koma skali između COVID pozitivnih i COVID negativnih bolesnika

Srednja vrijednost Glasgow koma skale kod Covid 19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara je bila  $10,25 \pm 3,47$  dok je ona kod bolesnika koji su bili COVID-19 negativni bila  $11,36 \pm 2.51$  (Tablica 6).

Posljednja, peta hipoteza koja je glasila da su vrijednosti Glasgow koma skale kod bolesnika koji su bili COVID-19 pozitivni značajno niže u odnosu na vrijednosti Glasgow koma skale kod bolesnika koji nisu bili COVID-19 pozitivni se u potpunosti prihvaća.

	N	X	SD	t	p
Covid negativni-GCS	542	11,36	2.51	2.180	0,002
Covid pozitivni-GCS	8	10,25	3,47		

## 5. RASPRAVA

Virus SARS-CoV-2 prvenstveno uzrokuje akutne respiratorne tegobe, dok se kod približno jedne trećine oboljelih razvijaju i neurološka oštećenja, uglavnom glavobolja, poremećaji svijesti i parestezije. Neurološka zahvaćenost je češća kod bolesnika sa težom kliničkom slikom. Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava može biti neizravna zbog sistemske infekcije, ali može doći i do izravne infekcije središnjeg živčanog sustava. Prisutnost virusa već je potvrđena i u moždanoj tvari i u cerebrospinalnoj tekućini. U oboljelih od COVID-a 19 češće su i cerebrovaskularne bolesti, što je posljedica sistemske upale, smanjene koncentracije kisika u krvi, smanjenog broja trombocita i dr (61).

U našem istraživanju koje je imalo za cilj ispitati ukupan broj hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara u Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije u razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022.. god. tijekom COVID-19 pandemije rezultati su pokazali da je u ukupnom broju intervencija, intervencija zbog simptoma moždanog udara bilo 550, odnosno 1,6%. Od navedenih 550 bolesnika njih 8 (1,45%) je bilo Covid 19 pozitivno. Ovakav nalaz je sukladan rezultatima studije Finsterera i sur. Oni navode da je incidencija moždanog udara tijekom COVID-19 infekcije od 0,5 do 5,9% (6). U meta-analizi provedenoj na uzorku od 108 571 pacijenata s COVID-om 19, ishemijski moždani udar dijagnosticiran je kod 1328 pacijenata (1,22%). Pacijenti s moždanim udarom bili su stariji i imali teži oblik infekcije i pridružene komorbiditete (7). Belani i sur. navode da je infekcija SARS-COV-2 neovisni faktor rizika za ishemijski moždani udar (62).

Studija iz Wuhana učinjena na uzorku od 217 hospitaliziranih pacijenata s COVIDOM-19 pokazala je da je 36% pacijenata imalo neurološke simptome ; zahvaćenost središnjeg živčanog sustava opisana je u 24%, zahvaćenost perifernog živčanog sustava u 9% i zahvaćenost skeletnih mišića u 11%. Neurološki simptomi su se značajno češće javljali u bolesnika s težom kliničkom slikom (46%), koji su također bili stariji i polimorbidni. U većini slučajeva neurološki simptomi javljali su se u prosjeku 1-2 dana od početka bolesti, dok su se moždani udar i gubitak svijesti javljali sa zakašnjenjem od nekoliko dana (63).

U našem istraživanju bolesnika sa simptomima moždanog udara muškog spola je bilo bilo 239 (43,5%), odnosno 13% manje u odnosu na žene kojih je bilo 311(56,5%). Također je bolesnika sa simptomima moždanog udara starijih od 65 godina bilo je 68,4% više od onih koji su bili



mlađi od 65 godina. U dobi mlađoj od 65 godina značajno više bilo muškaraca sa moždanim udarom a u dobi višoj od 65 godina sa moždanim udarom je značajno više bilo žena.

U Greater Cincinnati-Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS) se navodi da su stope incidencije moždanog udara bile niže za žene u dobi od 45-74 godine, dok su one više u onih u dobi od  $\geq 75$  godina što je u skladu sa našim rezultatima (64).

Prema podacima Framinghamske studije pokazalo je da se učestalost moždanog udara povećava sa svakim desetljećem života i kod žena i kod muškaraca, bez značajne spolne razlike u podtipovima moždanog udara, težini ili stopama smrtnosti. Podaci iz Framinghamske studije dalje sugeriraju da će 1 od 5 žena i 1 od 6 muškaraca koji navrše 55 godina bez moždanog udara razviti moždani udar tijekom preostalog života (65).

Glasgowska ljestvica kome (GCS) razvijena je za opisivanje razine svijesti kod pacijenata s ozljedom glave. 1 Mjeri najbolje očne, motoričke i verbalne reakcije i naširoko je korišten i prihvaćen prognostički rezultat 2 i za traumatsku 3 i za ne-traumatsku izmijenjenu razinu svijesti (66.). U našem istraživanju srednja vrijednost Glasgow koma skale kod Covid 19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara je bila  $10,25 \pm 3,47$  dok je ona kod bolesnika koji su bili COVID-19 negativni bila  $11,36 \pm 2,51$

## 6. ZAKLJUČAK

Iz rezultata provedenog istraživanja možemo zaključiti sljedeće:

- U razdoblju od 01.04.2019. do 31.12.2022. godine u ZZHM Karlovačke županije bilo 34 138 hitnih intervencija. Hitnih intervencija zbog simptoma moždanog udara je bilo 550 (1,6%).
- U ukupnom broju bolesnika sa simptomima moždanog udara muškaraca je bilo 239 (43,5%), odnosno 13% manje u odnosu na žene kojih je bilo 311(56,5%)
- bolesnika starijih od 65 godina je bilo 463 (84,2%), odnosno 68,4% više od onih koji su bili mlađi od 65 godina. Mlađih od 65 godina je bilo 87 (15,8%)
- COVID-19 pozitivni bolesnika sa simptomima moždanog udara bilo je 8 (1,45%),
- Srednja vrijednost Glasgow koma skale kod Covid 19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara je bila  $10,25 \pm 3,47$

Kod bolesnika koji su razvili moždani udar potrebno je što ranije prepoznavanje simptoma, primjena ciljane dijagnostike i odabir pravovaljane terapije. Rana dijagnostika i liječenje moždanog udara doprinose smanjenju štete nastale ishemijom i bržem fizičkom oporavku te smanjenju invaliditeta.

## 7. LITERATURA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
2. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 - PubMed [Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820000/>
4. Klupka-Sarić I, Arapović J, Batinić D, Šutalo N, Rizikalo A, Ivanković A, et al. Neurološke komplikacije COVID-19. *Infektološki Glas*. 2021;41(4):115–22.
5. Vural A, Aksoy İ, Ekiz M. The Change in Acute Ischemic Stroke Numbers in the Emergency Service During Early Phase of COVID -19 Pandemic. *Middle Black Sea J Health Sci*. 2022 Feb 25;8(1):139–45.
6. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients. *Clinics*. 2022 Jan 1;77:100012.
7. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis - Stefania Nannoni, Rosa de Groot, Steven Bell, Hugh S Markus, 2021 [Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020972922>
8. Lovrenčić-Huzjan A. COVID-19 i pacijent s moždanim udarom. *Medicus*. 2020 Sep 30;29(2):233–6.
9. Kralj and Čukelj - Čeka li nas epidemija moždanog udara.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/399833>
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-452.
11. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013 Oct;21(10):544-548.

12. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res.* 2018 Jan;149:58-74.
13. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236.
14. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). *Trends Immunol.* 2020 Jun;41(6):545.
15. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Mar;7(3):226-36.
16. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020 May;41(5):355-359.
17. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, Laredo L, Laosa O, Centeno-Soto GA, Ángeles Gálvez M, Puerro M, González-Rojano E, Pedraza L, de Pablo I, Abad-Santos F, Rodríguez-Mañas L, Gil M, Tobías A, Rodríguez-Miguel A, Rodríguez-Puyol D., MED-ACE2-COVID19 study group. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1705-1714.
18. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

20. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10)
21. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:154-155.
22. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health.* 2020 Apr;8(2)
23. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1632-1648.
24. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Oct;21(5):627-639.
25. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793.
26. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.
27. Collaborators G.S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439–458.
28. Addo J., Ayerbe L., Mohan K.M., Crichton S., Sheldenkar A., Chen R., Wolfe C.D., McKeivitt C. Socioeconomic status and stroke: An updated review. *Stroke.* 2012;43:1186–1191. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639732.

29. Kerr G.D., Higgins P., Walters M., Ghosh S.K., Wright F., Langhorne P., Stott D.J. Socioeconomic status and transient ischaemic attack/stroke: A prospective observational study. *Cerebrovasc. Dis.* 2011;31:130–137.
30. Musuka T.D., Wilton S.B., Traboulsi M., Hill M.D. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical. *CMAJ.* 2015;187:887–893. doi: 10.1503/cmaj.140355.
31. George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann. Neurol.* 2011;70:713–721. doi: 10.1002/ana.22539.
32. Kapral M.K., Fang J., Hill M.D., Silver F., Richards J., Jaigobin C., Cheung A.M., Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network Sex differences in stroke care and outcomes: Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2005;36:809–814. doi: 10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5.
33. Cruz-Flores S., Rabinstein A., Biller J., Elkind M.S., Griffith P., Gorelick P.B., Howard G., Leira E.C., Morgenstern L.B., Ovbiagele B., et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: The American experience: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:2091–2116.
34. Kleindorfer D., Broderick J., Khoury J., Flaherty M., Woo D., Alwell K., Moomaw C.J., Schneider A., Miller R., Shukla R., et al. The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: A population-based study. *Stroke.* 2006;37:2473–2478.
35. Testai F.D., Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: Blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol. Clin.* 2008;26:963–985. doi: 10.1016/j.ncl.2008.06.001.
36. Aronowski J., Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury. *Stroke.* 2011;42:1781–1786. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596718.
37. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G., Gargano J.W., Duncan P.W., Lynch G., Khatiwoda A., Lisabeth L. Sex differences in stroke: Epidemiology, clinical presentation,

- medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7:915–926. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
38. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Krolewski A.S., Rosner B., Arky R.A., Speizer F.E., Hennekens C.H. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:1141–1147.
  39. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G (2013). "European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage". *Cerebrovascular Diseases.* 35 (2): 93–112.
  40. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA (September 2002). "New evidence for stroke prevention: scientific review". *JAMA.* 288 (11): 1388–95.
  41. Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR (September 1991). "Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs". *Neurology.* 41 (9): 1358–64.
  42. COVID-19 Situation Report-104 by the WHO, [https:// covid19.who.int](https://covid19.who.int) (2020, accessed 22 August 2020).
  43. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069. 3.
  44. Pinna P, Grewal P, Hall JP, et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci* 2020; 415: 116969.
  45. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1–9.
  46. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020; 5: 279–284.
  47. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51: 2002–2011.

48. Escalard S, Chalumeau V, Escalard C, Redjem H, Delvoye F, He´bert S, et al. Early brain imaging shows increased severity of acute ischemic strokes with large vessel occlusion in COVID-19 patients. *Stroke* 2020; 51: 3366–3370.
49. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49: 451–458.
50. . Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382.
51. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol* 2020.
52. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke* 2020; 15: 733–742.
53. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
54. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49: 451–458.
55. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, et al. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med* 2020; 9: 1651.
56. Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, Kallmes DF, Hassan AE and Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: what do we know so far? *J Am Heart Assoc* 2020
57. Co COC, Yu JRT, Laxamana LC and David-Ona DIA. Intravenous thrombolysis for stroke in a COVID-19 positive Filipino patient, a case report. *J Clin Neurosci* 2020; 77: 234–236.
58. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S and Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology* 2020.



59. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L and Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR* 2020; 41: 1173–1176.
60. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J and Yaghi S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and ischemic stroke. *Stroke* 2020; 51: e124–e127.
61. Wan D, Du T, Hong W, Chen L, Que H, Lu S, et al. Neurological complications and infection mechanism of SARS-COV-2. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021;6(1):406. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00818-7>
62. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. Belani P, Schefflein J, Kihira S, et al. *Am J Neuroradiol*. 2020;41:1361–64
63. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020;77(6):683–90.
64. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks: Preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* [Internet]. 1998 [cited 2023 Jul 3];29(2):415–21.
65. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al: The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham study. *Stroke* 2006;37:345-350.
66. Weir CJ, Bradford APJ, Lees KR. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *QJM* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 3];96(1):67–74.

PRILOZI

## PRILOZI

### Tablice

Tablica 1 Udio moždanih udara u ukupnom broju hitnih intervencija .....	20
Tablica 2 Razlika u broju ispitanika s moždanim udarom s obzirom na spol .....	20
Tablica 3 Razlika u broju ispitanika s moždanim udarom s obzirom na dob .....	21
Tablica 4 Raspodjela bolesnika sa moždanim udarom u odnosu na spol i dob .....	21
Tablica 5 Udio COVID-19 pozitivnih bolesnika sa simptomima moždanog udara .....	22

### Slike

Slika 1 SARS-CoV 2 virus. Izvor: <a href="https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins?utm_source=google&amp;utm_medium=organic">https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins?utm_source=google&amp;utm_medium=organic</a> .....	2
Slika 2 Hemoragijski CVI. Izvor: <a href="https://zir.nsk.hr/islandora/object/unin:2625/datastream/PDF">https://zir.nsk.hr/islandora/object/unin:2625/datastream/PDF</a> .....	7
Slika 3 SARS-CoV 2 virus. Izvor: <a href="https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020972922">https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020972922</a> .....	15

## ŽIVOTOPIS

Zovem se Damir Vračević. Rođen sam 1. 1. 1973. godine u Karlovcu. Osnovnu školu završio sam 1987. godine, nakon čega sam upisao srednju Medicinsku školu u Karlovcu. 1991. maturirao sam s vrlo dobrim uspjehom. Po završetku srednje škole zapošljava se u današnjem Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije gdje radim na poslovima medicinskog tehničara do danas sa ukupno 32 godine radnog staža. Bogato radno iskustvo odlučio sam 2019. godine nadograditi znanjem upisavši Preddiplomski stručni studij Sestrinstva Sveučilišta u Rijeci. Radeći u Hitnoj pomoći za vrijeme Domovinskog rata dobio sam status hrvatskog branitelja.