

# Trombofilčki poremećaj kao mogući uzrok moždanog udara u osoba mlađe životne dobi

---

Srblijinović, Sabina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:182207>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Sabina Srbljinović

Trombofilčki poremećaj kao mogući uzrok moždanog udara u  
osoba mlađe životne dobi

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr.sc. Ane Boban, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACL – antikardiolipinska protutijela (engl. *Anti-cardiolipin antibodies*)

AKA – aterosklerotska bolest koronarnih arterija

APC – aktivirani protein C (engl. *Activated protein C*)

DVT – duboka venska tromboza

ESUS – embolijski moždani udar neutvrđenog uzroka (engl. *Embolic stroke of undetermined source*)

FA – fibrilacija atrijska

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

IMU – ishemijski moždani udar

LAC – lupus antikoagulant protutijela (engl. *Lupus anticoagulant*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *Low density lipoprotein*)

Lp (a) – lipoprotein (a)

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena (engl. *Plasminogen activator inhibitor-1*)

SAH – subarahnoidalno krvarenje (engl. *Subarachnoid hemorrhage*)

SCAI – Društvo kardiovaskularne angiografije i intervencije (engl. *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)

SLE – sistemski eritemski lupus (engl. *Systemic lupus erythematosus*)

TCD – transkranijalni doppler (engl. *Transcranial doppler*)

TEE – transezofagealna ehokardiografija

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TTE – transtorakalna ehokardiografija

vWF – Von Willebrandov faktor

# SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Kriptogeni moždani udar .....	1
1.2. Etiologija moždanog udara u starijoj dobi.....	1
1.2.1. Ateroskleroza.....	1
1.2.2. Hipertenzija .....	2
1.2.3. Šećerna bolest.....	3
1.2.4. Fibrilacija atrijska .....	3
1.3. Etiologija moždanog udara u mlađoj dobi.....	4
1.3.1. Nasljedne trombofilije .....	4
1.3.2. Stečene trombofilije.....	6
1.3.3. Povišene vrijednosti FVIII .....	7
1.4. Utjecaj trombofilije na rizik moždanog udara.....	8
1.5. Otvoreni foramen ovale (PFO).....	8
1.5.1. Epidemiologija .....	9
1.5.2. Dijagnostika.....	9
1.6. Potencijalni mehanizmi nastanka moždanog udara kod bolesnika s PFO.....	10
1.6.1. Paradoksalna embolija.....	10
1.6.2. <i>In situ</i> stvaranje ugruška.....	10
1.6.3. Aritmije .....	10
2. HIPOTEZA .....	11
3. CILJEVI RADA .....	11
4. ISPITANICI I METODE .....	12
5. REZULTATI.....	13
6. RASPRAVA.....	15
7. ZAKLJUČAK .....	19
8. ZAHVALE .....	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS.....	29

# SAŽETAK

## Trombofilni poremećaj kao mogući uzrok moždanog udara u osoba mlađe životne dobi

**Sabina Sribljinić**

**Uvod:** Ishemijski moždani udar u osoba mlađe životne dobi može imati značajan utjecaj na kvalitetu života s obzirom da zahvaća osobe u najproduktivnijim godinama. Ateroskleroza, hipertenzija i šećerna bolest su najčešći rizični faktori za moždani udar u osoba starije životne dobi, a u mlađoj dobi naglasak je na podležecim trombofilnim poremećajima.

**Cilj:** Cilj ovog rada je analizirati bolesnike koji su imali moždani udar i imaju dokazani otvoreni foramen ovale te utvrditi imaju li ti bolesnici dokazanu trombofiliju ili trombofilne poremećaje koji bi mogli biti uzrokom moždanog udara.

**Metode:** Ovo retrospektivno istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb i uključivalo je bolesnike s dijagnozom ishemijskog moždanog udara i otvorenog foramena ovale mlađe od 65 godina. Bolesnicima su prikupljeni demografski podaci, laboratorijski nalazi za dokazivanje nasljedne ili stečene trombofilije, te podatak o dijagnostičkoj metodi kojom je potvrđen otvoreni foramen ovale.

**Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 57 bolesnika, od toga 58 % žena i 42% muškaraca. Medijan dobi je bio 44 godine (raspon 20 – 64). Trombofilija je dokazana kod 14 (25%) bolesnika. Mutacija FV Leiden zabilježene su kod 7% bolesnika, mutacije protrombina kod 5% bolesnika. Snižene vrijednosti proteina S zabilježene su kod 9% bolesnika. Povišene vrijednosti homocisteina pronašli smo kod 3.5% bolesnika, kao i povišene vrijednosti lipoproteina (a) (3.5%). Antifosfolipidni sindrom je dokazan kod 5% bolesnika. Najčešći nalaz je bio povišeni FVIII u 26% bolesnika. Transezofagealna ehokardiografija napravljena je kod 80% bolesnika i otvoreni foramen ovale dokazan je kod 67% bolesnika koji je kod svih potvrđen „bubble testom“ te otkrio otvoreni foramen ovale kod još 14% bolesnika koji su imali uredan nalaz na transezofagealnoj ehokardiorafiji.

**Zaključak:** U našem istraživanju je trombofilija dokazana u 25% bolesnika s otvorenim foramenom ovale koji su u mlađoj dobi doživjeli ishemijski moždani udar. Rezultati ukazuju na potrebu testiranja mlađih bolesnika s otvorenim foramenom ovale i ishemijskim moždanim udarom na nasljedne trombofilije, budući njihov dokaz može promijeniti terapijski pristup preveniranja recidiva moždanog udara.

**Ključne riječi:** trombofilija, moždani udar, mlađa životna dob

# SUMMARY

## Thrombophilic disorder as a possible cause of ischemic stroke in young adults

Sabina Sribljinić

**Introduction:** Ischemic stroke in young adults can have a significant impact on the affected individuals by leaving victims disabled during their most productive years. While atherosclerosis, hypertension and diabetes mellitus are the most common risk factors among the elderly, the etiologies of ischemic stroke in young adults are different and mainly searching for an underlying thrombophilic state.

**Aim of the study:** The aim of this study was to analyze patients with previous ischemic stroke and patent foramen ovale (PFO) and identify patients with thrombophilia or thrombophilic disorders that may be causal risk factors for a proportion of ischemic strokes.

**Methodology:** We conducted a retrospective study at the University Hospital Center Zagreb and we included patients with ischemic stroke and PFO at an age of <65 at onset. We collected data on patients' relevant clinical history – demographic data, thrombophilia screening and information on the diagnostic method used to confirm PFO.

**Results:** In this study, we identified 57 patients aged <65 having ischemic stroke and PFO. The mean age was 44 (range 20 – 64). There was an overall female predominance (58%). Thrombophilia screening revealed 14 (25%) positive tests. FV Leiden mutation was detected in 7% of patients, prothrombin mutation in 5% of patients. Low values of protein S were identified in 9% of patients. Also, 3.5% of patients had high homocysteine levels and 3.5% of patients high levels of lipoprotein (a). 5% of patients were diagnosed having antiphospholipid syndrome. The most common finding was elevated FVIII in 26% of patients. Transesophageal echocardiography was performed in 80% of patients, and revealed PFO in 67% of patients. A functional right-left shunt was confirmed in all patients by agitated saline contrast study (“bubble „test), which also revealed right-left shunt in 14% of patients with normal findings on transesophageal echocardiography.

**Conclusion:** In our study, thrombophilia was detected in 25% of patients with PFO who suffered an ischemic stroke at a younger age. The results indicate the need to test younger patients with PFO and ischemic stroke for hereditary thrombophilias, since their finding may change the therapeutic approach to prevent stroke recurrence.

**Keywords:** thrombophilia, stroke, young adults

# 1. UVOD

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije moždani udar je neurološka disfunkcija s brzo razvijenim kliničkim znakovima žarišnih ili globalnih poremećaja središnjega živčanog sustava koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrti, bez očitoga drugog uzroka osim vaskularnog podrijetla [1]. Uglavnom se javlja u starijoj i srednjoj, a rjeđe u mlađoj životnoj dobi [2]. Moždani udar u mlađoj životnoj dobi može imati značajan utjecaj na kvalitetu života s obzirom da zahvaća osobe u najproduktivnijim godinama [2]. Moždani udar dijelimo ovisno o mehanizmu nastanka oštećenja mozga na ishemijski moždani udar (IMU) (infarkt mozga) koji se javlja u 80% slučajeva i hemoragijski moždani udar (intracerebralno (ICH) ili subarahnoidalno krvarenje (SAH)) koji se javljaju u 20% slučajeva [3,4]. Za definitivno određivanje tipa moždanog udara koristimo CT ili MR mozga. Kod ishemijskog moždanog udara naglo se prekida moždana cirkulacija, a posljedica je poremećena funkcija zahvaćenih dijelova mozga. Tromboza, embolija i sustavna hipoperfuzija neki su od uzroka ishemijskog moždanog udara [3]. Hemoragijski moždani udar je posljedica prsnuća krvnih žila u mozgu i čimbenici rizika su poremećaji u razvoju krvnih žila, aneurizme i hemoragijska dijateza [4].

## 1.1. Kriptogeni moždani udar

Kriptogeni moždani udar je pojam koji se upotrebljava kod mlađih bolesnika koji nemaju klasične čimbenike rizika za moždani udar i kad se ne može sa sigurnošću definirati uzrok ili u starijih bolesnika kad mogu postojati dva ili više uzroka [5]. Potkategorija kriptogenog moždanog udara je ESUS (engl. *Embolic stroke of undetermined source*, ESUS) i ona se danas više koristi u literaturi [5,6]. Dok su kriptogenima mogli biti proglašeni moždani udari kojima nije bila učinjena kompletna obrada, ESUS ima preciznije definirane kriterije i omogućuje bolju selekciju terapije za sekundarnu prevenciju. Dijagnoza se postavlja isključenjem moždanog udara MR-om, znatnih aterosklerotičnih promjena vratnih arterija i luka aorte angiografskim metodama ili ultrazvukom te kardiogene etiologije ehokardiografijom i EKG-om (24-satni EKG). Sve je više dokaza, zahvaljujući višednevnom i višetjednom EKG-u kako je najvjerojatniji uzrok takvog embolijskog moždanog udara paroksizmalna fibrilacija atriya i da bi posljedično terapija izbora trebala biti peroralna antikoagulantna terapija [5].

## 1.2. Etiologija moždanog udara u starijoj dobi

### 1.2.1. Ateroskleroza

Aterosklerotski plak je temelj patofiziologije tromboembolijskog moždanog udara, a ishodište mu može biti u bolesnom srcu, aterosklerotičnoj aorti, karotidama ili u krvnim žilama mozga.



Hiperkolesterolemija i dislipidemija su čimbenici rizika u nastanku aterosklerotskog plaka. Ateroskleroza zahvaća moždane i izvanmoždane arterije koje opskrbljuju mozak s krvi. Česti uzrok moždanog udara u starijih osoba je ateroskleroza aorte i njenih velikih brahiocefaličnih ogranaka. Uznapredovala ateroskleroza aorte također je bitni čimbenik rizika ishemijskog moždanog udara koji može nastati kao komplikacija nakon velikih kardiokirurških zahvata. Aterosklerotska bolest koronarnih arterija (AKA) neizravno može izazvati moždani udar. Postoje dvije glavne teorije o nastanku i razvoju aterosklerotskih promjena: 1. Lipidna hipoteza i 2. Hipoteza ozljede i zaliječenja. Lipidna hipoteza pretpostavlja da povišena razina kolesterola u krvi može započeti proces ateroskleroze nakupljanjem u stanicama endotela. Hipoteza ozljede i zaliječenja pretpostavlja kao početni događaj ozljedu endotela krvnih žila mehaničkim stresom, toksinima, homocisteinom, virusima i imunološkim posrednicima. Ipak, najvjerojatnije se ne radi o dva odvojena procesa, već o njihovom zajedničkom djelovanju. Prvi korak u nastanku aterosklerotskog plaka je stvaranje masnog tračka za koji je karakteristična adhezija monocita za endotel i njihova migracija u subendotelni dio stijenke arterija. Masni tračak se javlja u aorti i u drugim velikim arterijama u starije djece ili adolescenata. Neki masni tračci, a osobito oni koji su smješteni na račvištu krvnih žila ili mjestima turbulencije krvi, razvijaju se u plakove koji se obično nalaze u ljudi srednje životne dobi. Djelovanjem citokina, čimbenika rasta oslobođenih iz endotelne stanice, trombocita, makrofaga i glatkih mišićnih stanica plak se tijekom desetljeća postepeno povećava. Rast plaka uzrokuje suženje lumena krvne žile, otežani i turbulentni protok krvi koji potiče aktiviranje čimbenika odgovornih za zgrušavanje krvi, nastanak tromba, rast plaka i daljnje suženje arterije. Ulceracija i pukotina u plaku dovode do izlaganja vrlo trombogene subendotelne površine i uzrokuju akutno stvaranje krvnog ugruška. Djelići aterosklerotskog plaka mogu se odvojiti i nošeni strujom krvi uzrokovati kolesterolsku emboliju distalnih krvnih žila. Krvarenje u stijenku krvne žile može uzrokovati iznenadno začepljenje arterije, dok lom plaka poremeti površinu endotela i uzrokuje trombozu [4,7].

### 1.2.2. Hipertenzija

Povišeni krvni tlak (arterijska hipertenzija) glavni je čimbenik rizika za moždani udar i druge akutne cerebrovaskularne poremećaje. Opasnost od moždanog udara višestruko je povećana u hipertoničara, a rizik je veći što je krvni tlak viši [8]. Između arterijske hipertenzije i cerebrovaskulne bolesti postoji uska uzročno-posljedična veza. Relativni rizik od moždanog udara kod hipertoničara je 2-5 puta viši nego kod normotoničara i razmjern je visini arterijskog tlaka, što je od posebne javnozdravstvene važnosti zbog visoke prevalencije hipertenzije u populaciji (25-30% među odraslima) [8]. Kronična hipertenzija uzrokuje degenerativne promjene u zidovima malih arterija i arteriola – takve promjene uključuju lipohijalinozu (kolageno zadebljanje i upala) te fibrinoidnu nekrozu (degeneracija s perivaskularnom upalom) [9]. Osim što ubrzava aterosklerotski proces, kako u ekstrakranijskim tako i u intrakranijskim žilama, kronična hipertenzija dovodi i do mikroinfarkta s gubitkom periventrikulske

mozgovine (tzv. lakunarna bolest). Strukturno hipertenzivno remodeliranje uzrokuje zadebljanje medije i suženje arterijskog lumena. Te promjene povećavaju toleranciju na povišen tlak, ali i povećavaju sklonost ishemijskoj bolesti mozga, posebice ako takvo sniženje nastupi naglo (npr. neprimjerenom farmakološkom intervencijom) [10]. Evidentna cerebrovaskularna bolest očita je indikacija za antihipertenzivno liječenje, međutim dvojbena je vrijednost takve intervencije u akutnoj fazi. Među liječenim hipertoničarima s cerebrovaskularnom bolešću treba posebno paziti na one koji su skloni noćnom padu tlaka (tzv. night dippers), jer su zbog prolazne hipoperfuzije mozga osobito skloni recidivu ishemijskog infarkta [3]. Visoki krvni tlak može uzrokovati ili potaknuti intracerebralnu hemoragiju. Ona predstavlja 10-15% moždanih udara i ima znatno lošiji ishod negoli ishemijski moždani udar. Najčešće je intracerebralna hemoragija izravna posljedica arterijske hipertenzije i postepenog razvoja hijaline degeneracije malih moždanih arterija na određenim tipičnim mjestima. Zbog nepovoljnih anatomske odnosa i načina grananja malih penetrantnih arterija od glavnog arterijskog stabla višegodišnja hipertenzija uzrokuje nastanak tzv. Charcot-Bouchardovih mikroaneurizmi na ovim arterijama. U slučaju novog kritičnog porasta krvnog tlaka dolazi do prsnuća ovih mikroaneurizmi i nastanka intracerebralne hemoragije [8].

### 1.2.3. Šećerna bolest

Šećerna bolest tipa 1 i tipa 2 povezane su s ishemičnim moždanim udarom. Povišena trombocitna agregacija, endotelna disfunkcija, hiperkoagulabilnost krvi, hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija su čimbenici odgovorni za nastajanje moždanog udara kod osoba sa šećernom bolešću [11]. Šećerna bolest uzrokuje patološke promjene u stijenci krvnih žila na brojnim mjestima i dovodi do moždanog udara ako su te žile direktno zahvaćene. Također znamo da je taloženje masti na stijenke krvnih žila češće kod ljudi sa šećernom bolešću jer je kod njih češća dislipidemija [11]. Najčešće zahvaća velike i srednje velike arterije i arteriole te pogoršava aterosklerozu [9]. Bolesnici sa šećernom bolešću imaju veću smrtnost nakon moždanog udara, a ako prežive imaju teže posljedice [12]. Rizik za moždani udar je čak veći u mlađoj populaciji sa šećernom bolešću [12].

### 1.2.4. Fibrilacija atrijska

Fibrilacija atrijska (FA) je danas najčešća srčana aritmija u općoj populaciji. Može se javiti u svakoj životnoj dobi, no njena pojavnost ipak raste u starijoj populaciji [13]. FA mogu uzrokovati arterijsku hipertenziju, šećernu bolest i koronarnu bolest. Može biti prisutna i kod urođenih srčanih grešaka, hipertireoze, konzumiranja alkohola i uzimanja droge. Također FA se može javiti izolirano u zdravom srcu kod mlađih bolesnika [14]. Fibrilacija atrijska je predispozicija nastanku embolijskog moždanog udara. U podlozi moždanog udara kao posljedice FA patofiziološki je mehanizam koji je u skladu s Virchowljevom trijadom trombogeneze. Nju čine: zastoj (staza), endotelna disfunkcija i hiperkoagulabilno stanje. U FA postoji abnormalni protok krvi koji rezultira stazom krvotoka u lijevom atriju. Patološke promjene u

stijenci atrijske fibrilacije rezultiraju anatomskim i strukturalnim defektima malih krvnih žila, a javlja se i edem ekstracelularnog prostora u tkivu atrija koji dovodi do endotelne disfunkcije. Konačno, opisane su i patološke promjene u sastavu krvi, koje uključuju hemostazu i aktivaciju trombocita, kao i porast upalnih medijatora [15] i tako je zadovoljena Virchowljeva trijada. Godišnja incidencija ishemijskog moždanog udara je 5% u ljudi koji boluju od nevalvularne atrijske fibrilacije, te se pojavljuje dva do sedam puta češće nego u onih koji su zdravi [16].

### 1.3. Etiologija moždanog udara u mlađoj dobi

U usporedbi sa starijim bolesnicima, rizični faktori i etiologija moždanih udara u mlađoj dobi su drugačiji te se u mlađoj dobi posebice daje naglasak podležćim trombofilićnim stanjima [2]. Trombofilićna stanja su poremećaji hemostatskih mehanizama koji povećavaju rizik arterijske ili venske tromboze u oboljele osobe i mogu se podijeliti na nasljedna i stećena stanja.

#### 1.3.1. Nasljedne trombofilije

Nasljedni poremećaji podrazumijevaju genetsku mutaciju nekog od faktora koagulacijskog sustava rezultirajući promjenom funkcije ili kolićine nastalog proteina. Dobitak funkcije karakteristika je mutacije faktor V Leiden gena i mutacije G20210A gena za protrombin [17], dok je gubitak funkcije karakteristika mutacije gena za antitrombin, protein C i protein S [18]. Mutacija MTHFR C677T gena koja rezultira povišenom razinom homocisteina također je nasljedna trombofilija. Najčešće kongenitalne trombofilije u općoj populaciji su heterozigotna G1691A mutacija faktor V Leiden gena (40-50% kongenitalnih trombofilija) te G20210A mutacija gena za protrombin, dok su ostale kongenitalne trombofilije rjeđe (manjak antitrombina te nedostatak proteina C i proteina S) [19].

##### 1.2.1.1 Faktor V Leiden mutacija

Faktor V Leiden je zbog mutacije 10 puta sporije inaktiviran aktiviranim proteinom C (engl. *Activated protein C*, APC) onemogućujući proteinu C da veže faktore Va i VIIIa, što dovodi do povišenja koagulabilnosti krvi zbog povećane konverzije protrombina u trombin [20]. Prevalencija heterozigotnog faktora V Leiden je 5-8% europske populacije i povećava rizik za trombozu 4 do 8 puta [21], dok se homozigotna mutacija nalazi u 1% nositelja mutacije i povećava rizik za trombozu 40 do 80 puta [22]. Nasljeđuje se autosomno dominantno.

#### *1.2.1.2. Protrombin G20210A mutacija*

Protrombin G20210A mutacija druga je najčešća nasljedna trombofilija, a rezultira povišenom koncentracijom protrombina u serumu: za 30% kod heterozigotnih i 70% kod homozigotnih nositelja [22]. Prevalencija mutacije iznosi 1-3% u općoj populaciji [22], a nosi 3 do 8 puta povećani rizik od venske tromboze kod heterozigotnih nositelja te 18 do 80 puta veći rizik kod homozigotnih nositelja [23].

#### *1.2.1.3. Manjak proteina C*

Protein C je o vitaminu K ovisna proteaza sintetizirana u jetri koja cirkulira u plazmi i ima važnu ulogu u regulaciji trombina. Protein C kada je aktiviran trombinom, inaktivira faktor V i faktor VIII što dovodi do zaustavljanja aktivacije faktora X i dovodi do smanjenog zgrušavanja krvi [24]. Manjak proteina C i posljedično manjak aktiviranog proteina C (APC) dovodi do nemogućnosti inaktivacije faktora zgrušavanja što rezultira prekomjernim zgrušavanjem krvi [24]. Mutacije gena za protein C se nasljeđuju autosomno dominantno te je za protein C otkriveno više od 160 mutacija [25].

#### *1.2.1.4. Manjak proteina S*

Protein S je također o vitaminu K ovisna proteaza sintetizirana u jetri koja cirkulira u plazmi i važan je kofaktor u funkciji proteina C [22]. Protein S olakšava djelovanje APC-a na aktivirani faktor V i na aktivirani faktor VIII [26]. Manjak proteina S je rijedak poremećaj koji dovodi do nemogućnosti kontrole koagulacije i dovodi do prekomjernog stvaranja krvnih ugrušaka i nastanka venske tromboembolije. [24]. Mutacije gena za protein C se nasljeđuju autosomno dominantno te je za protein S otkriveno više od 130 mutacija [27].

#### *1.2.1.5. Manjak antitrombina*

Antitrombin je glikoprotein sintetiziran u jetri te je najvažniji fiziološki inhibitor trombina i aktiviranih faktora IX, X, XI, XII, VIII, a pronađeno je više od 250 mutacija gena za protrombin koje se nasljeđuju autosomno dominantno [25]. Iako je nedostatak antitrombina najrjeđa nasljedna trombofilija, najviše povećava rizik duboke venske tromboze od svih kongenitalnih trombofilija te je često potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija.

### 1.3.2. Stečene trombofilije

Od stečenih trombofilija najpoznatiji je antifosfolipidni sindrom koji se povezuje s lupus antikogulantnim protutijelima (engl. *Lupus anticoagulant*, LAC), antikardiolipinskim protutijelima (engl. *Anti-cardiolipin antibodies*, ACL) te beta2-glikoproteinskim protutijelima.

#### 1.2.2.1. Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom je autoimuna bolest koja se prvenstveno manifestira ponavljajućim vaskularnim trombozama, a ostala klinička obilježja uključuju trombocitopeniju, anemiju, bolesti srčanih zalistaka, renalnu mikroangiopatiju te neurološke poremećaje. Antifosfolipidni sindrom dijeli se na primarni (javlja se samostalno, bez druge autoimune bolesti) i sekundarni (u sklopu neke autoimune bolesti, najčešće sistemskog eritemskog lupusa (SLE)) [28]. Serološki kriteriji podrazumijevaju dokazanu prisutnost srednjeg ili visokog titra antifosfolipidnih protutijela (protutijela usmjerena protiv kardiolipina (ACL) i beta2-glikoproteina ili pozitivan lupus antikoagulant (LAC)) barem dva puta razmaku od najmanje 12 tjedana. Serološko testiranje svih antifosfolipidnih protutijela je nepouzadno za vrijeme infekcije (kao što se primjerice često spominje u zadnje vrijeme uz COVID-19 infekciju) [29] ili akutno upalno ili trombotsko zbivanje, primjerice tijekom hospitalizacije zbog moždanog udara. Takva stanja mogu dovesti do prolazne pozitivnosti titra antifosfolipidnih protutijela, te zato treba ponoviti testiranje nakon 12 tjedana [30].

#### 1.2.2.2. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) (Lp (a)) je molekula slična lipoproteinu niske gustoće (engl. *Low-density lipoprotein*, LDL) i smatra se čimbenikom rizika za koronarnu bolest srca i moždani udar zbog svojih proaterogenih, protrombotskih i antifibrinolitičkih svojstava [31,32]. Akumulacija Lp (a) molekula na zidovima koronarnih i moždanih krvnih žila posljedica je podložnosti Lp (a) molekula oksidativnoj modifikaciji koja dovodi do intracelularnog nakupljanja kolesterola i stvaranja pjenastih stanica. Što se tiče protrombotskih svojstava, Lp (a) ima plazminogenu sličnu strukturu te se Lp (a) natječe s plazminogenom za receptore na endotelnim stanicama, dovodi do smanjenog stvaranja plazmina i odgađanjem lize tromba pospješuje trombogenezu. Inhibitor aktivacije plazminogena (engl. *Plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) glavni je inhibitor fibrinolitičkog sustava i Lp (a) stimulira njegovu sintezu u endotelnim stanicama te dovodi i na taj način do pojačane trombogeneze [31].

### 1.2.2.3. Hiperhomocisteinemija

Hiperhomocisteinemija također je rizični faktor za duboku vensku trombozu, a posljedica je mutacije MTHFR C677T gena koja rezultira povišenom razinom homocisteina. MTHFR jedan je od enzima uključenih u metabolizam folne kiseline koji u hepatocitima reducira 5,10 metilentetrahidrofolat u 5-metiltetrahidrofolat koji konvertira homocistein u metionin [33]. Homozigotna mutacija MTHFR C677T gena najčešći je uzrok povišenja razine homocisteina [22], a prisutna je u 10-20% opće populacije [21]. Homocistein djeluje na vazodilataciju snižavajući intracelularnu razinu adenozina koji ima kardioprotektivni i vazoprotektivni učinak te uzrokuje “otpuštanje” brojnih upalnih medijatora [34]. Homocistein “potpomaže” trombozu povećavajući sintezu tromboksana A<sub>2</sub>, smanjujući sintezu prostaciklina te inhibirajući prirodne antikoagulanse [35].

### 1.3.3. Povišene vrijednosti FVIII

Unatoč rastućem interesu za patogenezu trombofilije, uzrok mnogih trombotskih epizoda ostaje nerazjašnjen. Osim klasičnih testova na trombofiliju, sve više se prate i povišene vrijednosti faktora FVIII [36]. Povišene vrijednosti faktora FVIII smatraju se rizičnim faktorom za vensku trombozu [37] i povezuju se s povišenim rizikom za arterijsku trombozu u koronarnoj bolesti srca [38] i moždani udar [39]. Da su povišene vrijednosti FVIII rizični čimbenik za trombozu, govore studije koje su pokazale da bolesnici s odsustvom FVIII u hemofilijama imaju manji rizik od koronarnih poremećaja [40]. Studije koje govore povezanosti FVIII i ishemijskog moždanog udara, kao etiologiju navode aterotrombozu i moždani udar zbog bolesti velikih krvnih žila [41,42]. ARIC studija (engl. *The Atherosclerosis Risk in Communities*) pokazala je veliku povezanost faktora FVIII i vWF s rizičnim faktorima za aterosklerozu kao što su hipertenzija, šećerna bolest, povećani indeks tjelesne mase i trigliceridi. Neki od tih faktora su povezani s oštećenim endotelom i upalom na mjestu oštećenja krvne žile [36]. FVIII ima primarnu ulogu u adheziji trombocita na oštećeni dio endotela koji nastane tijekom ozljede [43]. FVIII se stvara u jetri i u plazmi cirkulira u svom inaktivnom obliku vezan za vWF koji ga štiti od proteolize. Prilikom ozljede krvne žile, FVIII se aktivira putem trombina, odvoji se od vWF te aktivira koagulacijsku kaskadu [36,37]. Turbulentno kretanje krvi i sile koje nastaju u stenoziranim krvnim žilama povećavaju otpuštanje vWF-a i stimuliraju adheziju trombocita te njihovu agregaciju na oštećena mjesta na zidovima arterija što dovodi do formiranja tromba. U isto vrijeme visoke razine faktora FVIII i vWF stimuliraju direktno formiranje trombina i dovode do povećane aktivacije trombocita i stvaranja fibrina koji dovodi do razvijanja okluzivnog tromba [36]. Vrijednosti vWF su pod kontrolom autosomalnih gena. Osim AB0 krvne grupe, smatra se da nema drugih genetičkih komponenti koje su povezane s visokim vrijednostima faktora VIII [36]. Povišene vrijednosti faktora FVIII u bolesnika s trombozom ostaju povišene neko vrijeme i obično nisu uzrokovane reakcijama akutne faze

[44,45]. Također prema istraživanju kojeg su proveli O'Donnell i sur., pokazano je da samo 50% trajno visokih razina faktora VIII je povezano sa visokim vrijednostima vWF, pokazujući da vWF nije uvijek odgovoran za visoke razine faktora VIII u plazmi [46]. Također studije su pokazale da se vrijednosti faktora VIII u plazmi povećavaju s dobi, te se smatra kako oralni kontraceptivi nemaju utjecaja na razine faktora VIII [47–49].

#### 1.4. Utjecaj trombofilije na rizik moždanog udara

Meta-analiza koja je uključila 68 studija sa 11 916 bolesnika s moždanim udarom i 96 057 kontrola pokazala je poveznicu između nasljednih trombofilija i rizika za nastanak ishemičnog moždanog udara [50]. Postoji nekoliko mehanizama preko kojeg trombofilije mogu dovesti do IMU. Prvo moguća je paradoksalna embolija, gdje ugrušak iz venske cirkulacije putem otvorenog foramena ovale (engl. *Patent foramen ovale*, PFO) dolazi u arterijsku cirkulaciju i uzrokuje emboliju. Drugo, neuravnotežena aktivacija trombina može doprinjeti stvaranju i progresiji aterosklerotskih lezija putem brojnih mehanizama kao što su aktivacija trombocita, disregulacija endotela te nakupljanje monocita i makrofaga [50].

#### 1.5. Otvoreni foramen ovale (PFO)

Otvoreni foramen ovale (engl. *Patent foramen ovale*, PFO) povezuje se s kriptogenim moždanim udarom, međutim studije koje su se provodile nisu uspjele potvrditi je li PFO izravan uzrok moždanog udara, rizični faktor ili slučajan nalaz. Potencijalni mehanizmi uključuju paradoksalnu emboliju, in situ formaciju ugruška unutar PFO-a, te atrijske aritmije zbog ometanja električnog signala. Glavni rizični faktori koji se povezuju s moždanim udarom i PFO-om su mlađa životna dob, veličina PFO-a, morfologija PFO-a, prisutnost atrijske septalne aneurizme, neravnoteža koagulacijskog sustava [51]. Atrijski septum se formira tijekom embriogeneze iz dvije membrane koje rastu iz atrijskih zidova (septum primum i septum secundum), ostavljajući ovalni prozorčić (foramen ovale) koji služi kao desno-lijevi šant u fetalnoj cirkulaciji. PFO se obično zatvara unutar prve godine života fuzijom dvije membrane. Poremećaj u zatvaranju dovodi do interatrijskog šanta – otvorenog foramena ovale [51,52]. Veličina i morfologija defekta je individualna, ovisi o strukturama koje su uključene [53]. Nekoliko studija potvrdilo je činjenicu da je najznačajniji rizični faktor za moždani udar povezan s PFO-om mlađa životna dob, koja se obično definira  $\leq 55$  godina [54,55]. Incidencija moždanog udara povezanog s PFO-om se smanjuje kako dob raste (0–30 godina: 34.3%, 30–80 godina: 25.4%, 90–100 godina: 20.2%). S druge strane incidencija moždanog udara u osoba s uobičajenim rizičnim faktorima kao što su hipertenzija, dislipidemija, pušenje i aritmije raste s dobi [56–58]. Overell i sur. u svojoj meta-analizi

analizirali su poveznicu PFO-a, moždanog udara i dobi i analiza je pokazala da je korelacija između PFO-a i moždanog udara bila niska u starijoj dobi, odnosno da su PFO i moždani udar funkcija mlađe dobi [55]. Prema studiji koju su proveli Handke i sur., kod bolesnika s moždanim udarom, PFO je otkriven u 43% bolesnika mlađe životne dobi te u 28% bolesnika starije životne dobi [59].

### 1.5.1. Epidemiologija

Otvoreni foramen ovale (PFO) je prisutan u ~ 25% opće populacije i smatra se kao najčešći uzrok D-L šanta kod odraslih [60–62]. Iako je PFO u većini slučajeva slučajan nalaz, PFO se također povezuje i s kriptogenim moždanim udarom, migrenom, perifernim embolijama i demencijom u Alzheimerovoj bolesti [54]. Bitno je prepoznati PFO visokog rizika od ponovnog moždanog udara kako bi se mogli pravovremeno zatvoriti [62–64]. SCAI (engl. *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*) smjernice iz 2021. godine osmišljene su za odabir bolesnika koji su kandidati za zatvaranje PFO zbog prevencije nastanka moždanog udara ili prevencije ponovnog nastanka moždanog udara uključujući populaciju koja obično nije uključena u velika randomizirana istraživanja, kao što su u našem slučaju bolesnici s trombofilijom [65].

SCAI smjernice (2021.):

- Kod bolesnika s trombofilijom i bez prethodnog moždanog udara, SCAI smjernice ne preporučuju zatvaranje PFO zajedno s antitrombotskom terapijom
- Kod bolesnika s anamnezom duboke venske tromboze (DVT) bez prethodnog moždanog udara, SCAI smjernice ne preporučuju zatvaranje PFO
- Kod bolesnika s trombofilijom na antitrombocitnoj terapiji, ali ne na antikoagulantnoj terapiji i koji su imali moždani udar povezan s PFO-om, SCAI smjernice preporučuju zatvaranje PFO umjesto antitrombocitne terapije
- Kod bolesnika s trombofilijom i prethodnim moždanim udarom povezanim s PFO-om, SCAI smjernice preporučuju zatvaranje PFO zajedno s doživotnom antikoagulantnom terapijom

### 1.5.2. Dijagnostika

Postoji nekoliko ultrazvučnih metoda dijagnostike PFO-a. Uobičajene metode su transezofagealna (TEE) i transtorakalna ehokardiografija (TTE) te transkranijalni Doppler (engl. *Transcranial doppler*, TCD) uz „bubble test“. TEE je slikovna tehnika izbora za dijagnozu PFO. TEE je bolja opcija od TTE jer može pouzdano izmjeriti veličinu i morfologiju PFO te omogućiti bolji pregled mjesta moguće komunikacije unutar srčane pregrade zbog blizine same sonde [66]. Kao metoda dijagnostike PFO još



se koristi „bubble test“. „Bubble test“ je test koji omogućava potvrdu komunikacije unutar srčane pregrade. Tijekom TEE putem kubitalne vene se primjenjuje fiziološka otopina koja se prethodno protrese i koja se tako aplicirana prikazuje kao kontrast, odnosno u obliku mjehurića. Nakon toga se bolesnika zamoli da napravi Valsalvin manevar, odnosno da duboko udahne i forsirano izdahne kroz zatvoren glotis. Ako postoji PFO, onda će se mjehurići nakon dolaska u desnu pretkljetku vrlo brzo pojaviti u lijevoj pretkljetki što je potvrda dijagnoze postojanja PFO. Osim kardiološke dijagnostike, neurološka dijagnostička inačica „TEE bubble testa“ je praćenje pojave mjehurića u srednjoj moždanoj arteriji TCD-om. Smatra se da TCD i TEE imaju komplementarnu važnost za dijagnozu PFO, međutim TCD bi trebao imati prednost zbog jednostavnosti i niskih troškova izvođenja te neinvazivnog karaktera [67].

## 1.6. Potencijalni mehanizmi nastanka moždanog udara kod bolesnika s PFO

### 1.6.1. Paradoksalna embolija

Danas najprihvaćenija hipoteza nastanka moždanog udara kod bolesnika sa PFO je paradoksalna embolija [68,69]. Taj fenomen podrazumijeva venski tromb koji putuje kroz D-L šant i uzrokuje arterijsku emboliju [56,62]. Tu hipotezu potvrđuju studije koje govore o veličini šanta kao rizičnom faktoru za moždani udar, zatim prikazi slučajeva o trombu koji je zapeo u tunelu PFO-a te moždanom udaru koju prati duboku vensku trombozu (DVT) [56]. S obzirom da se paradoksalna embolija danas najviše povezuje s moždanim udarom povezanim s PFO-om, duboka venska tromboza (DVT), tromboza zdjeličnih vena te hiperkoaguabilna stanja se smatraju rizičnim faktorima. Podležeca trombofilija, bilo nasljedna ili stečena predstavlja veliki rizik za nastanak embolije te se taj rizik smanjuje sa zatvaranjem PFO-a [70].

### 1.6.2. *In situ* stvaranje ugruška

Sve više podataka potvrđuje činjenicu da sam PFO može biti odgovoran za *in situ* stvaranje ugruška [64,69]. Tu hipotezu potvrđuje činjenica da specifična obilježja kao što su dugačak PFO te istodobna prisutnost atrijske septalne aneurizme povećavaju rizik od moždanog udara [54,71,72].

### 1.6.3. Aritmije

Embolijski incidenti kod bolesnika sa PFO-om mogu biti uzrokovani i atrijskim tahiaritmijama i/ili paroksizmalnom fibrilacijom atrijske, posebice u prisutnosti hipermobilnog atrijskog septuma [57,73,74]. Smatra se da 20-42% bolesnika sa PFO ili aneurizmom atrijske ima fibrilaciju atrijske ili undulaciju atrijske [74]. Smatra se da svi gore navedeni mehanizmi postoje zasebno i da njihovo sinergističko djelovanje dovodi do moždanog udara [51].

## 2. HIPOTEZA

Trombofilični poremećaj može biti uzrok ishemičnog moždanog udara u osoba koje imaju dokazani otvoreni foramen ovale i mlađe su životne dobi.

## 3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je analizirati bolesnike koji su imali moždani udar i imaju dokazani otvoreni foramen ovale te utvrditi imaju li ti bolesnici dokazanu trombofiliju ili trombofilične poremećaje koji bi mogli biti uzrokom moždanog udara.

## 4. ISPITANICI I METODE

U Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za hematologiju proveli smo retrospektivno istraživanje u razdoblju od 2012. do 2021. u koje smo uključili sve bolesnike s dijagnozom ishemijskog moždanog udara i otvorenog foramena ovale mlađe od 65 godina, a koji su bili upućeni hematologu zbog neobjašnjenog uzroka moždanog udara.

Podatci su prikupljeni preko bolničke baze podataka, pregledavanjem otpusnih pisama, anamneza i statusa te krvnih laboratorijskih nalaza.

Bolesnicima su iz medicinske dokumentacije prikupljeni sljedeći podaci: dob u vrijeme moždanog udara, spol, obiteljska anamneza, mutacija FV Leiden, mutacija protrombin G20210A, aktivnost proteina C i proteina S, aktivnost antitrombina, razina FVIII, lupus antikoagulant, antikardiolipinska protutijela, beta2-mikroglobulin, razina homocisteina te razina lipoproteina (a).

Također prikupljali smo podatke o napravljenoj transtorakalnoj ili transezofagealnoj ehokardiografiji ili napravljenom „bubble testu“ koji bi potvrdili postojanje otvorenog foramena ovale.

Podaci su obrađeni deskriptivnim statističkim metodama.

## 5. REZULTATI

U istraživanje smo uključili 57 bolesnika, od toga 33 žene (58%) i 24 muškarca (42%). Medijan dobi u vrijeme ishemijskog moždanog udara je bio 44 godine (raspon 20-64).

Ishemijski moždani udar je kod svih bolesnika dokazan MCST-om ili MR-om, te su svi bolesnici bili obrađeni po neurologu. Bolesnicima je u sklopu inicijalne obrade evaluirano imaju li hipertenziju, šećernu bolest i hiperlipidemiju, kao klasični rizični čimbenici za ishemijski moždani udar koji su isključeni kao mogući uzrok ishemijskog moždanog udara.

Trombofilija je opisana kod ukupno 14 (25%) bolesnika, 7 (50%) žena i 7 (50%) muškaraca. Mutacije FV Leiden zabilježene su kod 4 (7%) bolesnika, mutacije protrombina kod 3 (5%) bolesnika. Snižene vrijednosti proteina S zabilježene su kod 5 (9%) bolesnika. Antifosfolipidni sindrom je dokazan kod 3 (5%) bolesnika. Povišene vrijednosti faktora FVIII pronađene su kod 15 (26%) bolesnika. Povišene vrijednosti homocisteina pronašli smo kod 2 (3,5%) bolesnika, kao i povišene vrijednosti lipoproteina (3,5%) (a). Kod niti jednog bolesnika nije opisana snižena aktivnost proteina C niti manjak antitrombina. U 5 bolesnika je dokazana više od jedna vrsta trombofilije. Zajedno je dokazan manjak proteina S i antifosfolipidni sindrom, manjak proteina S i povišene vrijednosti lipoproteina (a), mutacija FV Leiden i povišene vrijednosti homocisteina, mutacija protrombina i mutacija FV Leiden te mutacija protrombina i antifosfolipidnog sindroma, (Tablica 1.)

Tablica 1. Prikaz demografskih podataka i raspodjela bolesnika prema vrsti dokazane trombofilije

	<b>Broj bolesnika N (%)</b>
<b>Ukupan broj bolesnika N</b>	57
<b>Medijan dobi, raspon</b>	44 (20-64)
<b>Spol (muški) N (%)</b>	24 (42)
<b>Dokazana trombofilija, ukupno N (%)</b>	14 (25)
<b>Mutacija FV Leiden N (%)</b>	4 (7)
<b>Mutacija protrombina N (%)</b>	3 (5)
<b>Manjak proteina S N (%)</b>	5 (9)
<b>Manjak proteina C N (%)</b>	0 (0)
<b>Manjak antitrombina N (%)</b>	0 (0)
<b>Povišene vrijednosti homocisteina N (%)</b>	2 (3,5)
<b>Povišene vrijednosti lipoproteina (a)</b>	2 (3,5)
<b>Antifosfolipidni sindrom N (%)</b>	3 (5)

<b>Povišene vrijednosti FVIII N (%)</b>	15 (26)
---	---------

Otvoren foramen ovale je dokazan kod svih ispitanika. Transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija napravljena je kod 46 (80%) bolesnika, a „bubble test“ 50 (88%) bolesnika. Oba testa je učinilo 39 (68%) bolesnika.

Otvoreni foramen ovale dokazan je transezofagealnim ultrazvukom (TEE) kod 38 (83%) bolesnika, bubble testom kod 50 (100%) bolesnika, (Tablica 2.) Različiti rezultati ova dva testa su opisana kod 8 bolesnika, koji su imali uredan nalaz ultrazvuka srca, ali je „bubble testom“ dokazan D-L shunt, (Tablica 3.)

Tablica 2. Dijagnostičke metode otkrivanja PFO i rezultati pretraga

	<b>UZV srca</b>	<b>„bubble test“</b>
<b>Ukupno bolesnika</b>	46	50
<b>Pozitivan test</b>	38	50
<b>Negativan test</b>	8	0

Tablica 3. Rezultati dijagnostičkih pretraga kod bolesnika koji su učinili TEE i „bubble test“

<b>Ukupno bolesnika</b>	39
<b>Pozitivan rezultat na oba testa</b>	31
<b>Uredan UZV srca, pozitivan bubble test</b>	8
<b>Opisan PFO na UZV srca, negativan bubble test</b>	0

## 6. RASPRAVA

Postoji sve više istraživanja koja povezuju trombofiliju i trombofilične poremećaje s rizikom nastanka moždanog udara, međutim poveznica još uvijek nije jasna. Meta-analiza koju su proveli Ornello i sur., nam govori da je četvrtina svih ishemičnih moždanih udara kriptogenog podrijetla [75]. Bolesnici s kriptogenim moždanim udarom upućuju se na brojne dijagnostičke pretrage s ciljem otkrivanja uzroka moždanog udara i sprječavanja ponovnog nastanka moždanog udara. Jedna od dijagnostičkih pretraga je testiranje na trombofiliju koje uključuje testiranje na nasljedne i stečene trombofilije, kao što smo i mi proveli u našem istraživanju. Smjernice Američke Udruge za srce/Američke Udruge za moždani udar (engl. *American Heart Association/American Stroke Association*) ne preporučuju testiranje na trombofiliju kod svih bolesnika s moždanim udarom. Unatoč tome, testiranje na trombofiliju se redovito provodi nakon ishemičnog moždanog udara, uključujući u situacijama upitnog značenja. Odluka o tome treba li provesti testiranje na trombofiliju bi se trebala temeljiti na tome bili li otkrivanje trombofilije utjecalo na postupanje s bolesnikom i na prognozu bolesti [76]. Sumnja na postojanje hiperkoaguabilnog stanja je povećana u bolesnika mlađe životne dobi s kriptogenim moždanim udarom, obiteljskom anamnezom neprovocirajućih tromboza, prethodnih spontanih pobačaja ili sistemnih znakova i simptoma koji su upućuju na hiperkoaguabilnost [6]. Dok rutinsko testiranje na nasljedne ili stečene trombofilije je nepotrebno kod starijih bolesnika, može biti od velike važnosti kod odabranih populacija kao što su pedijatrijski bolesnici, bolesnici mlađe životne dobi, bolesnici sa otvorenim foramenom ovale, te bolesnici na oralnoj kontracepciji koja sadrži estrogen i u trudnoći. U naše istraživanje bili su uključeni bolesnici mlađe životne dobi, s PFO-om i dokazanim ishemijskim moždanim udarom. Kod naših bolesnika PFO je detektiran transezofagealnom ehokardiografijom ili „bubble testom“ ili TCD-om. Pokazalo se da su „bubble test“ i TCD preciznije metode otkrivanja PFO s obzirom da je su te metode otkrile PFO u još u 8 (14%) bolesnika koji su imali uredan nalaz na transezofagealnoj ehokardiografiji. Prilikom prikupljanja podataka, najviše bolesnika je imalo povišen faktor FVIII (26%). Nekoliko istraživanja je pokazalo povezanost između povišenog faktora FVIII i rizika za nastanak moždanog udara. Kohortno istraživanje koje je proveo REGARDS (engl. *REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*, REGARDS) i koje je uključivalo >30 000 ispitanika pokazalo je da su povišene vrijednosti faktora FVIII povezane s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara neovisno o klasičnim kardiovaskularnim rizičnim faktorima (HR 1.3 [95% CI, 1.1–1.5]) [77]. Nadalje, u našem istraživanju zabilježili smo mutaciju FV Leiden u 7% bolesnika. U literaturi postoje oprečni podaci o povezanosti mutacije FV Leiden i ishemičnog moždanog udara. Velika GEOS studija (engl. *Genetics of Early Onset Stroke population*, GEOS) koja je uključila 830 ispitanika nije pronašla povezanost između mutacije FV Leiden i moždanog udara [78]. S druge strane meta-analiza 18 slučaj-kontrola istraživanja u koju su bili uključeni ispitanici mlađi od 50 godina s ishemičnim moždanim udarom, pokazala je da je mutacija FV Leiden bila dva puta češća u ispitanika s moždanim udarom, za razliku od kontrolne

skupine [79]. Mutacija gena za protrombin je u našem istraživanju zabilježena u 5% slučajeva. GEOS studija koja je uključila 397 ispitanika i 426 kontrola pokazala je da mutacija protrombina G20210A je povezana s ishemijskim moždanim udarom i da je povezanost još veća u mlađoj dobi [80]. Prema istraživanju kojeg su proveli Omran i sur., nasljedne trombofilije, mutacija FV Leiden i mutacija protrombina mogu povećati rizik od moždanog udara u mladih osoba, međutim to je većinom ograničeno na osobe koje ujedno imaju i PFO [76]. Također postoji nekoliko istraživanja koja su pokazala da paradoksalna embolizacija kao posljedica mutacije FV Leiden i mutacije protrombina u bolesnika s PFO može biti uzrok moždanog udara [81,82]. Iako se smatra da PFO dovodi do moždanog udara ili preko in situ tromba ili preko paradoksalne embolizacije venskog tromba u arterijskoj cirkulaciji, nejasno je povećavaju li trombofilije rizik od moždanog udara zbog PFO na populacijskoj razini. Dvije studije koje su provodile istraživanje u samo jednom centru potvrdile su da podjednak udio bolesnika koji su pozitivni na trombofiliju i imali su moždani udar ima PFO i da podjednak udio nema PFO. Međutim jedna studija je našla povezanost između prisutstva antifosfolipidnog sindroma i veličine PFO s ishemijskim moždanim udarom kod bolesnika mlađe životne dobi [83,84]. Što se tiče povezanosti između manjka proteina C, S i antitrombina i moždanog udara, ta povezanost je manje istraživana i manje poznata od ostalih ustanovljenih trombofiličnih mutacija [77,85]. Istraživanje slučaj-kontrola kod bolesnika s moždanim udarom pokazalo je da su ispitanici i kontrolna skupina imali sličan udio proteina C, S i antitrombina. Drugo istraživanje slučaj-kontrola koje je uključilo 130 ispitanika koju su imali <65 godina i moždani udar u anamnezi, pokazalo je da je veća prevalencija manjka proteina C i proteina S kod bolesnika nego kod kontrolne skupine. Također nije bilo zabilježenih slučajeva sniženih vrijednosti antitrombina [86]. U našem istraživanju snižene vrijednosti proteina S pronađene su u 8% bolesnika, dok snižene vrijednosti proteina C i antitrombina nisu zabilježene. Za razliku od nasljednih trombofilija, prevalencija i klinička značajnost antifosfolipidnih protutijela u osoba mlađe životne dobi s ishemijskim moždanim udarom je veća. U jednoj studiji u kojoj su sudjelovale mlade žene, 42% mladih žena s ishemijskim moždanim udarom je imalo pozitivna antikardiolipinska ili lupus antikoagulant protutijela, usporedno s 28% kontrola [87]. U multicentričnom slučaj-kontrola istraživanju u kojoj su sudjelovale žene <50 godina pronađeno je da su lupus antikoagulant i beta2-glikoprotein protutijela povezana s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara [88]. Prema ovim istraživanjima zaključak je da antifosfolipidni sindrom je važan rizični faktor za moždani udar u osoba mlađe životne dobi i da je potrebno testirati bolesnike u mlađoj dobnoj skupini [76]. Povišene vrijednosti homocisteina se također povezuju s rizikom za nastanak moždanog udara, što je potvrdilo i istraživanje koje je uključilo 1039 bolesnika s moždanim udarom. Serumska razina homocisteina je bila značajnu viša u bolesnika koji su ponovno preboljeli moždani udar u vremenu praćenja bolesnika nego u bolesnika koji nisu ponovno doživjeli moždani udar [89]. U našem istraživanju, 3,5% bolesnika je imalo povišene vrijednosti homocisteina. I zadnje što smo pratili kod naših ispitanika bile su vrijednosti lipoproteina (a) koji se osim moždanog udara povezuje i s koronarnom srčanom bolesti [90]. Istraživanje koje je proveo

REGARDS uključivalo je 30 239 ispitanika i pokazalo je da je lipoprotein (a) rizični faktor za moždani udar [90]. U našem istraživanju, 3,5 % bolesnika je imalo povišene vrijednosti lipoproteina (a).

S obzirom da bolesnici s trombofilijom i dokazanim PFO-om imaju veći rizik za ponovni moždani udar [91], glavno pitanje je treba li kod tih bolesnika zatvoriti PFO ili ne. Također potrebni su rezultati randomiziranih studija koji bi dali odgovor na pitanje učinkovitosti i sigurnosti perkutanog zatvaranja PFO u usporedbi s antikoagulantnom terapijom. Kao nuspojave perkutanog zatvaranja PFO-a može se javiti fibrilacija atrija kao posljedica postavljanja PFO okludera u blizini SA čvora i tako izazvati smetnje u provođenju impulsa. Od ostalih komplikacija može se javiti erozija okludera, hematoma ili krvarenje na mjestu punkcije femoralne vene te alergijska reakcija na okluder. Također kao rijetka komplikacija se može javiti tromboza okludera. Većina tromba se otkrije unutar prvih mjesec dana nakon implantacije [92]. Jedna studija koja je relevantna, ali mala, evaluirala je 72 bolesnika s ishemijskim moždanim udarom koji su bili upućeni na zatvaranje PFO-a i otkrila je da su bolesnici s trombofilijom prije zatvaranja PFO-a imali veći rizik od ponovnog moždanog udara od bolesnika koji nemaju trombofiliju, ali da su grupe ispitanika imale podjednak rizik za moždani udar nakon zatvaranja [93]. Prema SCAI smjernicama koje se odnose na bolesnike u dobi od 18 do 60 godina, za sada nema istraživanja koja bi dokazala korisnost zatvaranja PFO u osoba starijih od 60 godina. Također odbor koji je donio SCAI smjernice navodi da postoji ograničeni broj podataka i nemamo točne dokaze o koristi zatvaranja PFO-a uz antitrombotsku terapiju kod bolesnika s trombofilijom i prethodnim moždanim udarom. Međutim složili su se da je zatvaranje PFO-a i doživotna antitrombotska terapija dobra opcija za prevenciju ponavljanja moždanog udara, međutim potrebna su dodatna istraživanja u ovoj skupini kako bi se preciznije odredile prednosti i nedostaci [65]. Prema smjernicama Američke Udruge za srce/Američke Udruge za moždani udar (engl. *American Heart Association/American Stroke Association*) preporuke za sekundarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika sa PFO-om bi trebale biti temeljene na zajedničkoj odluci neurologa koji se u užem području djelovanja bavi vaskularnom neurologijom te kardiologa koji se bavi zatvaranjem PFO-a [94]. Meta-analiza istraživanja koja su analizirala zatvaranje PFO-a dala je zaključak da zatvaranje PFO-a ima koristi samo kod bolesnika s visokorizičnim anatomskim obilježjima kao što su veća veličina šanta te prisutnost atrijske septalne aneurizme [94]. Ako se PFO smatra niskorizičnim u smislu anatomskih obilježja, važno je razmotriti ostala klinička obilježja kako bi odredili je li PFO povezan s moždanim udarom ili je PFO slučajan nalaz. U stratifikaciji bolesnika s kriptogenim moždanim udarom i PFO-om i vjerojatnošću da je moždani udar povezan s PFO-om pomaže nam RoPE izračun (engl. *Risk of Paradoxical Embolism score*, RoPE). Čimbenici u RoPE izračunu koji upućuju na moždani udar koji je povezan s PFO-om su odsutnost hipertenzije i šećerne bolesti, prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA), prisutnost kortikalnog infarkta na slikovnoj dijagnostici te mlađa životna dob. Raspon u izračunu je od 1 do 10 s procijenjenom vjerojatnosti da je PFO uzrok moždanog udara od 0% ako je RoPE izračun od 0 do 3, do 88% ako je RoPE izračun od 9 do 10 [94]. (Tablica 4.)



Tablica 4. RoPE izračun tablica – kliničke karakteristike bolesnika za procjenjivanje povezanosti PFO-a i moždanog udara. Preuzeto iz: Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study [Internet] [95].

<b>Karakteristike bolesnika</b>	<b>Bodovi</b>
<b>Odsutnost hipertenzije</b>	+1
<b>Odsutnost šećerne bolesti</b>	+1
<b>Odsutnost moždanog udara</b>	+1
<b>Nepušači</b>	+1
<b>Kortikalni infarkt na slikovnoj dijagnostici</b>	+1
<b>Dob (godine)</b>	
<b>18-29</b>	+5
<b>30-39</b>	+4
<b>40-49</b>	+3
<b>50-59</b>	+2
<b>60-69</b>	+1
<b>≥70</b>	+0
<b>Ukupni RoPE izračun</b>	0-10

## 7. ZAKLJUČAK

Moždani udar u osoba mlađe životne dobi može imati značajan utjecaj na kvalitetu života s obzirom da zahvaća osobe u najproduktivnijim godinama. U usporedbi sa starijim bolesnicima, rizični faktori i etiologija moždanih udara u mlađoj dobi su drugačiji te se u mlađoj dobi posebice daje naglasak podležećim trombofiličnim stanjima. Prema rezultatima našeg istraživanja svim bolesnicima koji su u mlađoj dobi imali moždani udar i imaju otvoren PFO treba napraviti obradu na trombofiliju jer utvrđivanje podležećeg uzroka moždanog udara je važno da se spriječi ponovni nastanak moždanog udara. Povišene vrijednosti faktora FVIII koje ima najveći postotak naših bolesnika mogu biti rizik za vensku tromboemboliju i posljedični uzrok ishemijskog moždanog udara u osoba s PFO-om zbog paradoksalne embolije. Također zaključak našeg istraživanja je da bi se „bubble test“ trebao preporučiti kao standard u otkrivanju PFO-a jer se pokazala kao preciznija metoda u otkrivanju manjih shunt-ova.

## 8. ZAHVALE

Veliko hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Ani Boban na stručnoj pomoći u osmišljavanju i provedbi ovog istraživanja. Zahvaljujem joj se na uloženom vremenu, strpljenju i pristupačnosti tijekom pisanja ovog rada. Također zahvaljujem se prof. Branku Malojčiću na ustupljenoj bazi bolesnika.

Najveća zahvala ide mojoj obitelji, roditeljima Marini i Vilimu koji su mi pružili potporu, razumijevanje i bezuvjetnu ljubav tijekom svih ovih godina i hvala na svemu što su učinili za mene. Hvala mojim sestrama, Gabrijeli i Katarini, koje su su me trpile, ohrabrivale, pomagale s učenjem i uvijek gurale naprijed. Hvala mom bratu Oliveru na svakom: „Bina, samo samopouzdanje!“.

Zahvaljujem i svojim prijateljima na zajedničkom učenju, smijehu i motivaciji tijekom cijelog studija, uz vas je sve išlo puno lakše i drago mi je što vas imam!

Hvala Ti, bez Tebe ništa!

## 9. LITERATURA

- [1] Lovrenčić-Huzjan A. Migrena i moždani udar. *Medicus* 2021;30:99–104.
- [2] Ng KWP, Loh PK, Sharma VK. Role of Investigating Thrombophilic Disorders in Young Stroke. *Stroke Res Treat* 2011;2011:670138. <https://doi.org/10.4061/2011/670138>.
- [3] Rumboldt Z. Arterijska hipertenzija i moždani udar. [Internet]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/30053>
- [4] Kes P, Bašić-Kes V, Furić-Čunko V. DISLIPIDEMIJA I MOŽDANI UDAR U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA. *Acta Med Croat* 2014;9.
- [5] Brinar V. NEUROLOGIJA ZA MEDICINARE, drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. 2019.
- [6] Secondary prevention for specific causes of ischemic stroke and transient ischemic attack - UpToDate [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/secondary-prevention-for-specific-causes-of-ischemic-stroke-and-transient-ischemic-attack> (Pristupljeno 24. travnja 2022.)
- [7] Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao J-H, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11201–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1932554100>.
- [8] Kadojić D. Cerebrovaskularne komplikacije arterijske hipertenzije. *Period Biol* 2006;84.
- [9] Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. *Clinical neurology*. 2018.
- [10] Strandgaard S, Paulson OB. Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet Lond Engl* 1994;344:519–21. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91903-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91903-8).
- [11] Pemovska G. Šećerna bolest i moždani udar [Internet]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19230>
- [12] Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* 2016;351:380–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>.
- [13] Manola S, Pavlovic N. Ablation of atrial fibrillation in the Republic of Croatia. *Cardiol Croat* 2016;11:159–61. <https://doi.org/10.15836/ccar2016.159>.
- [14] Ong C-T, Wong Y-S, Wu C-S, Su Y-H. Atrial fibrillation is a predictor of in-hospital mortality in ischemic stroke patients. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1057–64. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S105703>.
- [15] Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet Lond Engl* 2009;373:155–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4).
- [16] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-367. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214876d>.
- [17] Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:1396–400. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1396>.
- [18] Comp PC, Esmon CT. Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with a Partial Deficiency of Protein S. *N Engl J Med* 1984;311:1525–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198412133112401>.
- [19] Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol* 2015;168:619–38. <https://doi.org/10.1111/bjh.13209>.
- [20] Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:133–44. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.005>.
- [21] Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.001>.
- [22] Tranquilli AL. Thrombophilia. Rijeka: IntechOpen; 2011. <https://doi.org/10.5772/1329>.
- [23] Kozma K, Jurca C, BEMBEA M. The genetic factors of hereditary thrombophilia and their implication in spontaneous abortion. *Romanian J Med Pract* 2015;10:94–101. <https://doi.org/10.37897/RJMP.2015.2.2>.
- [24] Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [25] Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:487–97. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226>.
- [26] Gupta A, Tun AM, Gupta K, Tuma F. Protein S Deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [27] Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol* 2000;7:290–5. <https://doi.org/10.1097/00062752-200009000-00006>.
- [28] Simcox L, Ormesher L, Tower C, Greer I. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci* 2015;16:28418–28. <https://doi.org/10.3390/ijms161226104>.
- [29] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- [30] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>.
- [31] Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000;53:487–96. <https://doi.org/10.1136/jcp.53.7.487>.
- [32] Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and Stroke. *Stroke* 2007;38:1959–66. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480657>.

- [33] Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. THE OBSTETRIC COMPLICATIONS IN WOMEN WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA. *Med Pharm Rep* 2018. <https://doi.org/10.15386/cjmed-1097>.
- [34] Riksen NP. Adenosine in health and disease a human in vivo study on genetic, metabolic, and pharmacological determinants of the cardiovascular effects of adenosine. 2007.
- [35] Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. *Lab Invest* 2001;81:645–72. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780275>.
- [36] Kamphuisen PW, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Elevated Factor VIII Levels and the Risk of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:731–8. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.5.731>.
- [37] Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Briët E, Rosendaal FR, Blann AD. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *The Lancet* 1995;345:152–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90166-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90166-3).
- [38] Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994;88:601–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb05079.x>.
- [39] Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999;100:736–42. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.7.736>.
- [40] Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors [Internet]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2207003/> (Pristupljeno 24. svibnja 2022.)
- [41] Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ. von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost* 1997;77:1104–8.
- [42] Pan W-H, Bai C-H, Chen J-R, Chiu H-C. Associations Between Carotid Atherosclerosis and High Factor VIII Activity, Dyslipidemia, and Hypertension. *Stroke* 1997;28:88–94. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.1.88>.
- [43] Siegler JE, Samai A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2015;21:597–602. <https://doi.org/10.1177/1076029615571630>.
- [44] O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kembell-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997;77:825–8.

- [45] Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5–9.
- [46] O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000;83:10–3.
- [47] Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993;70:380–5.
- [48] Cushman M, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, et al. Association of Fibrinogen and Coagulation Factors VII and VIII with Cardiovascular Risk Factors in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:665–76. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008799>.
- [49] Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Houwelingen HC, Eikenboom JC, Bertina RM, Rosendaal FR. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost* 1998;79:323–7.
- [50] Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012877. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012877>.
- [51] Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol* 2020;11.
- [52] Naqvi N, McCarthy KP, Ho SY. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis* 2018;10. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>.
- [53] Menillo AM, Lee LS, Pearson-Shaver AL. Atrial Septal Defec 2021.
- [54] Aggeli C, Verveniotis A, Andrikopoulou E, Vavuranakis E, Toutouzas K, Tousoulis D. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1849–61. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1406-1>.
- [55] Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
- [56] Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:403–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
- [57] Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale: The PFO-ASA Study. *Stroke* 2002;33:706–11. <https://doi.org/10.1161/hs0302.104543>.
- [58] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17–20. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X).

- [59] Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>.
- [60] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17–20. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60336-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60336-x).
- [61] Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619–25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>.
- [62] Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale Risk Assessment. *Interv Cardiol Clin* 2017;6:487–93. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.05.005>.
- [63] Maggiore P, Bellingue J, Chieng D, White D, Lan NSR, Jaltotage B, et al. Ischaemic Stroke and the Echocardiographic “Bubble Study”: Are We Screening the Right Patients? *Heart Lung Circ* 2019;28:1183–9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.007>.
- [64] Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Angelantonio ED, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs other PFOs. *Neurology* 2014;83:221–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000589>.
- [65] Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2022;0. <https://doi.org/10.1016/j.jscvai.2022.100039>.
- [66] Buchholz S, Shakil A, Figtree GA, Hansen PS, Bhindi R. Diagnosis and management of patent foramen ovale. *Postgrad Med J* 2012;88:217–25. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-130368>.
- [67] Komar M, Olszowska M, Przewłocki T, Podolec J, Stępniewski J, Sobień B, et al. Transcranial doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:16. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-16>.
- [68] Mirijello A, D’Errico MM, Curci S, Spatuzza P, Graziano D, La Viola M, et al. Paradoxical embolism with thrombus stuck in a patent foramen ovale: a review of treatment strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8885–90. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201812\\_16657](https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16657).
- [69] Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011503>.
- [70] Hviid CVB, Simonsen CZ, Hvas A-M. Recurrence Risk in Patients with Cryptogenic Stroke, Patent Foramen Ovale, and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:1839–48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693739>.
- [71] Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F, Meier B. Patent foramen ovale: indications for closure and techniques. *EuroIntervention* 2016;12:X7–12. <https://doi.org/10.4244/EIJV12SXA2>.



- [72] Tanzi A, Onorato E, Casilli F, Anzola GP. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? *Acta Neurol Scand* 2016;133:281–8. <https://doi.org/10.1111/ane.12456>.
- [73] Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of Atrial Septal Aneurysms in Patients With Cerebral Ischemic Events. *Circulation* 1999;99:1942–4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.15.1942>.
- [74] Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser M-G, Le Heuzey J-Y, et al. Significant Association of Atrial Vulnerability With Atrial Septal Abnormalities in Young Patients With Ischemic Stroke of Unknown Cause. *Stroke* 2000;31:398–403. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.2.398>.
- [75] Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;49:814–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020031>.
- [76] Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke. *Stroke* 2021;52:1874–84. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360>.
- [77] Zakai N, Judd S, Kissela B, Howard G, Safford M, Cushman M. Factor VIII, Protein C and Cardiovascular Disease Risk: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Thromb Haemost* 2018;118:1305–15. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1655766>.
- [78] Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, Sparks MJ, O'Connell JR, Stine OC, et al. Factor V Leiden and Ischemic Stroke Risk: The Genetics of Early Onset Stroke (GEOS) Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:419–23. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.007>.
- [79] Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-Analysis of Factor V Leiden and Ischemic Stroke in Young Adults: The Importance of Case Ascertainment. *Stroke* 2010;41:1599–603. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581256>.
- [80] Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A Mutation Is Associated With Young-Onset Stroke. *Stroke* 2014;45:961–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004063>.
- [81] Lichy C, Reuner KH, Buggle F, Litfin F, Rickmann H, Kunze A, et al. Prothrombin G20210A Mutation, but Not Factor V Leiden, Is a Risk Factor in Patients with Persistent Foramen ovale and Otherwise Unexplained Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:83–7. <https://doi.org/10.1159/000070120>.
- [82] Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic Mutations as Risk Factors for Cryptogenic Ischemic Cerebrovascular Events in Young Subjects With Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2007;38:2070–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480863>.
- [83] Belvís R, Santamaría A, Martí-Fàbregas J, Leta RG, Cocho D, Borrell M, et al. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:537–42. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3281420398>.

- [84] Favaretto E, Sartori M, Conti E, Legnani C, Palareti G. G1691A factor V and G20210A FII mutations, acute ischemic stroke of unknown cause, and patent foramen ovale. *Thromb Res* 2012;130:720–4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.07.020>.
- [85] Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for Inherited Thrombophilias in Arterial Stroke: Can It Cause More Harm Than Good? *Stroke* 2010;41:2985–90. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595199>.
- [86] Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kalra L, Rudd AG, et al. Ethnic Differences in Markers of Thrombophilia: Implications for the Investigation of Ischemic Stroke in Multiethnic Populations: The South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1821–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000083049.65008.5F>.
- [87] Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid Antibodies and Stroke in Young Women. *Stroke* 2002;33:2396–401. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000031927.25510.D1>.
- [88] Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70239-X).
- [89] Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and Risk of Recurrent Stroke. *Stroke* 2003;34:1258–61. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000069017.78624.37>.
- [90] Arora P, Kalra R, Callas PW, Alexander KS, Zakai NA, Wadley V, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke in the REGARDS Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:810–8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311857>.
- [91] Liu K, Song B, Palacios IF, Inglessis-Azuaje I, Deng W, McMullin D, et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2745–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.059>.
- [92] Collado FMS, Poulin M, Murphy JJ, Jneid H, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007146. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007146>.
- [93] Giardini A, Denti A, Formigari R, Bronzetti G, Prandstraller D, Bonvicini M, et al. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004;94:1012–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.056>.
- [94] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.

- [95] Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2015;40:52–8. <https://doi.org/10.1159/000430998>.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11. kolovoza 1997. u Koprivnici. Pohađala sam Osnovnu školu Sidonije Rubido Erdódy u Gornjoj Rijeci. Godine 2012. upisala sam prirodoslovno – matematičku gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkoga u Križevcima, a 2016. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku (ak.god. 2017./2018.). Također kao članica Sekcije za infektologiju u akademskoj godini 2020./2021. dobila sam Rektorovo priznanje za projekt „Volontiraj na zaraznoj“, nesebičan požrtvovan i human doprinos radu Klinike za infektologiju „Dr. Fran Mihaljević“ i borbi protiv COVID-19 bolesti. Aktivna sam članica udruge Svjetski savez mladih Hrvatska u sklopu koje sam dvije godine sudjelovala u organizaciji projekta „Ljetna škola bioetike i ljudskih prava“ u Šibeniku (2021., 2022.). Koautorica sam nekoliko znanstvenih članaka.